

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noradrenalina Kabi 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di noradrenalina (norapinefrina) base equivalente a 2 mg di noradrenalina (norapinefrina) tartrato.

La composizione per fiala è data nella tabella seguente:

Quantità di concentrato	Quantità di noradrenalina base	Quantità di noradrenalina tartrato
1 ml	1 mg	2 mg
4 ml	4 mg	8 mg
5 ml	5 mg	10 mg
8 ml	8 mg	16 mg
10 ml	10 mg	20 mg

Quando diluito come raccomandato, ogni ml contiene 40 microgrammi di noradrenalina base equivalente a 80 microgrammi di noradrenalina tartrato.

Eccipiente con effetto noto:

Questo medicinale contiene 3.4 mg di sodio per ml.

8 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 27,2 mg di sodio.

10 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 34 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione chiara, da incolore a giallo chiaro, praticamente priva di particelle visibili.

pH: 3,0 – 4,0

Osmolarità: approssimativamente 300 mOsm/l

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Noradrenalina Kabi è indicata negli adulti per l'utilizzo come misura di emergenza nel ripristino della pressione arteriosa in caso di ipotensione acuta.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

Quando diluita come raccomandato nel paragrafo 6.6, la concentrazione finale della soluzione per infusione è 40 mg / litro di noradrenalina base, che è equivalente a 80 mg / litro di noradrenalina tartrato.

Alcuni medici potrebbero preferire la diluizione ad altre concentrazioni. Se vengono utilizzate diluizioni diverse da 40 mg / l, controllare attentamente il calcolo della velocità di infusione prima di iniziare il trattamento.

*Velocità iniziale di infusione:*

La velocità iniziale di infusione deve essere compresa tra 10 ml / ora e 20 ml / ora (da 0,16 a 0,32 ml / min). Ciò equivale a da 0,4 mg / ora a 0,8 mg / ora di noradrenalina base (da 0,8 mg / ora a 1,6 mg / ora di noradrenalina tartrato).

Alcuni medici potrebbero voler iniziare con una velocità di infusione iniziale inferiore di 5 ml / ora (0,08 ml / min), equivalente a 0,2 mg / ora di noradrenalina base (0,4 mg / ora di noradrenalina tartrato).

*Titolazione della dose:*

Una volta stabilita un'infusione di noradrenalina, la dose deve essere titolata a intervalli di 0,05 -0,1 µg / kg / min di noradrenalina base secondo l'effetto pressorio osservato. C'è una grande variabilità individuale nella dose necessaria per raggiungere e mantenere la normotensione. L'obiettivo dovrebbe essere quello di stabilire una pressione arteriosa sistolica bassa normale (100-120 mm Hg) o di raggiungere una pressione arteriosa media adeguata (maggiore di 65-80 mm Hg - a seconda delle condizioni del paziente).

*Tabella 1* Titolazione della dose di noradrenalina soluzione per infusione

<b>Noradrenalina soluzione per infusione 40 mg/litre (40 µg /ml) noradrenalina base</b>			
Peso del paziente	Posologia (µg/kg/min) di noradrenalina base	Posologia (mg/ora) di noradrenalina base	Velocità di infusione (ml/ora)
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

*Durata del trattamento e monitoraggio*

L'infusione di noradrenalina deve essere continuata fino al mantenimento di una pressione arteriosa e di una perfusione tissutale adeguate senza terapia. Il paziente deve essere attentamente monitorato per tutta la durata della terapia con noradrenalina.

La noradrenalina deve essere somministrata solo da professionisti sanitari che hanno familiarità con il suo utilizzo e dispongono di strutture adeguate per monitorare adeguatamente il paziente.

*Interruzione della terapia*

L'infusione di noradrenalina deve essere ridotta gradualmente, evitando una sospensione improvvisa che può provocare ipotensione acuta.

#### *Compromissione epatica/renale*

Non c'è esperienza nel trattamento di pazienti con compromissione epatica o renale.

#### *Pazienti anziani*

In generale, la scelta della dose per un paziente anziano deve essere effettuata con cautela, iniziando dal limite inferiore dell'intervallo di dosaggio in modo da ponderare la maggiore frequenza di ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e di malattia concomitante o altra terapia farmacologica (vedere paragrafo 4.4)

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia della noradrenalina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati.

### Modo di somministrazione

#### *Via di somministrazione*

Per uso endovenoso solo dopo diluizione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

L'infusione deve avvenire a una velocità controllata utilizzando una pompa a siringa o una pompa per infusione o un contatore di gocce.

Noradrenalina Kabi deve essere somministrata come una soluzione diluita e deve essere somministrata tramite un catetere venoso centrale.

Se non si utilizza un catetere venoso centrale, quando possibile, l'infusione di noradrenalina deve essere somministrata in una grande vena, in particolare una vena antecubitale, per ridurre al minimo il rischio di necrosi ischemica (pelle, estremità) (vedere paragrafo 4.4 "Stravaso").

Se possibile, dovrebbe essere evitata una tecnica di collegamento del catetere, poiché l'ostruzione al flusso sanguigno intorno al tubo può causare stasi e aumento della concentrazione locale del farmaco.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipotensione dovuta a deficit di volume sanguigno (ipovolemia) (vedere paragrafo 4.4).
- Non usare con ciclopropano e anestetici come alotano poiché potrebbero causare gravi aritmie cardiache inclusa la fibrillazione ventricolare. Per le interazioni vedere la sezione 4.5.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Non usare se non diluito.

La noradrenalina è controindicata nei pazienti ipotensi a causa di deficit di volume sanguigno tranne come misura di emergenza per mantenere la perfusione coronarica e dell'arteria cerebrale fino al completamento della terapia sostitutiva del volume sanguigno (vedere paragrafo 4.3).

La noradrenalina deve essere utilizzata solo in combinazione con un'adeguata sostituzione del volume sanguigno (vedere paragrafo 4.8).

Se la noradrenalina viene somministrata continuamente per mantenere la pressione arteriosa in assenza di sostituzione del volume sanguigno, può verificarsi quanto segue: grave vasocostrizione periferica e viscerale, diminuzione della perfusione renale e della produzione di urina, scarso flusso sanguigno sistemico nonostante la pressione arteriosa "normale", ipossia tissutale e lattico acidosi. La sostituzione del volume sanguigno può essere somministrata prima e / o contemporaneamente a questo agente; tuttavia, se è indicato che il sangue intero o il plasma sanguigno aumentano il volume del sangue, somministrare separatamente (ad es. 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 mediante un'appropriata terapia sostitutiva di liquidi ed elettroliti. Se i volumi plasmatici non vengono corretti, l'ipotensione può ripresentarsi quando la noradrenalina viene interrotta o la pressione arteriosa può essere mantenuta con il rischio di grave

vasocostrizione periferica e viscerale (p.es., diminuzione della perfusione renale) con diminuzione del flusso sanguigno e perfusione tissutale con conseguente ipossia tissutale e acidosi lattica e possibile lesione ischemica; è stata segnalata raramente cancrena delle estremità.

Durante l'infusione di noradrenalina, la pressione arteriosa e la velocità del flusso devono essere controllate frequentemente per evitare l'ipertensione, che può essere associata a bradicardia, cefalea e ischemia periferica, inclusa raramente cancrena delle estremità. Lo stravasamento può causare necrosi tissutale locale (vedere la sezione "Stravasamento" di seguito).

Particolare cautela deve essere osservata nei pazienti con trombosi vascolare coronarica, mesenterica o periferica poiché la noradrenalina può aumentare l'ischemia ed estendere l'area dell'infarto, a meno che, a parere del medico curante, la somministrazione di noradrenalina sia necessaria come procedura salvavita. 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.

Si consiglia cautela nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra maggiore associata a ipotensione acuta. La terapia di supporto deve essere iniziata contemporaneamente alla valutazione diagnostica. La noradrenalina deve essere riservata ai pazienti con shock cardiogeno e ipotensione refrattaria, in particolare quelli senza elevata resistenza vascolare sistemica.

Il verificarsi di disturbi del ritmo cardiaco durante il trattamento deve portare a una riduzione del dosaggio.

Le aritmie cardiache possono insorgere quando la noradrenalina viene utilizzata in combinazione con agenti sensibilizzanti cardiaci e possono essere più probabili nei pazienti con ipossia o ipercapnia.

L'uso di ammine pressorie con cloroformio, enflurano o altri anestetici alogenati può causare gravi aritmie cardiache. A causa della possibilità di aumentare il rischio di fibrillazione ventricolare, la noradrenalina deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono questi o qualsiasi altro agente sensibilizzante cardiaco o che mostrano ipossia profonda o ipercapnia (vedere paragrafo 4.5).

L'uso con anestetici ciclopropano e alotano è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La noradrenalina deve essere usata con estrema cautela nei pazienti che assumono inibitori della monoamino ossidasi (MAO) o entro 14 giorni dalla cessazione di tale terapia e nei pazienti che assumono antidepressivi triciclici, farmaci adrenergici-serotoninergici o linezolid perché può provocare ipertensione grave e prolungata (vedere paragrafo 4.5).

Particolare cautela deve essere usata nei pazienti con insufficienza epatica, grave disfunzione renale, cardiopatie ischemiche e pressione intracranica elevata. Sovradosaggi o dosi convenzionali in soggetti ipersensibili (ad es. Pazienti ipertiroidici) possono causare ipertensione grave con cefalea violenta, fotofobia, dolore retrosternale lancinante, pallore, sudorazione intensa e vomito. L'ipertensione può eventualmente portare a edema polmonare acuto, aritmia o arresto cardiaco.

Bisogna fare attenzione nei diabetici poiché aumenta il livello di glucosio nel sangue (a causa dell'azione glicogenolitica nel fegato e dell'inibizione del rilascio di insulina dal pancreas).

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

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

La noradrenalina deve essere utilizzata solo da medici che hanno familiarità con le indicazioni selettive per il suo utilizzo.

Ove indicato, prima e / o durante la terapia con questo prodotto deve essere istituita e mantenuta un'adeguata terapia sostitutiva del sangue o del fluido insieme all'adozione della posizione supina con elevazione delle gambe. Durante l'infusione di noradrenalina, la pressione arteriosa e la velocità del flusso devono essere controllate frequentemente per evitare l'ipertensione. Pertanto, è auspicabile registrare la pressione arteriosa ogni due minuti dal momento in cui la somministrazione è iniziata fino a quando si ottiene la pressione arteriosa desiderata e poi ogni cinque minuti successivamente, se la somministrazione

deve essere continuata. La velocità del flusso deve essere controllata costantemente e il paziente non deve mai essere lasciato incustodito durante la somministrazione di noradrenalina. L'ipertensione può eventualmente portare a edema polmonare acuto, aritmia o arresto cardiaco.

L'infusione di noradrenalina deve essere interrotta gradualmente poiché una cessazione improvvisa può produrre una caduta catastrofica della pressione arteriosa.

L'effetto vasopressore (derivante dall'azione adrenergica sui vasi) può essere ridotto dalla somministrazione concomitante di un agente alfa-bloccante mentre la somministrazione di un agente beta-bloccante può comportare una riduzione dell'effetto stimolante del prodotto sul cuore e in un aumento dell'effetto ipertensivo (attraverso la riduzione della dilatazione arteriolare), derivante dalla stimolazione beta-1-adrenergica.

### Stravasò

Il sito di infusione deve essere controllato frequentemente per il flusso libero. Si deve prestare attenzione per evitare lo stravasò di noradrenalina tartrato nei tessuti, poiché potrebbe derivarne una necrosi locale a causa dell'azione vasocostrittiva del farmaco. Lo sbiancamento lungo il corso della vena infusa, a volte senza stravasò evidente, è stato attribuito alla costrizione dei vasa vasorum con una maggiore permeabilità della parete venosa, consentendo alcune perdite. In rare occasioni questo può progredire in una desquamazione superficiale, in particolare durante l'infusione nelle vene delle gambe in pazienti anziani o in coloro che soffrono di malattia vascolare obliterante. In caso di sbiancamento, è necessario prendere in considerazione la possibilità di cambiare il sito di infusione ad intervalli per consentire la riduzione degli effetti della vasocostrizione locale.

Le malattie vascolari occlusive (ad es. Aterosclerosi, arteriosclerosi, endoarterite diabetica, malattia di Buerger) hanno maggiori probabilità di verificarsi negli arti inferiori che in quelli superiori; evitare quindi le vene della gamba nei pazienti anziani o in coloro che soffrono di tali disturbi.

### *IMPORTANTE – Antidoto per l'ischemia da stravasò*

Per prevenire la desquamazione e la necrosi nelle aree in cui si è verificato lo stravasò, l'area deve essere infiltrata il prima possibile con 10 ml a 15 ml di soluzione salina contenente da 5 mg a 10 mg di fentolamina, un agente bloccante adrenergico. Deve essere utilizzata una siringa con un sottile ago ipodermico con la soluzione che viene liberamente infiltrata in tutta l'area, che è facilmente identificabile per il suo aspetto freddo, duro e pallido. Il blocco simpatico con fentolamina provoca cambiamenti iperemici locali immediati e cospicui se l'area viene infiltrata entro 12 ore. La fentolamina deve essere somministrata il prima possibile dopo che si è notato lo stravasò e l'infusione deve essere interrotta.

### Sodio

Questo medicinale contiene 3,4 mg di sodio per ml, equivalente a 0,17% 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 di interazione**

### Associazioni sconsigliate

- Anestetici alogenati volatili: grave aritmia ventricolare (aumento dell'eccitabilità cardiaca) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
- Antidepressivi imipramina: ipertensione parossistica con possibilità di aritmia (inibizione dell'ingresso di simpaticomimetici nelle fibre simpatiche).
- Antidepressivi serotoninergico-adrenergici: ipertensione parossistica con possibilità di aritmia (inibizione dell'ingresso di simpaticomimetici nelle fibre simpatiche).
- Glicosidi digitalici.
- Levodopa.
- Clorfeniramina cloridrato, tripeleennamina cloridrato e desipramina: aumentano significativamente la tossicità della noradrenalina.
- Antistaminici, poiché alcuni possono bloccare l'assunzione di catecolamine da parte dei tessuti periferici e aumentare la tossicità della noradrenalina iniettata.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso e uno stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.4)

- Inibitori non selettivi delle monoaminossidasi (MAO): aumento dell'effetto vasopressore del simpaticomimetico che è solitamente moderato.
- Inibitori MAO-A selettivi: per estrapolazione da inibitori MAO non selettivi, rischio di aumento dell'effetto vasopressore.
- Linezolid: per estrapolazione da inibitori MAO non selettivi, rischio di aumento dell'effetto vasopressore.

Gli effetti della noradrenalina possono essere potenziati da guanetidina, guanadrel, reserpina, metildopa o antidepressivi triciclici, anfetamine, doxapram, mazindol, alcaloidi della rauwolfia.

È necessaria cautela quando si utilizza noradrenalina con alfa e beta-bloccanti poiché possono provocare una grave ipertensione.

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

Gli alcaloidi dell'ergot (ergoloidi mesilati, ergotamina, diidroergotamina, ergometrina, metilergometrina e metisergide) 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).

Desmopressina o vasopressina: l'effetto antidiuretico è diminuito.

Il litio riduce l'effetto della noradrenalina.

Le soluzioni per infusione di noradrenalina non devono essere miscelate con altri farmaci (ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6).

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

##### Gravidanza

La noradrenalina può alterare la perfusione placentare e indurre bradicardia fetale. Può anche esercitare un effetto contrattile sull'utero gravido e portare ad asfissia fetale nella tarda gravidanza. Questi possibili rischi per il feto devono quindi essere valutati rispetto al potenziale beneficio per la madre.

##### Allattamento

Non è noto se questo farmaco venga escreto nel latte materno. L'allattamento è generalmente sconsigliato durante l'uso della noradrenalina come trattamento di emergenza dell'ipotensione acuta.

##### Fertilità

Non sono stati effettuati studi per raccogliere dati sulla fertilità per la noradrenalina

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

Nessuna informazione disponibile. Pertanto, si sconsiglia di guidare o utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse che si sono verificate in seguito al trattamento con noradrenalina. Questi dati sono stati in gran parte raccolti da segnalazioni spontanee e, a causa dei problemi nel calcolo delle frequenze di segnalazione da segnalazioni spontanee, la frequenza delle reazioni avverse elencate è "non nota" (non può essere stimata dai dati disponibili). Le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza all'interno di ciascuna classe di ordine del sistema (SOC).

*Tabella 2* Reazioni avverse riportate con adrenalina attraverso segnalazioni spontanee

<b>Classi Sistema organo</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Disturbi psichiarici	Ansia, insonnia, confusione, debolezza, stato psicotico
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa transitorio, tremore
Patologie dell'occhio	Glaucoma acuto (molto frequente nei pazienti anatomicamente predisposti alla chiusura dell'angolo iridocorneale).
Patologie cardiache	Bradicardia <sup>1</sup> , aritmia (vedere paragrafo 4.4), modifica dell'elettrocardiogramma, tachicardia, shock cardiogenico, cardiomiopatia da stress, palpitazioni, aumento della contrattilità del muscolo cardiaco derivante dall'effetto beta-adrenergico sul cuore (inotropo e cronotropo), insufficienza cardiaca acuta
Patologie vascolari	Iperensione (vedere paragrafo 4.4), ischemia periferica <sup>2</sup> inclusa cancrena delle estremità, deplezione del volume plasmatico con un uso prolungato
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, insufficienza respiratoria o difficoltà
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Pallore, scarificazione della pelle, colore bluastrò della pelle, vampate di calore o arrossamento della pelle, eruzione cutanea, orticaria o prurito
Patologie renali e urinarie	Ritenzione di urina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stravasò, necrosi nel sito di iniezione

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

<sup>2</sup> Ischemia, a causa della potente azione vasocostrittrice e dell'ipossia tissutale

Può verificarsi ipertensione, che può essere associata a bradicardia, cefalea e ischemia periferica, inclusa la cancrena delle estremità.

La somministrazione continua di vasopressore per mantenere la pressione arteriosa in assenza di sostituzione del volume sanguigno può causare i seguenti sintomi (vedere paragrafo 4.4):

- grave vasocostrizione periferica e viscerale
- diminuzione del flusso sanguigno renale
- diminuzione della produzione di urina
- ipossia
- aumento dei livelli sierici di lattato.

#### 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 Overdose

### Sintomi

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

#### Gestione

In caso di sovradosaggio accidentale, come evidenziato da un eccessivo innalzamento della pressione arteriosa, interrompere il farmaco fino a quando le condizioni del paziente si stabilizzano.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: terapia cardiaca, agente adrenergico e dopaminergico, codice ATC: C01CA03

#### Meccanismo d'azione

Gli effetti vascolari nelle dosi usualmente utilizzate clinicamente derivano dalla stimolazione simultanea dei recettori alfa e beta adrenergici nel cuore e nel sistema vascolare. Tranne nel cuore, la sua azione è prevalentemente sui recettori alfa.

#### Effetti farmacodinamici

Ciò si traduce in un aumento della forza (e in assenza di inibizione vagale), nel tasso di contrazione miocardica. La resistenza periferica aumenta e le pressioni diastolica e sistolica aumentano.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'aumento della pressione arteriosa può causare una diminuzione riflessa della frequenza cardiaca. La vasocostrizione può provocare una diminuzione del flusso sanguigno nei reni, nel fegato, nella pelle e nella muscolatura liscia. La vasocostrizione locale può causare emostasi e / o necrosi.

L'effetto sulla pressione arteriosa scompare 1-2 minuti dopo l'interruzione dell'infusione.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Esistono due stereoisomeri della noradrenalina, l'isomero L biologicamente attivo è quello presente in Noradrenalina Kabi 1 mg / ml concentrato per soluzione per infusione.

#### Assorbimento

- Sottocutaneo: scarso
- Orale: la noradrenalina viene rapidamente inattivata nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale
- Dopo somministrazione endovenosa, la noradrenalina ha un'emivita plasmatica di circa 1-2 minuti.

#### Distribuzione

La noradrenalina viene rapidamente eliminata dal plasma mediante una combinazione di ricaptazione cellulare e metabolismo. Non attraversa facilmente la barriera emato-encefalica.

#### Biotrasformazione

- Metilazione mediante catecol-o-metiltransferasi
- Deaminazione mediante monoammina ossidasi (MAO)
- I metaboliti finali di entrambi sono l'acido 4-idrossi-3-metossimandelico
- I metaboliti intermedi comprendono la normetanefrina e l'acido 3,4-diidrossimandelico.



### Eliminazione

La noradrenalina viene eliminata principalmente come coniugati glucuronide o solfato dei metaboliti nelle urine. Fino al 16% di una dose endovenosa viene escreta imm modificata nelle urine con metaboliti metilati e deaminati in forme libere e coniugate.

### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sull'esperienza di studi di farmacocinetica in gruppi di età pediatrica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La maggior parte degli effetti avversi attribuibili ai simpaticomimetici derivano da un'eccessiva stimolazione del sistema nervoso simpatico attraverso i diversi recettori adrenergici.

La noradrenalina può alterare la perfusione placentare e indurre bradicardia fetale. Può anche esercitare un effetto contrattile sull'utero e portare ad asfissia fetale nella tarda gravidanza.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Sodio idrossido (per regolare il pH)  
Acido cloridrico (per regolare il pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Noradrenalina Kabi non deve essere miscelata con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

È stato segnalato che le soluzioni per infusione contenenti noradrenalina tartrato sono incompatibili con le seguenti sostanze: sali di ferro, alcali e agenti ossidanti, barbiturici, clorfeniramina, clorotiazide, nitrofurantoina, novobiocina, fenitoina, bicarbonato di sodio, ioduro di sodio, streptomina, sulfadiazina, sulfafurazolo.

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

*Validità dopo l'apertura della fiala:*

Il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura

*Validità dopo diluizione:*

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

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

Non conservare a temperature superiori a 25 °C.

Tenere la fiala nella confezione esterna per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

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

Fiale di vetro di tipo I contenenti:

- 1 ml di concentrato (in confezioni da 5, 10 o 50);
- 4 ml, 5 ml, 8 ml e 10 ml di concentrato (ognuna in confezioni da 5 o 10).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. La soluzione non deve essere utilizzata se è di colore marrone o se contiene particelle visibili.

*Istruzioni per la diluizione:*

Aggiungere 2 ml di concentrato a 48 ml di diluente per la somministrazione mediante pompa a siringa o aggiungere 20 ml di concentrato a 480 ml di diluente per la somministrazione mediante contagocce. In entrambi i casi la concentrazione finale della soluzione per infusione è di 40 mg / litro di noradrenalina base (che è equivalente a 80 mg / litro di noradrenalina tartrato). Possono essere utilizzate anche diluizioni diverse da 40 mg / litro di noradrenalina base (vedere paragrafo 4.2). Se vengono utilizzate diluizioni diverse da 40 mg / litro di noradrenalina base, controllare attentamente il calcolo della velocità di infusione prima di iniziare il trattamento.

Possono essere utilizzati i seguenti diluenti:

Sodio cloruro 9 mg/ml (0,9% p/v) con glucosio 50 mg/ml (5% p/v) per infusione  
glucosio 50 mg/ml (5% p/v) per infusione  
sodio cloruro 9 mg/ml (0,9% p/v) per infusione

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

Fresenius Kabi Italia S.r.l.  
Via Camagre, 41  
37063 Isola della Scala – Verona

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

049410018 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 5 fiale in vetro da 1 mL  
049410020 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 10 fiale in vetro da 1 mL  
049410032 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 50 fiale in vetro da 1 mL  
049410044 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 5 fiale in vetro da 4 mL  
049410057 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 10 fiale in vetro da 4 mL  
049410069 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 5 fiale in vetro da 5 mL  
049410071 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 10 fiale in vetro da 5 mL  
049410083 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 5 fiale in vetro da 8 mL  
049410095 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 10 fiale in vetro da 8 mL  
049410107 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 5 fiale in vetro da 10 mL  
049410119 - "1 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione " 10 fiale in vetro da 10 mL

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

<Data della prima autorizzazione: {gg mese AAAA}>

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{mese AAAA}

Agenzia Italiana del Farmaco