# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norepinephrin Aguettant 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2 mg Norepinephrintartrat, entsprechend 1 mg Norepinephrin.
Jede 4-ml-Ampulle enthält 8 mg Norepinephrintartrat, entsprechend 4 mg Norepinephrin.
Jede 8-ml-Ampulle enthält 16 mg Norepinephrintartrat, entsprechend 8 mg Norepinephrin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3,3 mg Natrium.
Jede 4-ml-Ampulle enthält 13,2 mg Natrium
Jede 8-ml-Ampulle enthält 26,4 mg Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)
Klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung
pH-Wert = 3,0 bis 4,0
Osmolalität = 250 – 320 mOsm/kg

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Norepinephrin ist bei Erwachsenen für die Notfallwiederherstellung des Blutdrucks bei akuter Hypotonie indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Dosierung**
Norepinephrin Aguettant ist vor der Verwendung zu verdünnen. Nach der Verdünnung beträgt die Endkonzentration der Infusionslösung in der Regel 40 mg/l Norepinephrin (entsprechend 80 mg/l Norepinephrintartrat). Wenn andere Verdünnungen verwendet werden, muss vor Beginn der Therapie sichergestellt werden, dass die Berechnung korrekt ist.
Anweisungen zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6.

*Erwachsene:*
Anfängliche Infusionsgeschwindigkeit:
Die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit soll zwischen 10 ml/Stunde und 20 ml/Stunde (0,16 ml/min bis 0,33 ml/min) betragen.
Dies entspricht 0,4 mg/Stunde bis 0,8 mg/Stunde Norepinephrin (entspricht 0,8 mg/Stunde bis 1,6 mg/Stunde Norepinephrintartrat).

Dosistitration:
Sobald eine Norepinephrin-Infusion begonnen wurde, ist die Dosis in Abhängigkeit von der beobachteten blutdrucksteigenden Wirkung zu titrieren. Die Dosis, die erforderlich ist, um eine Normotonie zu erreichen und aufrechtzuerhalten, ist von Person zu Person sehr unterschiedlich. Ziel ist es, einen niedrigen normalen systolischen Blutdruck (100-120 mmHg) oder einen adäquaten mittleren arteriellen Blutdruck (mehr als 65 bis 80 mmHg, je nach Zustand des Patienten) zu erreichen.

Anweisungen zur Dosierung:
Die Dosierung in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten ist in den nachstehenden Tabellen aufgeführt. Es stehen zwei Tabellen zur Verfügung:

- **Tabelle 1**: Dosierung für Norepinephrin,
- **Tabelle 2**: Dosierung für Norepinephrin-TARTRAT.

**Tabelle 1: Dosierungstabelle (für Norepinephrin)**

| | Norepinephrin Infusionslösung zu 40 mg/l | | |
|---|---|---|---|
| Gewicht des Patienten | Dosierung (µg/kg/min) (Norepinephrin) | Dosierung (mg/h) (Norepinephrin) | Infusionsgeschwindigkeit (ml/h) |
| 40 kg | 0,05 | 0,12 | 3 |
| | 0,1 | 0,24 | 6 |
| | 0,25 | 0,6 | 15 |
| | 0,5 | 1,2 | 30 |
| | 1 | 2,4 | 60 |
| 50 kg | 0,05 | 0,15 | 3,75 |
| | 0,1 | 0,3 | 7,5 |
| | 0,25 | 0,75 | 18,75 |
| | 0,5 | 1,5 | 37,5 |
| | 1 | 3 | 75 |
| 60 kg | 0,05 | 0,18 | 4,5 |
| | 0,1 | 0,36 | 9 |
| | 0,25 | 0,9 | 22,5 |
| | 0,5 | 1,8 | 45 |
| | 1 | 3,6 | 90 |
| 70 kg | 0,05 | 0,21 | 5,25 |
| | 0,1 | 0,42 | 10,5 |
| | 0,25 | 1,05 | 26,25 |
| | 0,5 | 2,1 | 52,5 |
| | 1 | 4,2 | 105 |
| 80 kg | 0,05 | 0,24 | 6 |
| | 0,1 | 0,48 | 12 |
| | 0,25 | 1,2 | 30 |
| | 0,5 | 2,4 | 60 |
| | 1 | 4,8 | 120 |
| 90 kg | 0,05 | 0,27 | 6,75 |
| | 0,1 | 0,54 | 13,5 |
| | 0,25 | 1,35 | 33,75 |
| | 0,5 | 2,7 | 67,5 |
| | 1 | 5,4 | 135 |

- **Tabelle 2: Dosierungstabelle (für Norepinephrin-TARTRAT)**.

| | - Norepinephrin Infusionslösung zu 80 mg/l (für Norepinephrintartrat) | | |
|---|---|---|---|
| Gewicht des Patienten | Dosierung (µg/kg/min) (Norepinephrin - TARTRAT) | Dosierung (mg/h) (Norepinephrin - TARTRAT) | Infusionsgeschwindigkeit (ml/h) |
| 40 kg | 0,1 | 0,24 | 3 |
| | 0,2 | 0,48 | 6 |
| | 0,5 | 1,2 | 15 |
| | 1 | 2,4 | 30 |
| | 2 | 4,8 | 60 |
| 50 kg | 0,1 | 0,3 | 3,75 |
| | 0,2 | 0,6 | 7,5 |
| | 0,5 | 1,5 | 18,75 |
| | 1 | 3 | 37,5 |
| | 2 | 6 | 75 |
| 60 kg | 0,1 | 0,36 | 4,5 |
| | 0,2 | 0,72 | 9 |
| | 0,5 | 1,8 | 22,5 |
| | 1 | 3,6 | 45 |
| | 2 | 7,2 | 90 |
| 70 kg | 0,1 | 0,42 | 5,25 |
| | 0,2 | 0,84 | 10,5 |
| | 0,5 | 2,1 | 26,25 |
| | 1 | 4,2 | 52,5 |
| | 2 | 8,4 | 105 |
| 80 kg | 0,1 | 0,48 | 6 |
| | 0,2 | 0,96 | 12 |
| | 0,5 | 2,4 | 30 |
| | 1 | 4,8 | 60 |
| | 2 | 9,6 | 120 |
| 90 kg | 0,1 | 0,54 | 6,75 |
| | 0,2 | 1,08 | 13,5 |
| | 0,5 | 2,7 | 33,75 |
| | 1 | 5,4 | 67,5 |
| | 2 | 10,8 | 135 |

Dauer der Behandlung und Überwachung:
Die Behandlung mit Norepinephrin ist so lange fortzusetzen, wie eine vasoaktive medikamentöse Unterstützung angezeigt ist. Während der gesamten Dauer der Norepinephrin-Therapie muss der Patient streng überwacht werden.

*Blutdruckkontrolle:*
Messen Sie den Blutdruck zu Beginn der Infusion alle zwei Minuten, bis der gewünschte Blutdruck erreicht ist. Danach alle fünf Minuten, wenn der gewünschte Blutdruck erreicht ist, wenn die Verabreichung fortgesetzt werden muss. Die Infusion soll mit einer kontrollierten Geschwindigkeit erfolgen, und der Patient soll während der gesamten Dauer der Norepinephrin-Therapie sorgfältig überwacht werden.

Abbruch der Behandlung
Um einen katastrophalen Blutdruckabfall zu vermeiden, darf die Infusion nicht abrupt abgebrochen werden, sondern ist schrittweise abzusetzen.

*Ältere Patienten:*
Die Dosisauswahl für ältere Patienten sollte im Allgemeinen mit Vorsicht erfolgen und am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnen, um der größeren Häufigkeit von eingeschränkter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie Begleiterkrankungen oder anderen Arzneimitteltherapien Rechnung zu tragen (siehe Abschnitt 4.4).

*Kinder und Jugendliche:*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Norepinephrin bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

*Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung*
Es gibt keine Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung.

**Art der Anwendung**
Nur zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.
Norepinephrin ist über einen zentralen Venenkatheter anzuwenden, um das Risiko von Paravasation und einer daraus resultierenden Gewebsnekrose zu verringern.
Die Infusion soll mit einer kontrollierten Geschwindigkeit erfolgen, entweder über eine Spritzenpumpe oder eine Infusionspumpe oder einen Tropfenzähler.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hypotonie aufgrund eines Blutvolumendefizits (Hypovolämie).
- Nicht mit Cyclopropan- oder Halothan-Anästhetika verwenden, da dies zu schweren Herzrhythmusstörungen einschließlich Kammerflimmern führen kann. Zu den Wechselwirkungen siehe Abschnitt 4.5.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

- Nicht unverdünnt verwenden.
- Norepinephrin soll nur in Verbindung mit einem geeigneten Blutvolumenersatz angewendet werden.
- Um eine Hypertonie zu vermeiden, soll bei der Verabreichung von Norepinephrin-Infusionen der Blutdruck und die Blutflussgeschwindigkeit häufig überwacht werden.
- Um frühe Anzeichen einer durch Vasopressoren induzierten Ischämie der Extremitäten zu erkennen und die notwendigen Maßnahmen zu ergreifen (z. B. Hochlagern der betroffenen Extremität, Schienung, Erwärmung der betroffenen Extremität mit einem geeigneten Hilfsmittel oder Anwendung von Vasodilatatoren), um eine Verschlimmerung des Zustands zu verhindern und die mit einer Nekrose der Extremitäten verbundenen Risiken zu verringern, sollen Patienten, die Norepinephrin erhalten, genau überwacht werden.
- Paravasationsrisiko:

Es ist wichtig, die Infusionsstelle regelmäßig auf freien Fluss zu überprüfen. Es ist darauf zu achten, dass eine Paravasation vermieden wird, die zu einer Nekrose des Gewebes rund um die für die Injektion verwendete Vene führen würde. Aufgrund der Vasokonstriktion der Venenwand mit erhöhter Permeabilität, kann es zu einem Austreten von Norepinephrin in das Gewebe um die infundierte Vene kommen. Dies kann zu einem Ausbleichen des Gewebes führen und ist nicht auf eine eindeutige Paravasation zurückzuführen. Um die Auswirkungen der lokalen Vasokonstriktion abklingen zu lassen, soll ein Wechsel der Infusionsstelle in Betracht gezogen werden, wenn es zu einem Ausbleichen kommt.

Behandlung der Ischämie aufgrund von Paravasation:
Bei einem extravasalen Austritt des Arzneimittels oder einer extravenösen Injektion kann es aufgrund der vasokonstriktiven Wirkung des Arzneimittels zu einer Schädigung des Gewebes kommen. Der Bereich muss dann sofort mit 10 bis 15 ml physiologischer Kochsalzlösung, die 5 bis 10 mg Phentolaminmesilat, einen adrenergen Hemmstoff, enthält, infiltriert werden. Es ist erforderlich, eine Spritze mit einer feinen Nadel zu verwenden und die Injektion lokal vorzunehmen. Dieser Bereich ist einfach durch sein kaltes, hartes und bleiches Erscheinungsbild erkennbar.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Vorsicht und Einhaltung der strikten Indikation sind in folgenden Fällen geboten:
- Liegt eine erhebliche linksventrikuläre Dysfunktion in Verbindung mit einer akuten Hypotonie vor, muss der Blutdruck des Patienten sorgfältig bewertet werden. Der Beginn der unterstützenden Therapie und die diagnostische Bewertung sollen gleichzeitig erfolgen. Nur Patienten mit refraktärer Hypotonie und kardiogenem Schock, insbesondere solche ohne erhöhten systemischen Gefäßwiderstand, sollen Norepinephrin erhalten.
- Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Koronarthrombose, Mesenterialvenenthrombose oder peripherer Gefäßthrombose geboten, da Norepinephrin die Ischämie verschlimmern und den Infarktbereich vergrößern kann. Bei Patienten mit Hypotonie nach einem Myokardinfarkt und Patienten mit Prinzmetal-Angina ist ähnliche Vorsicht erforderlich.
- Treten während der Behandlung Herzrhythmusstörungen auf, muss die Dosis gesenkt werden.
- Bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion oder Diabetes mellitus ist Vorsicht geboten.
- Ältere Patienten können aufgrund einer größeren Häufigkeit von Leber-, Nieren- oder Herzfunktionsstörungen und Begleiterkrankungen oder anderen Arzneimitteltherapien besonders empfindlich auf die Wirkungen von Norepinephrin reagieren.
- Von der Anwendung von Norepinephrin bei Kindern wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung eines α-Blockers (Phentolaminmesilat) kann die vasopressorische Wirkung (verursacht durch die adrenerge Wirkung auf die Gefäße) vermindern; andererseits kann die gleichzeitige Anwendung eines ß-Blockers (Propranolol) dazu führen, dass die stimulierende Wirkung des Arzneimittels auf das Herz abnimmt und die hypertensorische Wirkung (verursacht durch die Verringerung der arteriolären Dilatation) aufgrund der adrenergen ß1-Stimulation zunimmt.

Norepinephrin Aguettant enthält Natrium:

Dieses Arzneimittel enthält 3.3 mg Natrium pro ml, entsprechend 0.16 % 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

**Kontraindizierte Kombinationen**
**Volatile Halogen-Anästhetika:** schwere ventrikuläre Arrhythmie (Erhöhung der Erregbarkeit des Herzens).
Die Anwendung von Pressoraminen mit Cyclopropan, Halothan, Chloroform, Enfluran oder anderen halogenierten Anästhetika kann zu schweren Herzrhythmusstörungen führen und das Risiko von Kammerflimmern erhöhen. Norepinephrin ist in Kombination mit diesen Arzneimitteln kontraindiziert. Siehe Abschnitt 4.3.

**Nicht empfehlenswerte Kombinationen**
**- Imipramin-Antidepressiva:** paroxysmale Hypertonie mit der Möglichkeit von Herzrhythmusstörungen (Hemmung des Eintritts von Sympathomimetika in die sympathischen Fasern).
**- Serotoninerge-adrenerge Antidepressiva:** paroxysmale Hypertonie mit der Möglichkeit von Herzrhythmusstörungen (Hemmung des Eintritts von Sympathomimetika in die sympathischen Fasern).
**- Desipramin**: erhebliche Verstärkung der Toxizität von Norepinephrin.
- **Digitalisglykoside:** können gelegentlich Herzrhythmusstörungen verursachen.
- **Levodopa:** kann die Wirkung von Norepinephrin verstärken.
- **Antihistaminika**, da einige Antihistaminika die Aufnahme von Katecholaminen durch das periphere Gewebe blockieren und die Toxizität von injiziertem Norepinephrin erhöhen können.
- **Chlorpheniraminhydrochlorid, Tripelennaminhydrochlorid**: erhöhen die Toxizität von Norepinephrin erheblich.

**Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung erfordern**
**- Nicht-selektive MAO-Inhibitoren (oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen einer solchen Behandlung):** Zunahme der pressorischen Wirkung des Sympathomimetikums, die in der Regel mäßig ist. Soll nur unter strenger ärztlicher Aufsicht angewendet werden.
**- Selektive MAO-A-Inhibitoren:** Durch Extrapolation von nicht-selektiven MAO-Inhibitoren besteht das Risiko einer Verstärkung der pressorischen Wirkung. Soll nur unter strenger ärztlicher Aufsicht angewendet werden.
**- Linezolid:** Durch Extrapolation von nicht-selektiven MAO-Inhibitoren besteht das Risiko einer Verstärkung der pressorischen Wirkung. Soll nur unter strenger ärztlicher Aufsicht angewendet werden.
- **Alpha- und Beta-Blocker**: Vorsicht ist geboten, da es zu schwerem Bluthochdruck kommen kann.
**- Schilddrüsenhormone, Herzglykoside und Antiarrhythmika:** Vorsicht ist geboten, da sie zu verstärkten kardialen Wirkungen führen können.
**- Ergot-Alkaloide oder Oxytocin:** können die vasopressorischen und vasokonstriktorischen Wirkungen verstärken.
- **Desmopressin oder Vasopressin**: seine antidiuretische Wirkung wird verringert.
- **Lithium** verringert die Wirkung von Norepinephrin
**- Guanethidin, Guanadrel, Reserpin, Methyldopa oder trizyklische Antidepressiva, Amphetamin, Doxapram, Mazindol, Rauwolfia-Alkaloide**: können die Wirkung von Norepinephrin verstärken.
- **Propofol:** Die gleichzeitige Verabreichung kann zum Propofol-Infusionssyndrom (PRIS) führen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Norepinephrin kann eine fetale Bradykardie verursachen und die Durchblutung der Plazenta verringern. Darüber hinaus kann es auch eine kontrahierende Wirkung auf die Gebärmutter ausüben, was in den späteren Stadien der Schwangerschaft zu einer fetalen Hypoxie führen kann. Daher ist der potenzielle Nutzen für die Mutter gegen diese potenziellen Risiken für den Fötus abzuwägen.

Stillzeit
Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Norepinephrin in der Stillzeit

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

Nicht zutreffend.

## 4.8 Nebenwirkungen

Tabelle 3: Zusammenfassende Tabelle der Nebenwirkungen
Sehr häufig: ≥1/10 ; Häufig: ≥1/100, <1/10 ; Gelegentlich: ≥1/1,000, <1/100; Selten: ≥1/10,000, <1/1,000; Sehr selten: <1/10,000; Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

| Systemorganklasse (SOK) | **Nebenwirkungen** *(Häufigkeit: nicht bekannt)* |
|---|---|
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | Anorexie. |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, psychotische Zustände, Schwäche. |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Kopfschmerzen, Tremor, verminderte Wachsamkeit, |
| **Augenerkrankungen** | akutes Glaukom; sehr häufig bei Patienten mit einer anatomischen Prädisposition für einen Verschluss des Kammerwinkels. |
| **Herzerkrankungen** | Tachykardie, Bradykardie (wahrscheinlich als Reflexfolge des Blutdruckanstiegs), Arrhythmien, Palpitationen, Steigerung der Kontraktilität des Herzmuskels infolge der ß-adrenergen Wirkung auf das Herz (inotrop und chronotrop), akute Herzinsuffizienz und Stress-Kardiomyopathie. |
| **Gefäßerkrankungen** | arterielle Hypertonie und Gewebehypoxie; ischämische Verletzungen aufgrund der starken vasokonstriktiven Wirkung können zu Kälte und Blässe der Haut, der Gliedmaßen (peripher) und des Gesichts sowie zu Gangrän der Extremitäten führen; Zyanose; Hitzewallungen oder Hautrötungen. |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | Ateminsuffizienz oder -schwierigkeiten, Dyspnoe |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Skarifizierung der Haut, Hautausschlag, Nesselsucht oder Juckreiz. |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | Übelkeit oder Erbrechen. |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | Harnretention |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | Möglichkeit von Reizungen und Nekrosen an der Injektionsstelle. |

<u>Zusätzliche Informationen zur Sicherheit von Norepinephrin Aguettant</u>

- Die kontinuierliche Anwendung eines Vasopressors zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks ohne Blutvolumenersatz kann zu folgenden Symptomen führen:
    - schwere periphere und viszerale Vasokonstriktion
    - verminderter renaler Blutfluss
    - verminderte Harnproduktion
    - Gewebehypoxie
    - Lactatacidose.

Die folgenden Nebenwirkungen können bei Überempfindlichkeit oder Überdosierung häufiger auftreten: Hypertonie, Photophobie, retrosternaler Schmerz, Schmerzen im Rachenraum, Blässe, starkes Schwitzen und Erbrechen.

Die langfristige Anwendung eines starken Vasopressors kann zu einer Abnahme des Plasmavolumens führen, die durch eine angemessene Wasser- und Elektrolytersatztherapie kontinuierlich korrigiert werden muss. Wenn das Plasmavolumen nicht korrigiert wird, kann die

Hypotonie nach Absetzen der Norepinephrin-Infusion erneut auftreten oder der Blutdruck kann aufrechterhalten werden, wobei das Risiko einer schweren peripheren und viszeralen Vasokonstriktion (z. B. verringerte Nierendurchblutung) mit vermindertem Blutfluss und Gewebeperfusion mit anschließender Gewebehypoxie und Lactatacidose und möglicher ischämischer Schädigung besteht. In seltenen Fällen wurde über Gangrän der Extremitäten berichtet

**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 anzuzeigen über das

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

### 4.9 Überdosierung

Symptome
Überdosierung kann zu Kopfschmerzen, schwerer Hypertonie, Reflexbradykardie, ausgeprägter Erhöhung des peripheren Widerstands und verminderter Herzleistung führen.
Diese Wirkungen können von starken Kopfschmerzen, zerebraler Blutung, Photophobie, Retrosternalschmerzen, Blässe, Fieber, übermäßigem Schwitzen, Lungenödem und Erbrechen begleitet sein.
Folgende Symptomen können ebenfalls auftreten: kutane Vasokonstriktion, Dekubitus.

Behandlung
Im Fall einer versehentlichen Überdosierung, die sich durch eine übermäßige Blutdruckerhöhung zeigt, ist das Arzneimittel abzusetzen, bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Adrenerge und dopaminerge Mittel; ATC-Code: C01CA03 (C: Kardiovaskuläres System)

Wirkmechanismus
Norepinephrin hat eine sehr starke Wirkung auf Alpha-Rezeptoren und eine eher mäßige Wirkung auf Beta-1-Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen
Norepinephrin Aguettant verursacht eine allgemeine Vasokonstriktion, mit Ausnahme der Koronargefäße, die es indirekt durch Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs erweitert. Dies führt zu einer Erhöhung der Kraft (und bei fehlender vagaler Hemmung) und der Geschwindigkeit der Myokardkontraktion. Der periphere Widerstand nimmt zu und der diastolische sowie systolische Druck werden erhöht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es gibt zwei Stereoisomere von Norepinephrin, das biologisch aktive L-Isomer ist als Wirkstoff in Norepinephrin Aguettant enthalten.

Resorption
- Subkutan: Schwach
- Oral: Nach oraler Anwendung wird Norepinephrin im Gastrointestinaltrakt rasch inaktiviert.
- Nach intravenöser Anwendung hat Norepinephrin eine Plasmahalbwertszeit von ca. 1 bis 2 Minuten.

Verteilung
- Norepinephrin wird durch eine Kombination aus zellulärer Wiederaufnahme und Metabolisierung rasch aus dem Plasma entfernt. Ein Passieren der Blut-Hirn-Schranke ist kaum zu erwarten.

Biotransformation
- Methylierung durch Catechol-o-Methyltransferase
- Desaminierung durch Monoaminoxydase (MAO)
- Der Endmetabolit aus beiden ist 4-Hydroxy-3-Methoxymandelsäure.
- Zu den intermediären Metaboliten gehören Normetanephrin und 3,4-Dihydroxymandelsäure.

Elimination
- Norepinephrin wird hauptsächlich in Form von Glucuronid- oder Sulfatkonjugaten der Metaboliten im Urin ausgeschieden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine übermäßige Stimulierung des sympathischen Nervensystems über die verschiedenen adrenergen Rezeptoren ist die Ursache für die meisten Nebenwirkungen, die auf Sympathomimetika zurückzuführen sind.

Norepinephrin kann die Plazentaperfusion beeinträchtigen und eine fetale Bradykardie auslösen. Darüber hinaus könnte es eine kontraktile Wirkung auf den schwangeren Uterus haben und im Spätstadium einer Schwangerschaft zu einer Asphyxie des Fetus führen.

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH-Einstellung) oder
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionen

## 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Verdünnung:
Die chemische und physikalische Stabilität des verdünnten Arzneimittels (in 5 % Dextrose, Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder isotonischer Dextrose-Kochsalzlösung) wurde für 48 Stunden bei 30 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen in der Regel nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Die Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampulle mit 4 ml oder 8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Packungsgrößen: 10, 50 oder 100 Ampullen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Zum einmaligen Gebrauch.

Vor der intravenösen Infusion soll Norepinephrin Aguettant mit 5 % Dextrose, Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), oder isotonischer Dextrose-Kochsalzlösung verdünnt werden. Es soll nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Anweisungen zur Verdünnung:

Geben Sie 2 ml Norepinephrin Aguettant zu 48 ml 5 % Dextrose (oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), oder isotonischer Dextrose-Kochsalzlösung) für die Verabreichung mit einer Spritzenpumpe,
oder 20 ml Norepinephrin Aguettant zu 480 ml 5 % Dextrose (oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), oder isotonischer Dextrose-Kochsalzlösung) für die Verabreichung über einen Tropfenzähler.
In beiden Fällen beträgt die Endkonzentration der Infusionslösung in der Regel 40 mg/l Norepinephrin (80 mg/l Norepinephrintartrat).
Wenn andere Verdünnungen verwendet werden, muss vor Beginn der Therapie sichergestellt werden, dass die Berechnung korrekt ist.

Vor der Verwendung ist dieses Produkt visuell zu überprüfen. Es darf nur eine klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung verwendet werden, die frei von Ausfällungen oder Partikeln ist. Ampullen, die rosa oder dunkler als blassgelb sind oder einen Niederschlag enthalten, dürfen nicht verabreicht werden.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7016267.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18. November 2025

## 10. STAND DER INFORMATION

11/2025