

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noradrenalina tartrato Galenica Senese 2 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Ogni fiala da 1 ml contiene:

Principio attivo: Noradrenalina tartrato acido 2 mg (corrispondente a noradrenalina base 1 mg).

Eccipienti con effetti noti: sodio metabisolfito (E223).

Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA:

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida priva di particelle visibili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE:

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipotensione acuta, che persiste anche dopo adeguato ripristino del volume ematico

Rianimazione del paziente in arresto cardiaco.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

La noradrenalina deve essere diluita in una soluzione di glucosio al 5% in acqua o in soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,9%) perché tali soluzioni proteggono contro l'eccessiva ossidazione e la conseguente perdita di potenza. È sconsigliata la diluizione con la soluzione salina da sola.

Le dosi di seguito riportate sono espresse come noradrenalina base.

La dose iniziale di noradrenalina 8-12 microgrammi/min per infusione endovenosa.

È necessario aggiustare la velocità di flusso per stabilire e mantenere una pressione sanguigna normale (sistolica 80-100 mmHg).

La dose usuale di mantenimento comprende un intervallo da 2 a 4 microgrammi/min.

Possono essere necessarie dosi giornaliere fino a 68 mg.

Prima della somministrazione della noradrenalina si deve correggere la deplezione del volume sanguigno nel modo più completo possibile. Quando, come misura di emergenza, la pressione intraaortica deve essere mantenuta per prevenire un'ischemia arteriosa cerebrale o coronarica, la noradrenalina può essere somministrata prima o in concomitanza del ripristino del volume sanguigno.

Eventuali trasfusioni di sangue intero o plasma, se indicati per aumentare il volume sanguigno, devono essere somministrate separatamente dalla soluzione contenente noradrenalina (per esempio, usando un tubo a Y e contenitori separati se somministrati simultaneamente).

#### *Pazienti anziani*

Studi clinici sulla noradrenalina non includono un numero sufficiente di soggetti con età  $\geq 65$  anni per determinare se rispondono in maniera differente dai pazienti più giovani. Altre esperienze cliniche non hanno

identificato una differenza nella risposta tra pazienti anziani e giovani. In generale, bisogna scegliere con cautela la dose per l'anziano, di solito partendo dalla più bassa dose nell'intervallo di dosaggio. Negli anziani l'infusione di noradrenalina non deve essere effettuata nelle vene delle gambe (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza sull'uso della noradrenalina nei bambini.

#### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipotensione causata da ipovolemia.

Il farmaco è controindicato nei casi di ipertensione e nell'angina di Prinzmetal.

Generalmente controindicata in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Il rischio di aritmie cardiache rappresenta una controindicazione all'uso del farmaco durante l'anestesia con farmaci che sensibilizzano il tessuto automatico del cuore.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

Fare particolare attenzione in caso di:

- terapia concomitante con antidepressivi triciclici o IMAO;
- anestetici come alotano o ciclopropano, a causa del rischio di provocare tachicardia o fibrillazione ventricolare (vedere paragrafo 4.5);
- trombosi vascolare periferica e mesenterica, a causa del rischio di aumentata ischemia e estensione dell'area di infarto a meno che la somministrazione di noradrenalina sia necessaria per una procedura salva-vita;
- ipossia profonda o ipercarbia, a causa del rischio di provocare tachicardia o fibrillazione ventricolare;
- allergia ai solfiti (soprattutto nei pazienti asmatici).

Quando possibile, l'infusione di noradrenalina deve essere effettuata in vene di grande calibro, in particolare nella zona antecubitale, perché, quando somministrata in questa zona, il rischio di necrosi tissutale è apparentemente minimo. La vena femorale sembra essere un altro accettabile sito di infusione. L'uso di un catetere, se possibile, deve essere evitato poiché l'ostruzione al flusso sanguigno intorno al tubo può causare stasi e aumento della concentrazione locale del farmaco.

Nei pazienti anziani e nei pazienti con malattie vascolari occlusive (aterosclerosi, arteriosclerosi, endoarterite diabetica, malattia di Buerger) si devono evitare le vene della gamba come sito di infusione. In tali pazienti, infatti, sono stati riportati casi di gangrena nell'estremità bassa quando l'infusione di noradrenalina era fatta a livello di una vena della caviglia.

Il sito di infusione deve essere controllato frequentemente. Deve essere fatta attenzione per evitare stravasi di noradrenalina nei tessuti, in quanto può insorgere necrosi tissutale a causa dell'azione vasocostrittrice del farmaco. Un impallidimento nel corso dell'infusione, talvolta senza un evidente stravasato, è stato attribuito ad una costrizione dei vasi con un aumento della permeabilità del letto venoso, permettendo qualche fuoriuscita. Questo può anche portare in rari casi ad una perdita di tessuto, in particolare durante l'infusione nelle vene delle gambe in pazienti anziani

o in quelli che soffrono di patologie vascolari obliteranti. Quindi, se si verifica un impallidimento, deve essere preso in considerazione il cambio del sito di infusione.

Usare con cautela dopo infarto del miocardio, in presenza di cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, ipertiroidismo, diabete mellito, ipovolemia non corretta e in età avanzata.

**La soluzione deve essere opportunamente diluita prima della somministrazione per via endovenosa.** La soluzione deve essere usata solo se limpida, incolore e priva di particelle visibili. Serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

Monitorare la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e l'elettrocardiogramma.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

**Informazioni importanti su alcuni eccipienti:** la soluzione di Noradrenalina tartrato contiene sodio metabisolfito, un solfito che può causare reazioni di tipo allergico inclusi sintomi anafilattici o fatali o episodi asmatici gravi nei pazienti suscettibili. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio, cioè è praticamente senza sodio.

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

La noradrenalina non deve essere somministrata contemporaneamente a:

- anestetici come ciclopropano e alotano: possono aumentare l'eccitabilità cardiaca che può determinare tachicardia ventricolare o fibrillazione;
- antidepressivi triciclici: possono potenziare gli effetti della noradrenalina causando ipertensione, aritmie cardiache e tachicardia. Se è necessario somministrare insieme questi farmaci deve essere effettuato un attento monitoraggio e deve essere ridotta la dose della noradrenalina. I pazienti devono informare il loro medico o dentista che stanno assumendo antidepressivi triciclici prima di qualsiasi intervento o procedura medica;
- antidepressivi IMAO e altri inibitori delle MAO: possono aumentare l'effetto ipertensivo per riduzione del metabolismo simpaticomimetico. E' necessario monitorare i pazienti per la possibilità di sviluppo di una crisi ipertensiva. In questo caso è necessario sospendere immediatamente il trattamento con il farmaco e iniziare una terapia ipotensiva. Nitroprussiato, nitroglicerina, fentolamina e labetalolo sono tra i farmaci più usati;
- neurolettici: possono diminuire l'efficacia della noradrenalina. Se è necessario somministrare insieme questi farmaci è necessario un aggiustamento della dose di noradrenalina per mantenere o raggiungere l'effetto terapeutico atteso. Si raccomanda di tenere monitorata la pressione sanguigna.
- diidroergotamina: si può avere un estremo aumento della pressione;
- antibiotici (linezolid): si può avere uno scatenamento o il peggioramento di crisi ipertensiva. Pertanto è necessario ridurre la dose di noradrenalina e aggiustarla per raggiungere l'effetto desiderato;

- inibitori delle COMT (entacapone): possono aumentare tachicardia, ipertensione e aritmia. Pertanto è necessario monitorare accuratamente i pazienti;
- guanetidina: può determinare un aumento della pressione e rischio di aritmie.

La noradrenalina non deve essere somministrata per via endovenosa insieme a:

- antibiotici tamponati basici. La noradrenalina è labile in ambiente alcalino ed è necessario esercitare cautela nelle preparazioni quando si raggiunge un pH finale maggiore di 6;
- cefamandolo, cefoxitina, moxalactam, nitrofurantoina, secobarbital, fenobarbital, tiopentale.

Potenzia l'azione di atropina, digitale, antiasmatici.

Antagonista di beta-bloccanti, diuretici tiazidici, furosemide.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza e sullo sviluppo fetale. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

La noradrenalina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità, a causa della sua azione contrattile sull'utero gravido. Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio occorre considerare che la noradrenalina è usata come salvavita nelle emergenze cardiache.

La noradrenalina può ridurre la perfusione placentare provocando bradicardia fetale.

La noradrenalina attraversa facilmente la placenta e può stimolare le contrazioni uterine o diminuire il flusso sanguigno causando ipossia fetale.

##### *Allattamento*

Non è noto se la noradrenalina sia escreta nel latte materno e non sono noti i potenziali effetti avversi che si verificherebbero nel neonato in seguito all'esposizione al farmaco. Non è noto se la noradrenalina influisca sulla quantità o sulla composizione del latte materno. Fin quando non saranno disponibili ulteriori dati, è necessario utilizzare cautela quando si usa la noradrenalina in donne che stanno allattando.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Non pertinente.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della noradrenalina organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

##### *Patologie cardiache*

Edema polmonare, ipertensione, emorragia cerebrale, bradicardia riflessa, aritmie, dolore anginoso, palpitazioni, arresto cardiaco e morte improvvisa, ischemia periferica, cardiomiopatia da stress.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Necrosi tissutale in seguito a stravasamento di noradrenalina. Se tale evenienza si verifica, si deve effettuare un'infiltrazione con 10-15 ml di soluzione salina contenenti da 5 a 10 mg di fentolamina per tentare di prevenire la necrosi tissutale e la perdita di tessuto.

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Il metabolismo glucidico può essere alterato in seguito all'utilizzo di farmaci simpatico-mimetici, come la noradrenalina.

#### *Patologie gastrointestinali*

Nausea, vomito e ipersalivazione

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Trombosi causata da aggregazione piastrinica indotta dalle catecolamine.

#### *Patologie del sistema nervoso*

Paura, ansia, agitazione, tremore, insonnia, confusione, irritabilità, debolezza e psicosi, cefalea, convulsioni, fotofobia.

#### *Patologie renali e urinarie*

Diminuzione della clearance della creatinina e dell'insulina. Difficoltà nella minzione e ritenzione urinaria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Difficoltà respiratorie (inclusa apnea).

Sovradosaggi o dosi convenzionali di farmaco in persone ipersensibili (es. pazienti ipertiroidici) causano un'ipertensione importante con forti mal di testa, fotofobia, dolore retrosternale acuto, pallore, sudorazione intensa e vomito.

#### Segnalazioni 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**

Un sovradosaggio di noradrenalina può causare mal di testa, severa ipertensione, bradicardia riflessa, aumento marcato della resistenza periferica e diminuzione del flusso cardiaco. In caso di sovradosaggio accidentale, mostrato da un eccessivo innalzamento della pressione, la somministrazione della noradrenalina deve essere sospesa fino a che le condizioni del paziente non si siano stabilizzate.

L'eventuale bradicardia da noradrenalina può essere trattata con la somministrazione di atropina mentre gli effetti ipertensivi possono essere contrastati con la somministrazione di fentolamina.

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti adrenergici e dopaminergici; Codice ATC. C01CA03

La noradrenalina è un vasocostrittore periferico, uno stimolatore inotropo del cuore e dilatatore delle arterie coronarie. L'azione agonista sui recettori  $\alpha$  ( $\alpha_1$ - $\alpha_2$ ) determina un aumento dose-dipendente delle resistenze vascolari periferiche, mentre sui recettori  $\beta_1$  produce un aumento della gittata sistolica; esercita una scarsa azione sui recettori  $\beta_2$ .

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### *Metabolismo*

La noradrenalina viene inattivata rapidamente dall'organismo. La metilazione ad opera delle COMT porta alla formazione di un metabolita, la normetanefrina, inattivo. La deaminazione ad opera delle MAO ad anilide e la conseguente metilazione ad opera delle COMT porta alla formazione dell'acido vanilmendelico, anch'esso metabolita inattivo.

#### *Eliminazione*

La noradrenalina è eliminata prevalentemente per via renale e il 4-16% della dose somministrata viene eliminata immodificata nelle urine.

La comparsa e la durata dell'effetto è di 1- 2 minuti.

### 5.3 Dati di sicurezza preclinica

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro mg 8, Sodio metabisolfito mg 1, Acqua per preparazioni iniettabili q.b. a 1 ml.

### 6.2. Incompatibilità

Ci sono opinioni contrastanti riguardo la compatibilità della noradrenalina con il sodio cloruro 0,9%. Infatti, la noradrenalina è compatibile fisicamente con il sodio cloruro 0,9% ma si sconsiglia la somministrazione di una miscela di noradrenalina diluita solamente con la soluzione salina in quanto non protegge il principio attivo dall'ossidazione.

La noradrenalina è stabile in un intervallo di pH di 3,6 - 6,0; al di sopra di questo intervallo può esserci una perdita di potenza del medicinale. Pertanto, si sconsiglia l'uso della noradrenalina in soluzioni con pH > 6 (presenza di bicarbonato di sodio, barbiturati, antibiotici alcalini).

La noradrenalina è fisicamente incompatibile con il sangue intero, pertanto nel caso in cui il paziente riceva delle trasfusioni, è necessario somministrare la noradrenalina separatamente.

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

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di soluzioni di glucosio o di sodio cloruro.

### **6.3. Validità**

Fiale: 24 mesi dalla data di preparazione.

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato. Non usare oltre tale data.

Non usare la soluzione di noradrenalina se il suo colore è brunastro o se contiene un precipitato. Evitare il contatto con sali di ferro, alcali o agenti ossidanti. Non refrigerare o congelare.

### **6.5. Natura e capacità del contenitore**

Fiale in vetro giallo tipo I (borosilicato) da 1 ml, serigrafate, sigillate per saldatura della punta per fusione.

Confezioni da 5 fiale e da 10 fiale.

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

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

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

INDUSTRIA FARMACEUTICA GALENICA SENESE S.R.L.

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

Confezione da 5 fiale da 2 mg/ml: A.I.C. 034808016

Confezione da 10 fiale da 2 mg/ml: A.I.C. 034808028

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

Aprile 2003/Aprile 2008.

## **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**