

**1. Bezeichnung der Arzneimittel**

Arterenol® 1 ml  
Arterenol® 25 ml

Wirkstoff: Norepinephrinhydrochlorid

**2. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

**3. Zusammensetzung der Arzneimittel****3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Antihypotonikum

**3.2 Bestandteile nach der Art und arznei-  
lich wirksame Bestandteile nach Art  
und Menge****– arzneilich wirksame Bestandteile**

*Arterenol 1 ml und Arterenol 25 ml:*

1 ml Injektionslösung enthält  
1,22 mg Norepinephrinhydrochlorid, ent-  
sprechend 1,0 mg Norepinephrin (Noradre-  
nalin, linksdrehend) in der Konzentration  
0,1 ‰ („1 : 1000“) in isotonischer Lösung.

**– sonstige Bestandteile**

4 mg Chlorobutanol-Hemihydrat pro ml als  
Konservierungsmittel, maximal 0,5 mg Natri-  
umdisulfid (entsprechend maximal 0,34 mg  
SO<sub>2</sub>) pro ml als Antioxidans, Natriumchlorid,  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. Anwendungsgebiete**

- Verschiedene Schockformen, z. B. bei Vergiftungen oder schweren Infektionen;
- als vasokonstringierender Zusatz zu Lokalanästhetika-Lösungen.

**5. Gegenanzeigen****Systemische Anwendung**

Systemisch darf Arterenol nicht angewendet werden bei:

- Hypertonie
- Thyreotoxikose
- Phäochromozytom
- Engwinkelglaukom
- Prostataadenom mit Restharnbildung
- paroxysmaler Tachykardie
- hochfrequenter absoluter Arrhythmie
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- Koronar- und Herzmuskelerkrankungen
- sklerotischen Gefäßveränderungen
- Cor pulmonale
- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile.

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

**Lokale Anwendung**

Lokal darf Arterenol nicht angewendet werden bei:

- Engwinkelglaukom
- paroxysmaler Tachykardie
- hochfrequenter absoluter Arrhythmie
- Anästhesien im Endstrombereich, insbesondere von Fingern, Zehen, Penis, Nasenspitze
- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile.

**Warnhinweis:**

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

In der Schwangerschaft darf Arterenol nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung, in möglichst niedriger Dosierung und unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden (weitere Hinweise siehe unter 14.).

**6. Nebenwirkungen**

Die möglichen Nebenwirkungen leiten sich von der Hauptwirkung ab und sind meist Ausdruck einer zu hohen Dosierung oder zu raschen intravenösen Zufuhr:

Unsicherheits- und Angstgefühl, Zittern, Hautblässe, Herzklopfen, pektanginöse Beschwerden, Hyperglykämie. Infolge zu hoher Dosierung oder zu rascher intravenöser Zufuhr kann es zu starkem Blutdruckanstieg und ventrikulären Rhythmusstörungen, im Extremfall zu Kammerflimmern kommen.

**Besonderer Hinweis:**

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

**7. Wechselwirkungen mit  
anderen Mitteln**

Während der Anästhesie mit Halothan oder Cyclopropan ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arterenol wegen der Gefahr von Herzrhythmusstörungen Vorsicht geboten.

Zu einer Wirkungsverstärkung von Norepinephrin (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 (Antazolin, Diphenhydramin, Medrylamin), Guanethidin, Reserpin, Methyldopa, Levothyroxin, Carbazochrom, Orniressin, Alkohol, MAO-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 Norepinephrin kann die gleichzeitige Gabe von Betablockern oder Phentiazinen führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alpha-Rezeptorenblockern (z. B. Phentolamin, Phenoxybenzamin) kann sich die Norepinephrin-Wirkung sogar umkehren (= Blutdrucksenkung).

Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika wird durch Arterenol vermindert.

**8. Warnhinweise**

entfällt

**9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

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

**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben****Systemische Anwendung:**

Eine Stabilisierung des Blutdruckes erzielt man am besten durch intravenöse Infusion, zum Beispiel im Dauertropf. Die Durchschnittsdosis beträgt 0,1 µg/kg Körpergewicht in der Minute. Das entspricht bei einem Körpergewicht von 60 kg 1 ml Arterenol im Verlauf von 3 Stunden. Die Dosierung erfolgt individuell.

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

Wenn keine Schockanzeichen bestehen, kann Arterenol auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Die Einzeldosen sind: subkutan 0,3–0,8 ml; intramuskulär 0,25 ml Arterenol.

**Lokale Anwendung:**

Als Zusatz zu Lokalanästhetika wird Arterenol erst unmittelbar vor Gebrauch zugegeben.

**Anästhesie in der Zahnheilkunde:**

1 Tropfen Arterenol auf 1 ml Anästhesielösung.

**Infiltrationsanästhesie:**

In den übrigen Körpergegenden, bei denen große Mengen von Anästhesielösung benötigt werden, genügt ein Zusatz von 2 Tropfen Arterenol auf 10 ml Anästhesielösung.

**Leitungsanästhesie:**

1 Tropfen Arterenol pro ml Anästhesielösung, wobei nur geringe Mengen Lösung angewendet werden.

**Maximale Einzeldosen:**

Lokalanästhesie im Kopf- und Halsbereich (Zahnheilkunde, Oto-Rhino-Laryngologie): 0,5 mg = 0,5 ml Arterenol.

Infiltrationsanästhesie: 1 mg = 1 ml Arterenol.

**11. Art und Dauer der Anwendung**

Arterenol wird im Allgemeinen intravenös infundiert.

Arterenol kann auch subkutan oder intramuskulär injiziert werden, wenn keine Resorptionsstörungen, z. B. durch Schock, bestehen.

Lokal wird Arterenol vor allem als Zusatz zu Lokalanästhetika angewendet.

Die Anwendungsdauer der intravenösen Infusion ist im Allgemeinen kurz, entsprechend 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 langdauernder intravenöser Infusion lokale ischämische Nekrosen auftreten können.

**12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel****a) Symptome der Intoxikation**

Bei Vergiftungen durch Überdosierung treten durch allgemeine Vasokonstriktion folgende Symptome auf:

**Systemisch:** Blutdruckanstieg; blasse bis blassgraue, kalte, schlecht durchblutete Haut; Bradykardie durch parasympathische Gegenregulation, Kreislaufzentralisation, Atemnot, Schwindel, Ohnmacht, Kammerflimmern, 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 ausge dehnte und tiefgreifende Hautnekrosen.

**b) Therapie von Intoxikationen**

Flachlagerung, vorsichtige Infusion eines vasodilatatorisch wirkenden Präparates oder vorsichtige Infusion von Nitroprussidnatrium.

Bei paravasaler Gewebsschädigung: Infusion unterbrechen bzw. durch Anonyma- oder Cava-Katheter weiterführen. Infiltration mit einem vasodilatatorisch wirkenden Präparat in Hyaluronidase (Herstellerinformation beachten).

**13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind****13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

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  $\alpha$ - und  $\beta_1$ -Rezeptoren, aber nur schwach auf  $\beta_2$ -Rezeptoren. Seine augenfälligste Eigenschaft ist die Auslösung einer Vasokonstriktion ( $\alpha$ -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  $\beta_1$ -Rezeptoren ist zwar mit der von Epinephrin vergleichbar, sie wird jedoch meistens durch den Einfluss des Blutdruckanstiegs überspielt, der über Baro-Rezeptoren 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  $\beta_2$ -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  $\alpha$ -Rezeptorblockern oder Vasodilatoren kann sein blutdrucksteigernder Effekt abgeschwächt und das Verhältnis zwischen  $\alpha$ -mimetischer Vasokonstriktion und  $\beta_1$ -mimetischer kardialer Stimulation variiert werden.

Therapeutisch sind folgende Wirkungen von Norepinephrin von Bedeutung:

**Bei Schockzuständen** Blutdrucksteigerung, vor allem bei Verlust des Gefäßtonus wie im septischen und anaphylaktischen Schock. Bei bestehender Hypotonie kommt auch der  $\beta_1$ -agonistische (positiv inotrope und positiv chronotrope) kardiale Effekt von Norepinephrin zum Tragen.

**Bei bradykardem Low-Output-Syndrom** (nach Reanimation, anaphylaktischem Schock oder kardiopulmonalem Bypass) Steigerung von Herzminutenvolumen und Blutdruck; das Verhältnis von kardialer und vasal-peripherer Stimulation kann durch Kombination von Norepinephrin mit anderen Sympathomimetika bzw. mit Vasodilatoren oder Alpha-Rezeptorblockern so variiert werden, dass zum Beispiel eine Steigerung der Herzleistung bei relativ niedrigem myokardialen Sauerstoffverbrauch und ohne wesentliche Einschränkung der Nierenperfusion resultiert. Auch bei pulmonaler Stauung, zum Beispiel im kardiogenen oder septischen Schock, kann dieser Kombinationseffekt vorteilhaft sein.

**Bei lokaler Anwendung** Vasokonstriktion, dadurch Resorptionsverzögerung und Verlängerung der Wirkung von Lokalanästhetika.

**13.2 Toxikologische Eigenschaften**

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:

LD<sub>50</sub> 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.

**13.3 Pharmakokinetik**

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 im Allgemeinen als i.v. Infusion appliziert. Die subkutane oder intramuskuläre Injektion bewirkt einen rasch eintretenden und ca. 20–30 Minuten anhaltenden Blutdruckanstieg. Durch ausgeprägte lokale Vasokonstriktion kön-

nen jedoch Resorption und systemischer Effekt erheblich verringert werden.

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.

**13.4 Bioverfügbarkeit**

Die Bioverfügbarkeit von subkutan oder intramuskulär appliziertem Arterenol ist durch lokale Vasokonstriktion eingeschränkt. Bei oraler Gabe ist Arterenol nahezu unwirksam, da es im Darm und bei der anschließenden ersten Leberpassage abgebaut wird.

**14. Sonstige Hinweise**

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 Sulfite als Antioxidans.

Zur Herstellung und Aufbewahrung von Rezepturen mit Arterenol ist nur Neutralglas bzw. hydrolysebeständiges Glas (Glasart I oder II Pharm. 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 Farbtonung oder eine Trübung deutet auf beginnenden Abbau des Wirkstoffmoleküls hin. Aus Arterenol hergestellte Lösungen sind innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen.

**Anwendung in 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.

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

**15. Dauer der Haltbarkeit**

Arterenol ist 3 Jahre haltbar.

Norepinephrin wird durch Lichteinwirkung und im alkalischen Bereich rasch abgebaut. Arterenol ist daher mit Inertgas überlagert und nach der Entnahme nur begrenzt haltbar.

Der Zeitpunkt der Erstentnahme ist auf dem Etikett der Durchstechflasche zu vermerken. Angebrochene Flaschen sollen sachgerecht gelagert und innerhalb von 5 Tagen aufgebraucht werden.

**16. Besondere Lager-  
und Aufbewahrungshinweise***Arterenol 1 ml:*

Ampullen vor Licht schützen und nicht über +25 °C lagern.

*Arterenol 25 ml:*

Durchstechflaschen zwischen +2 °C und +8 °C lagern.

**17. Darreichungsformen und  
Packungsgrößen***Arterenol 1 ml*

Injektionslösung

5 Ampullen zu 1 ml N2

Krankenhauspackung: 25 Ampullen zu 1 ml

*Arterenol 25 ml*

Injektionslösung

Durchstechflasche zu 25 ml

**18. Stand der Information**

November 2001

**19. Name oder Firma und Anschrift  
des pharmazeutischen  
Unternehmers**

Aventis Pharma Deutschland GmbH  
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:  
Postfach 11 09  
D-65796 Bad Soden

Telefon: (0 69) 3 05-2 20 44

Telefax: (0 69) 3 05-2 31 00

E-Mail: callcenter@aventis.com

Dieses Arzneimittel ist nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf