

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noradrenalina tartrato SUN 1 mg/ml soluzione per infusione in siringa pre-riempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 1 mg di noradrenalina tartrato equivalente a 0,5 mg di noradrenalina. Ogni siringa preriempita da 50 ml contiene 50 mg di noradrenalina tartrato, equivalenti a 25 mg di noradrenalina.

Eccipiente con effetti noti:

una siringa preriempita da 50 ml contiene 180 mg (7,82 mmol) di sodio. Ogni ml contiene 3,6 mg (0,16 mmol) di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione in siringa preriempita

Soluzione sterile limpida da incolore a giallo pallido, praticamente priva di particelle visibili, contenuta in una siringa preriempita da 50 ml.

Il pH della soluzione è 3.0-4.0, mentre l'osmolalità è pari a 270-330 mOsmol/kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle emergenze ipotensive in pazienti con shock.

La noradrenalina è indicata nei soggetti adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

La concentrazione di Noradrenalina tartrato SUN 1 mg/ml soluzione per infusione in siringa pre-riempita è di 1000 mg/l di noradrenalina tartrato (500 mg/l di noradrenalina base) ().

Dose iniziale: La dose iniziale di noradrenalina base è solitamente compresa tra 0,05 e 0,15 microgrammi/kg/min.

##### *Titolazione della dose*

Una volta stabilita un'infusione di noradrenalina, la dose deve essere titolata con incrementi di 0,05-0,1 µg/kg/min di noradrenalina base in base all'effetto pressorio osservato. Esiste una variabilità individuale estesa nella dose necessaria per raggiungere e mantenere la normotensione. L'obiettivo dovrebbe essere quello di stabilire una normale bassa pressione sanguigna sistolica (100-120 mmHg) o

raggiungere una pressione arteriosa media adeguata (superiore a 65-80 mmHg a seconda delle condizioni del paziente).

Soluzione per infusione di noradrenalina 500 mg/l (500 µg/ml) di noradrenalina base					
Peso del paziente	Posologia (µg/kg/min) noradrenalina base	Posologia (µg/kg/min) noradrenalina tartrato	Posologia (mg/ora) noradrenalina base	Posologia (mg/ora) noradrenalina tartrato	Velocità di infusione (ml/ora)
50 kg	0,05	0,1	0,15	0,3	0,3
	0,1	0,2	0,3	0,6	0,6
	0,25	0,5	0,75	1,5	1,5
	0,5	1	1,5	3	3,0
	1	2	3	6	6,0
60 kg	0,05	0,1	0,18	0,36	0,36
	0,1	0,2	0,36	0,72	0,72
	0,25	0,5	0,9	1,8	1,8
	0,5	1	1,8	3,6	3,6
	1	2	3,6	7,2	7,2
70 kg	0,05	0,1	0,21	0,42	0,42
	0,1	0,2	0,42	0,84	0,84
	0,25	0,5	1,05	2,1	2,1
	0,5	1	2,1	4,2	4,2
	1	2	4,2	8,4	8,4
80 kg	0,05	0,1	0,24	0,48	0,48
	0,1	0,2	0,48	0,96	0,96
	0,25	0,5	1,2	2,4	2,4
	0,5	1	2,4	4,8	4,8
	1	2	4,8	9,6	9,6
90 kg	0,05	0,1	0,27	0,54	0,54
	0,1	0,2	0,54	1,08	1,08
	0,25	0,5	1,35	2,7	2,7
	0,5	1	2,7	5,4	5,4
	1	2	5,4	10,8	10,8

#### Compromissione renale o epatica

Non c'è esperienza sul trattamento di pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.4).

#### Pazienti anziani

Gli anziani sono molto sensibili agli effetti dei simpaticomimetici. Pertanto, si raccomanda di agire con cautela nel somministrare la noradrenalina nei soggetti anziani (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

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

#### Durata del trattamento e monitoraggio

Il trattamento con noradrenalina deve essere proseguito fino a quando è indicato il supporto di un farmaco vasoattivo. Il paziente deve essere attentamente monitorato per l'intera durata della terapia. La pressione sanguigna deve essere attentamente monitorata per l'intera durata della terapia.

#### Sospensione del medicinale

L'infusione di noradrenalina deve essere ridotta gradualmente poiché la sospensione improvvisa può provocare ipotensione acuta.

#### Via di somministrazione

Per uso endovenoso.

#### Modo di somministrazione

Noradrenalina tartrato SUN 1 mg/ml soluzione per infusione in siringa pre-riempita è già diluita e pronta per l'uso. Il farmaco deve essere utilizzato senza previa diluizione con una pompa a siringa idonea e in grado di erogare in modo accurato e regolare il volume minimo specificato a una velocità di infusione strettamente controllata in linea con le istruzioni di titolazione del dosaggio riportate nella tabella sopra. Quando si programma la pompa per l'infusione, selezionare "BD Plastipak<sup>®</sup>" come impostazione della siringa.

### **4.3 Controindicazioni**

- somministrazione tramite cannula e/o vena periferica
- ipersensibilità alla noradrenalina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

#### Avvertenza

La noradrenalina è controindicata nei pazienti ipotesi in cui il collasso circolatorio è associato a ipovolemia, tranne che come misura di emergenza per mantenere l'apporto alle arterie coronarie e cerebrali finché non si può istituire la terapia sostitutiva del volume sanguigno.

La soluzione di noradrenalina deve essere somministrata tramite infusione esclusivamente tramite un catetere venoso centrale. Ciò fa sì che il rischio di stravasamento e conseguente necrosi dei tessuti sia molto limitato. Il sito di infusione deve essere monitorato frequentemente. Tuttavia, se dovesse verificarsi uno stravasamento, l'infusione dovrà essere interrotta immediatamente e l'area dovrà essere infiltrata senza indugi con fentolamina, monitorata attentamente per verificarne il miglioramento e rivalutata per ulteriori trattamenti per invertire l'effetto ischemico.

#### Precauzioni d'uso

In linea di massima, si raccomanda una cauta valutazione nei seguenti casi di ipotensione e ipoperfusione, in cui può essere necessaria una riduzione della dose di noradrenalina, ovvero:

- grave disfunzione ventricolare sinistra associata a ipotensione acuta. La terapia di supporto dovrà essere concomitante alla valutazione diagnostica. La somministrazione di noradrenalina deve essere riservata ai pazienti con shock cardiogeno e ipotensione refrattaria, in particolare quelli senza elevata resistenza vascolare sistemica.
- pazienti ipotesi con diagnosi di trombosi vascolare coronarica, mesenterica o periferica, infarto miocardico o angina variante di Prinzmetal. Agire con estrema cautela poiché la noradrenalina può aumentare l'ischemia associata ed estendere l'area dell'infarto.
- comparsa di disturbi del ritmo cardiaco durante la terapia con noradrenalina.

La somministrazione prolungata di qualsiasi vasopressore potente può provocare una deplezione del volume plasmatico che deve essere continuamente corretta con un'appropriate terapia sostitutiva con acqua ed elettroliti. Se i volumi plasmatici non vengono corretti, interrompendo l'infusione di noradrenalina l'ipotensione può manifestarsi nuovamente oppure la pressione sanguigna può essere mantenuta con il rischio di grave vasocostrizione periferica e viscerale e conseguente diminuzione del flusso ematico.

#### Feocromocitoma

La noradrenalina deve essere usata con cautela nei pazienti con feocromocitoma, poiché può far aumentare il rischio di conseguenze della noradrenalina sul cuore.

### *Glaucoma ad angolo chiuso*

La noradrenalina deve essere usata con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso.

### *Adenoma prostatico*

La noradrenalina deve essere usata con cautela nei pazienti con adenoma prostatico. Tali soggetti potrebbero infatti presentare un rischio maggiore di ritenzione urinaria.

### *Compromissione renale e compromissione epatica*

Non c'è esperienza sul trattamento di pazienti con compromissione epatica o renale. Poiché il flusso sanguigno in organi come il fegato e i reni può diminuire, è necessario prestare attenzione quando si utilizzano simpaticomimetici nei pazienti affetti da compromissione epatica o renale.

### *Ipertiroidismo o diabete mellito*

Si consiglia cautela nei pazienti affetti da ipertiroidismo o diabete mellito.

Nei casi in cui si rendesse necessaria la somministrazione di noradrenalina in concomitanza con la somministrazione di sangue o plasma totale, quest'ultimo dovrà essere somministrato in una flebo separata.

Questo medicinale contiene 7,82 mmol (o 180 mg) di sodio per siringa preriempita, equivalente al 9% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

### Associazioni sconsigliate

- anestetici alogeni volatili: grave aritmia ventricolare (aumento dell'eccitabilità cardiaca).
- antidepressivi imipraminici: ipertensione parossismale con possibilità di aritmia (inibizione dell'ingresso dei medicinali simpaticomimetici nelle fibre simpatiche).
- antidepressivi serotoninergici-adrenergici: ipertensione parossismale con possibilità di aritmia (inibizione dell'ingresso dei medicinali simpaticomimetici nelle fibre simpatiche).

### Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

- inibitori MAO non selettivi: aumento dell'azione pressoria del simpaticomimetico, che di solito è moderata. Deve essere utilizzato solo sotto stretto controllo medico.
- inibitori MAO-A selettivi, linezolid e blu di metilene: per estrapolazione da inibitori MAO non selettivi, rischio di aumento dell'azione pressoria. Deve essere utilizzato solo sotto stretto controllo medico.

L'effetto vasopressore (derivante dall'azione adrenergica sui vasi) può essere ridotto dalla somministrazione concomitante di un agente  $\alpha$ -bloccante (fentolamina mesilato) mentre la somministrazione di un agente  $\beta$ -bloccante (propranololo) può comportare una riduzione dell'effetto stimolante del prodotto sul cuore e un aumento dell'effetto ipertensore (mediante la riduzione della dilatazione arteriolare) derivante dalla stimolazione  $\beta_1$  adrenergica.

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

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di noradrenalina in donne in gravidanza non esistono o sono disponibili in numero limitato. Gli studi condotti su animali sono insufficienti relativamente alla tossicità riproduttiva.

La noradrenalina può alterare la perfusione placentare e indurre bradicardia fetale. Può inoltre esercitare un effetto contrattile sull'utero gravido e causare asfissia fetale a fine gravidanza.

Si sconsiglia l'utilizzo di Noradrenalina SUN durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della paziente non richiedano un trattamento con noradrenalina.

### Allattamento

Non sono disponibili informazioni sull'uso della noradrenalina durante l'allattamento. Tuttavia, poiché la noradrenalina non viene assorbita per via orale, si presume che l'esposizione nel latte non comporti effetti negativi per i lattanti. Noradrenalina tartrato SUN può essere assunta durante l'allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti della noradrenalina sulla fertilità.

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

Non pertinente.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### *Disturbi psichiatrici*

- ansia

### *Patologie del sistema nervoso*

- emicranie, tremori

### *Patologie dell'occhio*

- glaucoma acuto (molto frequente in pazienti anatomicamente predisposti con chiusura dell'angolo dell'irido-corneale)

### *Patologie cardiache*

- tachicardia, bradicardia (probabilmente come conseguenza riflessa dell'aumento della pressione sanguigna), aritmie, palpitazioni, aumento della contrattilità del muscolo cardiaco derivante dall'effetto  $\beta$  adrenergico sul cuore (inotropo e cronotropo), insufficienza cardiaca acuta, cardiomiopatia da stress

### *Patologie vascolari*

- ipertensione arteriosa e ipossia tissutale, lesione ischemica dovuta a una potente azione vasocostrittrice (può provocare freddezza e pallore degli arti e del viso)

### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

- insufficienza o difficoltà respiratorie, dispnea

### *Patologie gastrointestinali*

- vomito

### *Patologie renali e urinarie*

- ritenzione di urina

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

- a livello locale: possibilità di irritazione e necrosi presso il sito di iniezione

La somministrazione continua di vasopressore per il mantenimento della pressione sanguigna in assenza di sostituzione del volume sanguigno può causare i seguenti sintomi:

- vasocostrizione periferica e viscerale grave
- riduzione del flusso sanguigno renale
- ridotta produzione di urina
- ipossia
- aumento dei livelli di lattato sierico.

In caso di ipersensibilità o sovradosaggio, potrebbero manifestarsi più frequentemente i seguenti effetti: ipertensione, fotofobia, dolore retrosternale, dolore faringeo, pallore, sudorazione intensa e vomito.

#### 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**

In caso di sovradosaggio, possono manifestarsi vasocostrizione cutanea, piaghe da decubito, collasso circolatorio e ipertensione.

In caso di reazioni avverse legate a un dosaggio eccessivo, si consiglia di ridurre il dosaggio, se possibile.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agente adrenergico e dopaminergico. Codice ATC: C01CA03

La noradrenalina stimola gli alfa-recettori nei vasi sanguigni costringendoli a restringersi. La noradrenalina ha anche un effetto sui recettori beta-1 nel cuore, provocando un effetto inotropo positivo e inizialmente un effetto cronotropo positivo. L'aumento della pressione sanguigna può causare una riduzione riflessa della frequenza cardiaca. La vasocostrizione può portare a una diminuzione del flusso sanguigno in reni, fegato, cute e muscoli lisci. La costrizione locale dei vasi sanguigni potrebbe causare emostasi e/o necrosi.

L'effetto pressorio sparisce 1-2 minuti dopo il termine dell'infusione. Può svilupparsi tolleranza agli effetti della noradrenalina.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Esistono due stereoisomeri di noradrenalina: l'isomero-L biologicamente attivo è quello contenuto nella Noradrenalina tartrato SUN.

#### Assorbimento

La noradrenalina viene rapidamente inattivata nel tratto gastrointestinale dopo la somministrazione orale a causa del bassissimo assorbimento attraverso l'apparato digerente e della rapida degradazione a livello intestinale e del metabolismo di primo passaggio nel fegato. Viene inoltre assorbita in maniera molto scarsa dai siti di iniezione sottocutanea.

Dopo la somministrazione endovenosa, la noradrenalina provoca una rapida risposta farmacologica, ma ha una durata d'azione limitata e l'effetto pressorio scompare da 1 a 2 minuti dopo la fine dell'infusione. Si otterrà una concentrazione plasmatica stabile entro 5-10 minuti dall'inizio di un'infusione costante.

Nell'uomo, le concentrazioni plasmatiche di noradrenalina sono comprese tra 167 e 220 pg/ml (valore medio:  $203 \pm 10$  pg/ml).

#### Distribuzione

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

### Metabolismo

Nel fegato, la noradrenalina viene rapidamente degradata in vari metaboliti. La prima fase della degradazione può essere catalizzata da uno degli enzimi monoamino ossidasi (MAO) o dalla catecol-O-metiltransferasi (COMT). Da quel momento in poi, la degradazione può continuare tramite vari percorsi. I principali prodotti finali sono biologicamente inattivi e vengono escreti nelle urine.

In generale, la noradrenalina viene metilata a normetanefrina da COMT seguita da deaminazione ossidativa da MAO ed eventualmente convertita in acido 4-idrossi-3-metossimandelico (precedentemente noto come acido vanililmandelico "VMA"), oppure viene deaminata ossidativamente da MAO e convertita in acido 3,4-diidrossimandelico, che a sua volta viene nuovamente metilato dalle COMT in acido 4-idrossi-3-metossimandelico. I metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine sotto forma di coniugati solfati e glucuronidi.

In alternativa, la noradrenalina viene degradata in una cascata di reazioni di ossidazione e deaminazione in 3,4-diidrossifenilglicole, che a sua volta viene metilato dalle COMT in 3-metossi-4-idrossifeniletilenglicole (MOPEG o MHPG). La parte glicolata della molecola può essere coniugata ai solfati e glucuronidi corrispondenti.

### Eliminazione

La noradrenalina viene rapidamente eliminata dal plasma; la sua emivita di eliminazione è nell'ordine dei 2-2,5 minuti. I metaboliti della noradrenalina vengono escreti nelle urine principalmente come solfoconiugati e in misura minore come coniugati glucuronidi.

Solo piccole quantità di noradrenalina vengono eliminate in forma invariata. La velocità di eliminazione può aumentare notevolmente nei pazienti con feocromocitomi.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Molti degli effetti indesiderati possono scaturire dai risultati simpaticomimetici derivanti da un'eccessiva stimolazione del sistema nervoso simpatico attraverso i vari recettori adrenergici.

La noradrenalina può ridurre la perfusione placentare e indurre bradicardia fetale. Può anche avere un effetto contrattile sull'utero della donna in gravidanza e provocare asfissia fetale letale in gravidanza avanzata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Disodio edetato (E386)  
Butilidrossianisolo (E320)  
Sodio cloruro  
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)  
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato ad altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

1 anno.

Questo medicinale deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare la siringa preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Una siringa preriempita da 50 ml in copolimero olefinico ciclico (COC) dotata di tappo a vite in elastomero clorobutilico insieme a un tappo a stantuffo in bromobutile contenente 50 ml di soluzione per infusione.

Nella confezione è incluso un sacchetto assorbente per l'eliminazione dell'ossigeno (miscela brevettata a base di ferro).

Ogni scatola contiene un involucro di alluminio contenente una siringa preriempita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Le siringhe preriempite sono esclusivamente monouso. Eliminare ogni contenuto inutilizzato.

Noradrenalina tartrato SUN è già diluita e pronta per l'uso. Il farmaco deve essere utilizzato senza previa diluizione con una pompa a siringa idonea e in grado di erogare in modo accurato e regolare il volume minimo specificato a una velocità di infusione strettamente controllata in linea con le istruzioni di titolazione del dosaggio riportate nel paragrafo 4.2. Questo medicinale non deve essere usato se la soluzione è più scura di un giallo leggermente pallido o è di colore marrone o se contiene particelle o un precipitato

Non utilizzare la soluzione sterile se non è limpida e contiene particelle.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Paesi Bassi

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

049438017 - "1 mg/ml Soluzione Per Infusione In Siringa Preriempita" 1 Siringa Da 50 ml

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

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**