

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Noradrenaline (Norepinephrine) Kalceks 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 1 ml de solution à diluer pour perfusion contient du tartrate de noradrénaline, équivalent à 1 mg de noradrénaline.

Chaque ampoule de 2 ml de solution à diluer pour perfusion contient du tartrate de noradrénaline, équivalent à 2 mg de noradrénaline.

Chaque ampoule de 4 ml de solution à diluer pour perfusion contient du tartrate de noradrénaline, équivalent à 4 mg de noradrénaline.

Chaque ampoule de 5 ml de solution à diluer pour perfusion contient du tartrate de noradrénaline, équivalent à 5 mg de noradrénaline.

Chaque ampoule de 8 ml pour solution à diluer pour perfusion contient du tartrate de noradrénaline, équivalent à 8 mg de noradrénaline.

Chaque ampoule de 10 ml pour solution à diluer pour perfusion contient du tartrate de noradrénaline, équivalent à 10 mg de noradrénaline.

Une fois dilué comme recommandé, chaque ml contient du tartrate de noradrénaline, équivalent à 40 µg de noradrénaline.

Excipient à effet notoire :

Chaque 8 ml de solution à diluer pour perfusion contient 26,4 mg (ou 1,12 mmol) de sodium.

Chaque 10 ml de solution à diluer pour perfusion contient 33 mg (ou 1,40 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE.

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution limpide, incolore ou jaunâtre, pratiquement exempte de particules visibles.

Le pH compris entre 3,0 et 4,0.

Osmolalité 260 à 310 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Noradrenaline (Norepinephrine) Kalceks 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion est recommandé chez les adultes dans le traitement d'urgence pour la restauration de la pression artérielle en cas d'hypotension aiguë.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Ajouter 2 ml de Noradrenaline (Norepinephrine) Kalceks à 48 ml de glucose 50 mg/ml (5 %) (ou autres solutions de dilution mentionnées à la rubrique 6.6) pour l'administration par pompe à seringue. La concentration finale de la solution pour perfusion est de 80 mg/litre de tartrate de noradrénaline, ce

qui équivaut à 40 mg/litre de noradrénaline. Si d'autres dilutions sont utilisées, vérifiez soigneusement le calcul avant de commencer le traitement.

Taux initial de perfusion

La vitesse initiale de perfusion doit être comprise entre 10 ml/heure et 20 ml/heure (0,16 ml/min à 0,32 ml/min). Cela équivaut à 0,8 mg/heure à 1,6 mg/heure de tartrate de noradrénaline (ou 0,4 mg/heure à 0,8 mg/heure de noradrénaline).

Ajustement de la dose

Une fois la perfusion de noradrénaline est établie, la dose doit être ajustée en fonction de l'effet observé sur la pression artérielle. Il existe une grande variabilité inter-individuelle de la dose requise pour atteindre et maintenir la tension artérielle normale. L'objectif doit être d'établir une pression artérielle systolique basse (100-120 mmHg) ou d'atteindre une pression artérielle moyenne adéquate (> 65-80 mmHg - selon l'état du patient).

Tableau 1 Ajustement de la dose de solution de noradrenaline pour perfusion

Solution pour perfusion de noradrénaline 40 mg/litre (40 µg/ml) de noradrénaline			
Poids du patient	Posologie (µg/kg/min) de noradrénaline	Posologie (mg/heure) de noradrénaline	Débit de perfusion (ml/heure)
40 kg	0,05	0,12	3,0
	0,1	0,24	6,0
	0,25	0,60	15,0
	0,5	1,2	30,0
	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

Durée du traitement et surveillance

La noradrénaline doit être poursuivie jusqu'à ce que la pression artérielle et la perfusion tissulaire soient maintenues à un niveau adéquat sans traitement. Le patient doit être surveillé attentivement pendant toute la durée du traitement à la noradrénaline. La noradrénaline ne doit être administrée que par des professionnels de la santé qui connaissent son utilisation et qui disposent des installations appropriées pour surveiller adéquatement le patient.

Arrêt du traitement

Les perfusions doivent être réduites progressivement, en évitant un sevrage brutal qui peut entraîner une hypotension aiguë.

Insuffisance hépatique/rénale

Il n'existe aucune expérience de traitement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Patients âgés

En général, des précautions doivent être prises lors de l'ajustement de la dose pour un patient âgé, en commençant par la partie inférieure de la gamme de dosage afin de refléter la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de la noradrénaline chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie d'administration

Voie intraveineuse après dilution.

Noradrenaline (Norepinephrine) Kalceks doit être dilué et doit être administré par un cathéter veineux central. La perfusion doit avoir un débit contrôlé à l'aide d'une pompe à seringue ou d'une pompe à perfusion ou d'un compte-gouttes.

Pour les instructions relatives à la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypotension due à un déficit du volume sanguin (hypovolémie).

Ne pas utiliser avec les anesthésiques cyclopropane et halothane. Pour les interactions, voir rubrique 4.5.

L'utilisation d'amines vasopressives pendant l'anesthésie au cyclopropane ou à l'halothane peut provoquer des arythmies cardiaques graves. En raison de la possibilité d'augmenter le risque de fibrillation ventriculaire, la noradrénaline doit être utilisée avec précaution chez les patients qui reçoivent ces substances ou tout autre agent de sensibilisation cardiaque ou chez les patients qui présentent une hypoxie ou une hypercapnie profonde.

L'administration dans les veines des membres inférieurs des personnes âgées et des patients souffrant de maladies occlusives dues à une éventuelle vasoconstriction doit être évitée (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ne pas utiliser non dilué.

La noradrénaline est contre-indiquée chez les patients présentant une hypotension due à une hypovolémie, sauf en cas d'urgence pour maintenir la perfusion des artères coronaires et cérébrales jusqu'à ce qu'une thérapie de remplacement du volume sanguin puisse être mise en place.

La noradrénaline ne doit être utilisée qu'en association avec un remplacement approprié du volume sanguin.

Si la noradrénaline est administrée de façon continue pour maintenir la pression artérielle en l'absence de remplacement du volume sanguin, les symptômes suivants peuvent survenir : vasoconstriction périphérique et viscérale sévère, diminution de la perfusion rénale et du débit urinaire, mauvaise circulation sanguine systémique malgré une pression artérielle "normale", hypoxie tissulaire et acidose lactique. Le remplacement du volume sanguin peut être administré avant et/ou en même temps que cet agent ; toutefois, si le sang total ou le plasma sanguin est indiqué pour augmenter le volume sanguin, il faut l'administrer séparément (par exemple, s'il est administré simultanément, utiliser des tubes en Y et des récipients individuels).

Une administration prolongée de tout vasopresseur puissant peut entraîner une diminution du volume plasmatique qui doit être corrigée en continu par un remplissage hydro-électrolytique approprié. Si les volumes plasmatiques ne sont pas corrigés, soit une hypotension peut réapparaître à l'arrêt de la noradrénaline, soit la pression artérielle peut être maintenue au risque d'une sévère vasoconstriction périphérique et viscérale (par exemple, diminution de la perfusion rénale) associée à une diminution du flux sanguin et de la perfusion tissulaire, entraînant une hypoxie tissulaire et une acidose lactique ultérieures et une possible lésion ischémique ; une gangrène des extrémités a rarement été signalée.

Lors de la perfusion de noradrénaline, la pression artérielle et le débit doivent être vérifiés fréquemment pour éviter l'hypertension, qui peut être associée à la bradycardie ainsi qu'aux maux de tête et à l'ischémie périphérique, y compris, rarement, la gangrène des extrémités. L'extravasation peut provoquer une nécrose tissulaire locale (voir la section « Extravasation » ci-dessous).

Une attention particulière doit être maintenue chez les patients présentant un dysfonctionnement majeur du ventricule gauche associé à une hypotension aiguë. Un traitement de soutien doit être initié en même temps que l'évaluation diagnostique. La noradrénaline doit être réservée aux patients présentant un choc cardiogénique et une hypotension réfractaire, en particulier ceux qui ne présentent pas de résistance vasculaire systémique élevée.

La survenue de troubles du rythme cardiaque pendant le traitement doit entraîner une réduction de la dose.

Des arythmies cardiaques peuvent survenir lorsque la noradrénaline est utilisée en association avec des agents sensibilisateurs cardiaques, et peuvent être plus probables chez les patients souffrant d'hypoxie ou d'hypercapnie.

Une attention particulière doit être maintenue chez les patients présentant une thrombose vasculaire coronarienne, mésentérique ou périphérique, car la noradrénaline peut accroître l'ischémie et étendre la zone d'infarctus, à moins que, de l'avis du médecin traitant, l'administration de noradrénaline soit nécessaire pour sauver la vie. Des précautions identiques doivent être prises chez les patients souffrant d'hypotension suite à un infarctus du myocarde, chez les patients présentant une angine, en particulier l'angine de Prinzmetal, et chez les patients souffrant de diabète, d'hypertension ou d'hyperthyroïdie (voir rubrique 4.8).

Des précautions particulières doivent être prises chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dysfonction rénale sévère, des cardiopathies ischémiques et une pression intracrânienne élevée. Les surdoses ou les doses conventionnelles chez les personnes hypersensibles (par exemple les patients hyperthyroïdiens) peuvent provoquer une hypertension sévère accompagnée de violents maux de tête, de photophobie, de douleurs rétrosternales lancinantes, de pâleur, de transpiration intense et de vomissements. L'hypertension peut éventuellement entraîner un œdème pulmonaire aigu, une arythmie ou un arrêt cardiaque.

Des précautions doivent être prises chez les diabétiques car la noradrénaline augmente le taux de glucose dans le sang (en raison de l'action glycogénolytique dans le foie et de l'inhibition de la libération d'insuline par le pancréas).

Les personnes âgées peuvent être particulièrement sensibles aux effets de la noradrénaline en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou autre traitement médicamenteux.

L'utilisation de la noradrénaline chez les enfants n'est pas recommandée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

La noradrénaline ne doit être utilisée que par des médecins familiarisés avec les indications sélectives de son utilisation.

Lorsque cela est indiqué, une thérapie appropriée de remplacement du sang ou des liquides, ainsi que l'adoption de la position couchée avec élévation des jambes, doivent être instituées et maintenues avant et/ou pendant la thérapie avec ce produit. Lors de la perfusion de noradrénaline, la pression artérielle et le débit doivent être vérifiés fréquemment pour éviter l'hypertension. Il est donc souhaitable d'enregistrer la pression artérielle toutes les deux minutes à partir du début de l'administration jusqu'à l'obtention de la pression artérielle souhaitée, puis toutes les cinq minutes par la suite, si l'administration doit être poursuivie. Le débit doit être surveillé en permanence et le patient ne doit jamais être laissé sans surveillance lorsqu'il reçoit de noradrénaline. L'hypertension peut éventuellement entraîner un œdème pulmonaire aigu, une arythmie ou un arrêt cardiaque.

La perfusion de noradrénaline doit être arrêtée progressivement, car un arrêt soudain peut entraîner une chute catastrophique de la pression artérielle.

Extravasation

Le site de perfusion doit être vérifié fréquemment pour s'assurer de l'écoulement du liquide de perfusion. Des précautions doivent être prises pour éviter l'extravasation de la noradrénaline dans les tissus, car une nécrose peut en résulter en raison de l'action vasoconstrictrice du médicament. Un blanchiment le long de la veine perfusée, parfois sans extravasation évidente, a été attribué à une constriction du *vasa vasorum* avec une perméabilité accrue de la paroi de la veine, permettant une certaine fuite. En de rares occasions, cela peut se muer en plaies ouvertes, en particulier lors de la perfusion dans les veines des jambes chez les patients âgés ou chez ceux qui souffrent d'une maladie vasculaire oblitérante. En cas de blanchiment, il faut envisager de changer le site de perfusion à intervalles réguliers pour permettre aux effets de la vasoconstriction locale de s'atténuer.

IMPORTANT - Antidote pour l'ischémie d'extravasation

Pour prévenir l'envasement et la nécrose dans les zones où l'extravasation a eu lieu, la zone doit être infiltrée le plus rapidement possible avec 10 ml à 15 ml de solution saline contenant de 5 mg à 10 mg de phénotolamine, un agent bloquant adrénergique. Une seringue munie d'une fine aiguille hypodermique doit être utilisée avec la solution infiltrée généreusement dans toute la zone, ce qui est facilement identifiable par son aspect froid, dur et pâle. Un blocage sympathique avec de la phénotolamine provoque des changements hyperémiques locaux immédiats et visibles si la zone est infiltrée dans les 12 heures. En cas d'extravasation, la perfusion doit être arrêtée et la zone doit être infiltrée avec de la phénotolamine immédiatement.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoules de 1 ml, 2 ml, 4 ml ou 5 ml de solution à diluer pour perfusion, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 26,4 mg (1,12 mmol) de sodium par ampoule de 8 ml de solution à diluer pour perfusion, ce qui équivaut à 1,32 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 33 mg (1,40 mmol) de sodium par ampoule de 10 ml de solution à diluer pour perfusion, ce qui équivaut à 1,65 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

- Anesthésiques volatils halogénés: arythmie ventriculaire sévère (augmentation de l'excitabilité cardiaque).
- Antidépresseurs imipraminiques: hypertension paroxystique avec possibilité d'arythmie (inhibition de l'entrée des sympathomimétiques dans les fibres sympathiques).
- Antidépresseurs sérotoninergiques-adrénergiques : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée des sympathomimétiques dans les fibres sympathiques).
- Glycosides digitaliques.
- Lévodopa.
- Chlorhydrate de chlorphéniramine, chlorhydrate de tripelemnamine et désipramine : augmentent significativement la toxicité de la noradrénaline.
- Antihistaminiques, car certains peuvent bloquer l'absorption des catécholamines par les tissus périphériques et augmenter la toxicité de la noradrénaline injectée.

L'utilisation d'amines vasopressives avec du cyclopropane, de l'halothane, du chloroforme, de l'enflurane ou d'autres anesthésiques halogénés peut provoquer de graves arythmies cardiaques. En raison de la possibilité d'augmenter le risque de fibrillation ventriculaire, la noradrénaline doit être utilisée avec précaution chez les patients qui reçoivent ces produits ou tout autre agent de sensibilisation cardiaque ou qui présentent une hypoxie ou une hypercapnie profonde.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO) : augmentation de l'action pressive du sympathomimétique, le plus souvent modérée. A n'utiliser que sous contrôle médical strict.
- Inhibiteurs sélectifs de la MAO-A : par extrapolation à partir des inhibiteurs non sélectifs de la MAO, risque d'augmentation de l'action pressive. A n'utiliser que sous contrôle médical strict.
- Linézolide : par extrapolation à partir d'inhibiteurs MAO non sélectifs : risque d'augmentation de l'action pressive. A n'utiliser que sous contrôle médical strict.

La noradrénaline doit être utilisée avec une précaution particulière chez les patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt de ce traitement.

Les effets de la noradrénaline peuvent être renforcés par la guanéthidine, le guanadrel, la réserpine, le méthyl dopa ou les antidépresseurs tricycliques, l'amphétamine, le doxapram, le mazindol, les alcaloïdes rauwolfia.

La noradrénaline doit être utilisée avec précaution avec des alpha et bêta-bloquants, pouvant provoquer une hypertension sévère.

La noradrénaline doit être utilisée avec précaution avec les médicaments suivants pouvant provoquer des effets cardiaques accrus : hormones thyroïdiennes, glycosides cardiaques, antiarythmiques.

Les alcaloïdes de l'ergot (mésylates ergoloïdes, ergotamine, dihydroergotamine, ergométrine, méthylergométrine et méthysergide) ou l'ocytocine peuvent augmenter les effets vasopresseurs et vasoconstricteurs.

L'administration concomitante de propofol et de noradrénaline peut conduire au syndrome de perfusion du propofol (PRIS).

Desmopressine ou vasopressine : son effet antidiurétique est diminué.

Le lithium diminue l'effet de la noradrénaline.

Les solutions pour perfusion de noradrénaline ne doivent pas être mélangées avec d'autres médicaments (sauf ceux mentionnés à la rubrique 6.6).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La noradrénaline peut altérer la perfusion placentaire et induire une bradycardie fœtale. Elle pourrait également exercer un effet contractile sur l'utérus de la femme enceinte et conduire à une asphyxie fœtale en fin de grossesse. Ces risques possibles pour le fœtus doivent toutefois être comparés au bénéfice potentiel apporté à la mère.

Allaitement

Il n'est pas connu si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, des précautions doivent être prises lorsque la noradrénaline est administrée à une femme qui allaite.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée pour recueillir des données sur la fertilité pour la noradrénaline.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune information n'est disponible. Il n'est donc pas recommandé de conduire ou de faire fonctionner des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau 2 liste les effets indésirables qui ont été observés à la suite d'un traitement à la noradrénaline. Ces données ont été recueillies en grande partie à partir de déclarations spontanées et, en raison des problèmes de calcul de la fréquence des déclarations spontanées, la fréquence des effets indésirables énumérés est "inconnue" (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Les effets indésirables sont répertoriés par ordre décroissant de fréquence par Système Classe-organe (SCO).

Tableau 2: Effets indésirables signalés avec la noradrénaline par le biais de la déclaration spontanée

Système Classe-organe (SCO)	Effets indésirables
Troubles psychiatriques	Anxiété, insomnie, confusion, faiblesse, état psychotique
Troubles du système nerveux	Céphalées transitoires, tremblements
Troubles cardiaques	Bradycardie ¹ , arythmie, modification de l'électrocardiogramme, tachycardie, choc cardiogénique, cardiomyopathie d'effort, palpitations, augmentation de la contractilité du muscle cardiaque résultant de l'effet bêta-adrénergique sur le cœur (inotrope et chronotrope)
Troubles vasculaires	Hypertension, ischémie périphérique ² , y compris gangrène des extrémités, diminution du volume plasmatique en cas d'utilisation prolongée, lésion ischémique due à une action vasoconstrictrice puissante pouvant entraîner une sensation de froid et une pâleur au niveau des membres
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Pâleur, scarification de la peau, couleur bleuâtre de la peau, bouffées de chaleur ou rougeurs de la peau, éruption cutanée, urticaire ou démangeaisons
Troubles rénaux et urinaires	Rétention d'urine
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Extravasation, nécrose au site d'injection
---	--

¹ Bradycardie, probablement due à un réflexe d'augmentation de la pression artérielle

² Ischémie, due à une puissante action vasoconstrictrice et à une hypoxie tissulaire

L'administration continue d'un vasopresseur pour maintenir la pression artérielle en l'absence de remplissage vasculaire peut provoquer les symptômes suivants:

- vasoconstriction viscérale et périphérique sévère,
- diminution du flux sanguin rénal
- diminution de la production d'urine
- hypoxie
- augmentation des taux de lactate sérique.

En cas d'hypersensibilité ou de surdosage, les effets suivants peuvent apparaître plus fréquemment : hypertension, photophobie, douleur rétrosternale, douleur pharyngée, pâleur, sudation intense et vomissements.

L'effet vasopresseur (résultant de l'action adrénérgique sur les vaisseaux) peut être réduit par l'administration concomitante d'un agent alpha-bloquant (mésilate de phentolamine) alors que l'administration d'un agent bêta-bloquant (propranolol) peut entraîner une réduction de l'effet stimulant du produit sur le cœur et une augmentation de l'effet hypertenseur (par la réduction de la dilatation artériolaire), résultant de la stimulation adrénérgique bêta 1.

L'administration prolongée de tout vasopresseur puissant peut entraîner une déplétion du volume plasmatique qui doit être continuellement corrigée par une thérapie appropriée de remplacement de l'eau et des électrolytes. Si les volumes plasmatiques ne sont pas corrigés, l'hypotension peut réapparaître lorsque la perfusion de noradrénaline est interrompue, ou la pression artérielle peut être maintenue avec le risque d'une vasoconstriction périphérique et viscérale sévère accompagnée d'une diminution du flux sanguin.

Une hypertension peut se produire, qui peut être associée à une bradycardie ainsi qu'à des céphalées et à une ischémie périphérique, y compris une gangrène des extrémités.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage peut entraîner des maux de tête, une hypertension sévère, une bradycardie réflexe, une augmentation marquée des résistances périphériques et un débit cardiaque diminué. Cela peut s'accompagner de maux de tête violents, d'hémorragies cérébrales, de photophobie, de douleurs rétrosternales, de pâleur, de fièvre, de transpiration intense, d'œdème pulmonaire et de vomissements.

Traitement

En cas de surdosage accidentel, comme le montre l'élévation excessive de la pression artérielle, il faut interrompre le médicament jusqu'à ce que l'état du patient se stabilise.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments en cardiologie, agents adrénergiques et dopaminergiques, code ATC: C01CA03

La noradrénaline apporte une très puissante stimulation des récepteurs alpha et un effet plus modéré sur les récepteurs bêta-1. La noradrénaline provoque une vasoconstriction généralisée, sauf pour les vaisseaux coronaires qu'elle dilate indirectement en augmentant la consommation d'oxygène. Il en résulte une augmentation de la force et (en l'absence d'inhibition vagale) de la vitesse de contraction du myocarde. La résistance périphérique augmente, et les pressions diastolique et systolique sont augmentées.

Les effets vasculaires de la noradrénaline aux doses habituellement utilisées en clinique résultent de la stimulation simultanée des récepteurs alpha et bêta-adrénergiques du cœur et du système vasculaire. Sauf dans le cœur, son action se fait principalement sur les récepteurs alpha. Il en résulte une augmentation de la force et (en l'absence d'inhibition vagale) de la vitesse de contraction du myocarde. La résistance périphérique augmente et les pressions diastolique et systolique sont relevées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il existe deux stéréoisomères de la noradrénaline, l'isomère L biologiquement actif est celui présent dans Noradrenaline (Norepinephrine) Kalceks 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

Absorption

- Sous-cutanée: Faible
- Voie Orale: La noradrénaline est rapidement inactivée dans le tractus gastro-intestinal suite à une administration orale.
- Suite à une administration intraveineuse, la noradrénaline a une demi-vie plasmatique d'environ 1 à 2 minutes.

Distribution

La noradrénaline est rapidement éliminée du plasma par la recapture et le métabolisme cellulaire. Elle ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

- Méthylation par la catéchol-O-méthyltransférase
- Désamination par la monoamine oxydase (MAO)
- Le métabolite ultime qui en résultent est l'acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique
- Les métabolites intermédiaires comprennent la normétanéphrine et l'acide 3,4-dihydroxymandélique.

Élimination

La noradrénaline est principalement éliminée sous forme de glucuronoconjugués ou de sulfoconjugués des métabolites dans l'urine.

Jusqu'à 16 % d'une dose intraveineuse est excrétée sous forme inchangée dans l'urine avec les métabolites méthylés et désaminés sous forme libre et conjuguée.

Population pédiatrique

Aucune donnée sur l'expérience des études pharmacocinétiques dans les groupes d'âge pédiatriques n'est disponible.

5.3. Données de sécurité préclinique

La plupart des effets indésirables attribuables peuvent découler des résultats sympathomimétiques issus d'une stimulation excessive du système nerveux sympathique par le biais des divers récepteurs adrénergiques.

La noradrénaline peut nuire à la perfusion placentaire et induire une bradycardie fœtale. Elle peut également exercer un effet contractile sur l'utérus de la femme enceinte et entraîner une asphyxie fœtale en fin de grossesse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour les préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Les solutions pour perfusion contenant du tartrate de noradrénaline se sont révélées incompatibles avec les substances suivantes : sels de fer, alcalis et agents oxydants, barbituriques, chlorphéniramine, chlorothiazide, nitrofurantoïne, novobiocine, phénytoïne, bicarbonate de sodium, iodure de sodium, streptomycine, sulfadiazine, sulfafurazole.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, sauf ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Non ouvert

1 ml, 2 ml: 18 mois
4 ml, 5 ml, 8 ml, 10 ml: 2 ans

Durée de conservation après ouverture de l'ampoule

Une fois ouverte, la solution diluée doit être préparée immédiatement.

Durée de vie après dilution

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 48 heures à 25 °C et 2-8 °C à la dilution à 4 mg/litre et 40 mg/litre de noradrénaline base dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %), ou une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avec du glucose à 50 mg/ml (5 %).

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. En cas de non utilisation immédiate, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre incolore munies d'un système d'ouverture OPC (One Point Cut) contenant 1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml ou 10 ml de solution. Les ampoules sont emballées dans une doublure et placées dans une boîte en carton.

Boîte de: 5 ou 10 ampoules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour usage unique seulement. Jeter tout contenu non utilisé.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. La solution ne doit pas être utilisée si elle contient des particules/solides visibles.

Ne pas utiliser la solution pour perfusion si celle-ci est de couleur marron.

Diluer avant utilisation dans :

- une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) ou
- une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou
- une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avec du glucose à 50 mg/ml (5 %).

Ajouter soit 2 ml de solution à diluer à 48 ml de solution de glucose 50 mg/ml (5 %) (ou l'une des autres solutions susmentionnées pour la dilution) pour l'administration par pompe à seringue, soit ajouter 20 ml de solution à diluer à 480 ml de solution de glucose 50 mg/ml (5 %) (ou l'une des autres solutions susmentionnées pour la dilution) pour l'administration par compte-gouttes. Dans les deux cas, la concentration finale de la solution pour perfusion est de 40 mg/litre de noradrénaline base (ce qui est équivalent à 80 mg/litre de tartrate de noradrénaline). Des dilutions différentes de 40 mg/litre de noradrénaline base peuvent aussi être utilisées (voir rubrique 4.2). En cas d'utilisation d'une dilution différente de 40 mg/litre de noradrénaline base, vérifier attentivement le calcul du débit de perfusion avant le début du traitement.

Ce médicament est compatible avec les poches pour perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC), en acétate d'éthyle et de vinyle (EVA) ou en polyéthylène (PE).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ampoules 1 ml: BE564871

Ampoules 2 ml: BE564880

Ampoules 4 ml: BE564897

Ampoules 5 ml: BE564906

Ampoules 8 ml: BE564915

Ampoules 10 ml: BE564924

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22/06/2020

Date de dernier renouvellement: 26/09/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 09/2024

Date d'approbation du texte: 09/2024