

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vipranop 10 microgrammi/ml, soluzione iniettabile o per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 10 microgrammi di noradrenalina (norepinefrina) tartrato monoidrata, equivalenti a 5 microgrammi di noradrenalina (norepinefrina) anidra.

Ogni flaconcino da 20 ml contiene 200 microgrammi di noradrenalina (norepinefrina) tartrato monoidrata, equivalenti a 100 microgrammi di noradrenalina (norepinefrina) anidra.

#### Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene sodio.

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 3,54 mg, equivalenti a 0,15 mmol di sodio.

Ogni flaconcino da 20 ml contiene all'incirca 71 mg, equivalenti a 3 mmol di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione trasparente e incolore, praticamente priva di particelle visibili.

pH: da 3,5 a 4,0

Osmolalità: 260-320 mOsm/kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ripristino e mantenimento della pressione sanguigna peri-operatoria negli adulti a seguito di ipotensione indotta da anestesia spinale o generale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questa formulazione è adatta a un contesto peri-operatorio; la concentrazione non è adatta a un contesto di terapia intensiva.

#### Posologia

Questo medicinale non deve essere diluito prima dell'uso: viene fornito pronto all'uso e non deve essere miscelato con altri medicinali. È adatto per l'iniezione o l'infusione continua attraverso una linea venosa periferica.

Il paziente deve essere monitorato attentamente per tutta la durata della terapia con noradrenalina.

Noradrenalina deve essere somministrata solo da operatori sanitari esperti nel suo uso e che dispongono di strutture adeguate per monitorare adeguatamente il paziente.

#### *Velocità iniziale*

La dose iniziale di infusione è compresa tra 0,04 µg/kg/min e 0,1 µg/kg/min di noradrenalina tartrato (equivalenti a 0,02 µg/kg/min e 0,05 µg/kg/min di noradrenalina). Un bolo endovenoso iniziale di 10 µg - 20 µg di noradrenalina tartrato (5 µg - 10 µg di noradrenalina) può essere somministrato prima dell'inizio dell'infusione, dopo l'anestesia spinale o l'induzione dell'anestesia generale.

### Titolazione della dose

Una volta avviata l'infusione di noradrenalina, la dose può essere aumentata o diminuita a discrezione del medico curante per mantenere l'adeguata pressione sanguigna target durante il periodo peri-operatorio. La dose deve essere regolata in base all'età, al peso e alle condizioni cliniche del paziente.

Se la pressione sanguigna deve essere aumentata rapidamente può essere somministrato un bolo endovenoso di 10 µg - 20 µg di noradrenalina tartrato (5 µg - 10 µg di noradrenalina).

Soluzione per infusione di noradrenalina (norepinefrina), 10 microgrammi/ml (noradrenalina tartrato)			
Peso del paziente	Posologia (µg/kg/min) noradrenalina base	Posologia (µg/kg/min) noradrenalina tartrato	Velocità di infusione (ml/h)
50 kg	0,01	0,02	6
	0,02	0,04	12
	0,03	0,06	18
	0,04	0,08	24
	0,05	0,1	31
	0,06	0,12	36
	0,07	0,14	42
	0,08	0,16	48
60 kg	0,01	0,02	7,2
	0,02	0,04	14,4
	0,03	0,06	21,6
	0,04	0,08	28,8
	0,05	0,1	36
	0,06	0,12	43,2
	0,07	0,14	50,4
	0,08	0,16	57,6
70 kg	0,01	0,02	8,4
	0,02	0,04	16,8
	0,03	0,06	25,2
	0,04	0,08	33,6
	0,05	0,1	42
	0,06	0,12	50,4
	0,07	0,14	58,8
	0,08	0,16	67,2
80 kg	0,01	0,02	9,6
	0,02	0,04	19,2
	0,03	0,06	28,8
	0,04	0,08	38,4
	0,05	0,1	48
	0,06	0,12	57,6
	0,07	0,14	67,2
	0,08	0,16	76,8
90 kg	0,01	0,02	10,8
	0,02	0,04	21,6
	0,03	0,06	32,4
	0,04	0,08	43,6
	0,05	0,1	54
	0,06	0,12	64,8
	0,07	0,14	75,6
	0,08	0,16	86,4

#### *Durata del trattamento e monitoraggio*

La somministrazione di noradrenalina deve essere protratta per l'intera durata del periodo peri-operatorio fino a che sia ritenuta necessaria al fine di mantenere un'adeguata pressione sanguigna e perfusione dei tessuti.

#### *Sospensione della terapia*

Le infusioni devono essere ridotte gradualmente, evitando brusche sospensioni che potrebbero causare ipotensione acuta.

#### *Compromissione epatica/renale*

Non è disponibile adeguata esperienza clinica nel trattamento di pazienti con compromissione epatica o renale.

#### *Pazienti anziani*

In generale, la dose per un paziente anziano deve essere scelta con cautela, a partire dall'estremità inferiore dell'intervallo di dosaggio in modo da riflettere la maggiore frequenza di diminuzione della funzione epatica, renale o cardiaca e di malattie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

#### *Popolazione pediatrica*

Questo medicinale è indicato solo per gli adulti. La sicurezza e l'efficacia di noradrenalina nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Per via endovenosa.

Questo medicinale è una soluzione pronta all'utilizzo e monouso, che non deve essere diluita prima della somministrazione.

Può essere somministrato come infusione continua o iniezione in bolo attraverso una linea venosa periferica.

L'infusione può essere somministrata a una velocità controllata utilizzando una pompa a siringa, una pompa di infusione o un contagocce.

#### Sito di infusione

Questo medicinale deve essere infuso attraverso un catetere venoso periferico o centrale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Non co-somministrare con gli anestetici ciclopropano e alotano (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Questo medicinale può essere usato come iniezione o infusione attraverso un catetere venoso periferico.

L'infusione deve avvenire a una velocità controllata utilizzando una pompa a siringa, una pompa di infusione o un contagocce. Questa formulazione è adatta a un contesto peri-operatorio; la concentrazione non è adatta a un contesto di terapia intensiva.

Noradrenalina deve essere usata solo in combinazione con un'appropriata sostituzione del volume sanguigno.

Se noradrenalina viene somministrata in modo continuo per mantenere costante la pressione sanguigna in assenza di sostituzione del volume sanguigno, possono verificarsi le seguenti situazioni: grave vasocostrizione periferica e viscerale, diminuzione della perfusione renale e della produzione di urina, scarso flusso sanguigno sistemico nonostante una pressione sanguigna "normale", ipossia tissutale e

acidosi lattica. La sostituzione del volume sanguigno può essere somministrata prima e/o in concomitanza con noradrenalina; tuttavia, se è indicato l'uso di sangue intero o plasma per aumentare il volume sanguigno, noradrenalina dovrà essere somministrato separatamente (ad esempio, se somministrati contemporaneamente, utilizzare tubi a Y e contenitori individuali).

La somministrazione prolungata di qualsiasi potente vasopressore può provocare una deplezione del volume plasmatico che deve essere continuamente corretta da un'appropriata terapia sostitutiva a base di liquidi ed elettroliti. Se i volumi plasmatici non vengono corretti, l'ipotensione può ripresentarsi a seguito dell'interruzione della somministrazione di noradrenalina oppure nonostante la pressione sanguigna sia mantenuta costante vi è il rischio di una grave vasocostrizione periferica e viscerale (ad es. diminuzione della perfusione renale) con diminuzione del flusso sanguigno e della perfusione dei tessuti e conseguente ipossia tissutale, acidosi lattica e possibile lesione ischemica; raramente è stata riportata gangrena delle estremità.

Si raccomanda cautela nei pazienti con trombosi coronarica, mesenterica o vascolare periferica in quanto noradrenalina può aumentare l'ischemia ed estendere l'area di infarto, salvo che, a giudizio del medico curante, la somministrazione di noradrenalina sia necessaria come procedura salvavita. Particolare cautela deve essere usata per i pazienti con insufficienza epatica, grave disfunzione renale, malattie cardiache ischemiche ed elevata pressione intracranica.

Analoga cautela deve essere osservata nei pazienti con ipotensione a seguito di infarto miocardico e nei pazienti con angina, in particolare angina variante di Prinzmetal, diabete, ipertensione o ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.8).

Gli anziani possono essere particolarmente sensibili agli effetti di noradrenalina a causa della maggiore frequenza di disfunzioni epatiche, renali o cardiache e di malattie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

L'uso di noradrenalina nei bambini non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Noradrenalina deve essere somministrata solo da operatori sanitari esperti nel suo uso e che dispongono di strutture adeguate al monitoraggio del paziente. Dove indicato, prima e/o durante la terapia con questo prodotto, deve essere istituita e mantenuta un'appropriata terapia sostitutiva di sangue o fluidi ed adottata una posizione supina con elevazione delle gambe. Quando si infonde noradrenalina, la pressione e la portata sanguigna devono essere controllate frequentemente per evitare l'ipertensione. Pertanto, è auspicabile registrare la pressione sanguigna ogni due minuti dal momento in cui viene avviata la somministrazione, fino a quando viene raggiunta la pressione sanguigna desiderata e successivamente ripetere le misurazioni ogni cinque minuti, se la somministrazione prosegue. La portata deve essere controllata costantemente e il paziente deve sempre essere sorvegliato mentre viene effettuata la somministrazione di noradrenalina. L'ipertensione può portare a edema polmonare acuto, aritmia o arresto cardiaco.

A seguito della co-somministrazione di noradrenalina ed agenti sensibilizzanti cardiaci possono insorgere aritmie cardiache in pazienti con ipossia o ipercarbia.

L'infusione di noradrenalina deve essere interrotta gradualmente, poiché la cessazione improvvisa può produrre un brusco calo della pressione sanguigna.

La somministrazione nelle vene degli arti inferiori degli anziani e dei pazienti con malattie occlusive dovute a una possibile vasocostrizione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.2 - Sito di infusione).

#### Stravaso

Il sito di infusione deve essere controllato frequentemente per verificare che il flusso sia libero. Bisogna prestare attenzione ad evitare lo stravaso di noradrenalina nei tessuti, poiché potrebbe verificarsi una necrosi locale dovuta all'azione vasocostrittiva del farmaco. Lo sbiancamento lungo il decorso della vena infusa, a volte senza stravaso evidente, è stato attribuito alla costrizione dei vasa vasorum con aumento della permeabilità della parete venosa, con conseguente possibile fuoriuscita. In rare occasioni questa situazione può progredire a escare superficiali, in particolare durante l'infusione nelle vene delle gambe in pazienti anziani o in pazienti che soffrono di vasculopatia obliterante. In

caso di sbiancamento, si dovrebbe considerare di cambiare il sito di infusione a intervalli regolari per consentire agli effetti della vasocostrizione locale di ridursi.

#### IMPORTANTE - Antidoto per l'ischemia da stravasamento

Per prevenire la formazione di escare e necrosi nelle aree in cui ha avuto luogo lo stravasamento, l'area deve essere infiltrata il più presto possibile con 10 ml - 15 ml di soluzione salina contenente da 5 mg a 10 mg di fentolamina, un agente bloccante adrenergico. Deve essere usata una siringa con un ago ipodermico fine e la soluzione deve essere infiltrata liberamente in tutta la zona, facilmente identificabile dal suo aspetto freddo, duro e pallido. Il blocco simpatico con la fentolamina causa cambiamenti iperemici locali immediati e cospicui se l'area è infiltrata entro 12 ore. Fentolamina deve essere somministrata il più presto possibile dopo aver notato lo stravasamento e l'infusione di noradrenalina deve essere interrotta.

Questo medicinale contiene 71 mg di sodio per flaconcino da 20 ml, equivalente a 3,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### **Combinazioni da evitare**

- *Anestetici alogeni volatili*: grave aritmia ventricolare (aumento dell'eccitabilità cardiaca).
- *Antidepressivi a base di imipramina, guanetidina, reserpina*: ipertensione parossistica con possibilità di aritmia (inibizione dell'ingresso dei simpaticomimetici nelle fibre simpatiche).
- *Antidepressivi serotoninergici-adrenergici*: ipertensione parossistica con possibilità di aritmia (inibizione dell'ingresso dei simpaticomimetici nelle fibre simpatiche).

#### **Combinazioni che richiedono precauzioni d'uso**

- *Inibitori delle MAO non selettivi*: aumento dell'azione pressoria del simpaticomimetico che di solito è moderata. Devono essere usati solo sotto stretto controllo medico.
- *Inibitori selettivi delle MAO-A, linezolid e blu di metilene*: per estrapolazione dagli inibitori non selettivi delle MAO, rischio di aumento dell'azione pressoria. Devono essere usati solo sotto stretto controllo medico.

È richiesta cautela quando si usa noradrenalina insieme a beta-bloccanti perché può manifestarsi una grave ipertensione.

È richiesta cautela quando si usa noradrenalina con i seguenti farmaci poiché possono causare un aumento degli effetti cardiaci: ormoni tiroidei, glicosidi cardiaci, agenti antiaritmici.

Gli alcaloidi dell'ergot o l'ossitocina possono aumentare gli effetti vasopressori e vasocostrittori.

La somministrazione concomitante di propofol e noradrenalina può portare alla sindrome da infusione di propofol (PRIS).

Le soluzioni per infusione di noradrenalina non devono essere miscelate con altri medicinali.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

I dati relativi all'uso di noradrenalina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva. Noradrenalina può compromettere la perfusione placentare e indurre bradicardia fetale. Può anche esercitare un effetto contrattile sull'utero gravido e portare ad asfissia fetale alla fine della gravidanza. Questi possibili rischi per il feto devono quindi essere valutati rispetto al potenziale beneficio per la madre.

Questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano un trattamento con noradrenalina.

#### Allattamento

Non è noto se noradrenalina sia escreta nel latte materno. Tuttavia, noradrenalina non viene assorbita per via orale e l'esposizione nel latte non dovrebbe quindi avere effetti avversi per il bambino allattato. Questo medicinale può essere usato con cautela durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono stati eseguiti studi per raccogliere dati sulla fertilità relativi a noradrenalina.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nessuna informazione disponibile. Le condizioni in cui si usa noradrenalina escludono la possibilità di guidare o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

La Tabella 1 elenca le reazioni avverse che si sono manifestate in seguito al trattamento con noradrenalina. Questi dati sono stati raccolti maggiormente a seguito di segnalazioni spontanee e, a causa dei problemi nel calcolare le frequenze di segnalazione dalle segnalazioni spontanee, la frequenza delle reazioni avverse elencate non è nota (non può essere stimata dai dati disponibili). Le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza all'interno di ogni classificazione per sistemi e organi (SOC).

**Tabella 1:** Reazioni avverse segnalate con noradrenalina attraverso segnalazioni spontanee

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Ansia, insonnia.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea transitoria, tremore, vertigini.
<b>Patologie dell'occhio</b>	Glaucoma acuto.
<b>Patologie cardiache</b>	Bradicardia <sup>1</sup> , aritmia, variazione dell'elettrocardiogramma, tachicardia, shock cardiogeno, cardiomiopatia da stress.
<b>Patologie vascolari</b>	Iperensione, ischemia periferica <sup>2</sup> compresa gangrena delle estremità, deplezione del volume plasmatico in caso di uso prolungato.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea e vomito.
<b>Disturbi renali e urinari</b>	Ritenzione di urina.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Stravaso, necrosi in sede di iniezione

<sup>1</sup> Bradicardia, probabilmente come risultato riflesso di un aumento della pressione sanguigna.

<sup>2</sup> Ischemia, dovuta alla potente azione vasocostrittrice e all'ipossia dei tessuti.

Sovradosaggi o dosi convenzionali in persone ipersensibili (ad es. pazienti ipertiroidi) possono causare grave ipertensione con violenta cefalea, fotofobia, dolore retrosternale lancinante, pallore, febbre, sudorazione intensa e vomito. L'ipertensione può portare a edema polmonare acuto, aritmia o arresto cardiaco.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> . .

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Il sovradosaggio può provocare cefalea, grave ipertensione, bradicardia riflessa, marcato aumento della resistenza periferica e diminuzione della gittata cardiaca. Questi sintomi possono essere accompagnati da violenta cefalea, emorragia cerebrale, fotofobia, dolore retrosternale, pallore, febbre, sudorazione intensa, edema polmonare e vomito.

### Gestione

In caso di sovradosaggio accidentale, evidenziato da un eccessivo aumento della pressione sanguigna, ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione di questo medicinale fino al ristabilirsi delle condizioni del paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti adrenergici e dopaminergici, codice ATC: C01CA03

Gli effetti vascolari dei dosaggi clinici di noradrenalina derivano dalla stimolazione simultanea dei recettori alfa e beta adrenergici presenti nel cuore e nel sistema vascolare. Ad eccezione del cuore, la sua azione è prevalentemente sui recettori alfa. Questo si traduce in un aumento della forza e (in assenza di inibizione vagale) della velocità di contrazione miocardica. La resistenza periferica aumenta e le pressioni diastolica e sistolica si alzano.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Dopo somministrazione endovenosa noradrenalina ha un'emivita plasmatica di circa 1 - 2 minuti.

#### Distribuzione

Noradrenalina è rapidamente eliminata dal plasma da una combinazione di ricaptazione cellulare e metabolismo. Non attraversa facilmente la barriera ematoencefalica.

#### Biotrasformazione

- Metilazione da parte della catecol-o-metiltransferasi.
- Deaminazione da parte della monoammina ossidasi (MAO).
- Il metabolita finale di entrambi è l'acido 4-idrossi-3-metossimandelico.
- I metaboliti intermedi includono normetanefrina e acido 3,4-diidrossimandelico.

#### Eliminazione

I metaboliti della noradrenalina sono escreti nell'urina principalmente come coniugati solfati e, in misura minore, come coniugati glucuronidi. Solo piccole quantità di noradrenalina sono escrete immutate.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non vi sono dati preclinici rilevanti per il medico prescrivente in aggiunta a quanto già incluso in altre sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Disodio edetato  
Acido cloridrico (regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 30 °C in una siringa di polipropilene. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero essere superiori a 24 ore a 2-8 °C, a meno che la manipolazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.  
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro trasparente di tipo II da 20 ml chiuso con un tappo clorobutilico e una capsula di chiusura di alluminio.  
Scatola da 1 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo per uso singolo. Eliminare il contenuto non utilizzato.

Questo medicinale è già diluito e pronto all'uso. Non deve essere diluito prima dell'uso. Può essere somministrato utilizzando una pompa a siringa, una pompa per infusione o un contagocce in grado di erogare in modo accurato e costante il volume minimo specificato a una velocità di infusione strettamente controllata in linea con le istruzioni per la somministrazione specificate al paragrafo 4.2. Questo medicinale è una soluzione trasparente e incolore, praticamente priva di particelle visibili. La soluzione non deve essere usata se appare leggermente gialla o rosa, o se di colore marrone, o se contiene particelle o un precipitato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratoire Aguettant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

048939019 - "10 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE/PER INFUSIONE" 1  
FLACONCINO IN VETRO DA 20 ML



048939021 - "10 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE/PER INFUSIONE" 10  
FLACONCINI IN VETRO DA 20 ML

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco