

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOREPINE 1 mg/ml Solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : Noradrénaline base 1 mg/ml sous forme de noradrénaline bitartrate 2 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (Concentré stérile).

Solution aqueuse pour perfusion, stérile, limpide, incolore à jaunâtre, exempte de particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- hypotension aigüe sans déplétion liquidienne ou volémique.
- collapsus cardio-vasculaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Utilisation réservée au personnel médical spécialisé.

Solution à diluer pour perfusion à diluer dans une solution injectable de dextrose.

Voie intraveineuse stricte.

Le contrôle de la pression artérielle est nécessaire.

Mesures de sécurité

Site d'injection :

La noradrénaline doit être utilisée exclusivement en perfusion intraveineuse. Les perfusions de noradrénaline doivent être administrées dans une veine de calibre important, notamment la veine cubitale antérieure, car dans ce cas, le risque de nécrose du tissu sous-jacent lié à une vasoconstriction prolongée est apparemment faible. Les veines des membres inférieurs doivent être évitées.

Contrôle de la pression artérielle :

Toutes les deux minutes au début de la perfusion jusqu'à obtention de la valeur de la pression artérielle recherchée. Ensuite, toutes les cinq minutes lorsque la valeur de pression artérielle recherchée a été atteinte, si l'administration doit être poursuivie.

La vitesse de perfusion doit être contrôlée en permanence, et le patient ne doit jamais être laissé sans surveillance au cours de la perfusion.

Risque d'extravasation :

Le site de perfusion doit être contrôlé fréquemment afin de vérifier que le liquide de perfusion s'écoule librement.

Toutes les précautions doivent être prises pour éviter une extravasation susceptible d'entraîner une nécrose des tissus environnant la veine utilisée pour l'injection.

La vasoconstriction exercée sur les parois veineuses provoquant une augmentation de leur perméabilité, de petites fuites de noradrénaline peuvent survenir dans les tissus environnant la veine utilisée pour la perfusion, entraînant un blanchissement des tissus qui n'est pas dû à une extravasation manifeste. Par conséquent, si un blanchissement est observé, il est nécessaire d'envisager un changement du site de perfusion pour permettre une diminution de la vasoconstriction locale.

Traitement de l'ischémie due à une extravasation :

Au cours d'une fuite extravasculaire du produit ou d'une injection en dehors de la veine, une destruction tissulaire peut apparaître à la suite de l'action vasoconstrictrice du médicament sur les vaisseaux sanguins. La zone d'injection doit alors être irriguée aussi vite que possible avec 10 à 15 ml d'une solution physiologique contenant 5 à 10 mg de mésilate de phénotolamine. Pour cette procédure, il est nécessaire d'utiliser une seringue munie d'une aiguille fine et d'injecter localement.

Les produits administrés par injection doivent toujours être inspectés visuellement, et ne pas être utilisés si la présence de particules ou d'un changement de couleur est observée.

Restauration de la pression artérielle

En cas d'hypotension aiguë :

La déplétion volémique doit toujours être corrigée aussi complètement que possible avant l'administration d'un vasopresseur quelconque. La noradrénaline peut être administrée avant et pendant le remplissage vasculaire.

Dilution :

NOREPINE est une solution concentrée. Ajouter 1 ampoule à 1000 ml d'une solution de dextrose à 5 % ou d'un mélange (50/50 V/V) de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 %.

Chez les patients suivant un régime hyposodé, seule une solution de dextrose à 5 % sera utilisée.

Ne pas mélanger le produit avec du plasma ou du sang total, si l'objectif du traitement est une augmentation de la volémie, celui-ci doit être administré séparément (par exemple, à l'aide d'une tubulure en Y ou à partir de récipients individuels si l'administration est concomitante).

Posologie habituelle :

Ajouter une ampoule de 4 ml (4 mg de noradrénaline base) à 1 000 ml d'une solution de dextrose à 5 %.

Chaque millilitre de cette dilution contient 4 microgrammes de noradrénaline base.

Administrer cette solution par perfusion intraveineuse.

Insérer un cathéter intraveineux à travers un mandrin profondément enfoncé dans la veine et le fixer à l'aide d'un ruban adhésif.

Une chambre compte-gouttes ou un autre dispositif de mesure adapté est essentiel pour permettre une estimation précise du débit.

Après avoir observé la réponse à la dose initiale de 2 à 3 ml de solution diluée (8 à 12 microgrammes de noradrénaline base) par minute (soit 0,11 à 0,17 microgrammes/kg/min), ajuster le débit afin d'obtenir et de maintenir une pression artérielle normale (c'est-à-dire une

valeur de la pression artérielle systolique généralement comprise entre 80 mm Hg et 100 mm Hg), suffisante pour maintenir la circulation dans les organes vitaux.

Chez les patients précédemment hypertendus, il est recommandé que la pression artérielle n'augmente pas au-delà d'une valeur inférieure de 40 mm Hg à la pression systolique préexistante.

Le débit moyen de 0,5 à 1 ml de solution diluée par minute (soit 0,03 à 0,06 microgrammes/kg/min) permet généralement d'obtenir des valeurs satisfaisantes de la pression artérielle.

Posologies élevées :

La posologie mentionnée ci-dessus n'est cependant pas universelle, et elle dépend de l'état du cœur et des vaisseaux sanguins du patient. La sensibilité au produit diffère considérablement d'une personne à l'autre.

L'administration de quantités pouvant atteindre 17 ampoules de 4 ml par 24 heures (correspondant à 0,67 microgrammes/kg/min) peut être nécessaire si le patient reste hypotendu, **toutefois une déplétion volémique occulte doit toujours être suspectée et corrigée si nécessaire**. Une surveillance de la pression veineuse centrale est généralement utile pour la détection et le traitement de cette situation.

Apport liquidien :

Le degré de dilution dépend des besoins cliniques en volume liquidien.

Si des volumes importants de liquide (dextrose) nécessitent un débit qui entraînerait une dose excessive d'agent vasopresseur par unité de temps, une solution plus diluée que la concentration de 4 microgrammes/ml doit être utilisée. En revanche, lorsque des volumes importants de liquide ne sont pas souhaitables, une concentration supérieure à 4 microgrammes/ml peut être nécessaire.

Tableau de dilutions :

Le tableau suivant peut être utilisé comme référence pour calculer les dilutions et le nombre d'ampoules permettant d'obtenir la concentration nécessaire de Noradrénaline.

Concentration recherchée de Noradrénaline	Nombre d'ampoules à utiliser	Volume de solution de dilution à utiliser
4 microgrammes/ml	1	1 litre
8 microgrammes/ml	2	1 litre
12 microgrammes/ml	3	1 litre
16 microgrammes/ml	4	1 litre
20 microgrammes/ml	5	1 litre

Durée du traitement :

La durée du traitement dépend de chaque situation clinique et peut varier de quelques heures à six jours.

La perfusion doit être poursuivie jusqu'à ce qu'une valeur suffisante de la pression artérielle et une perfusion tissulaire adéquate soient maintenues sans traitement. Les perfusions de noradrénaline peuvent être graduellement réduites afin d'éviter un retrait brutal.

Traitement complémentaire de l'arrêt cardiaque

Les perfusions de noradrénaline sont généralement administrées par voie intraveineuse au cours d'une réanimation cardiaque afin de restaurer et maintenir une pression artérielle adéquate après qu'une fréquence cardiaque et une ventilation efficaces aient été établies par d'autres moyens. L'action de stimulation β 1-adrénergique puissante de la noradrénaline peut

également être utilisée pour augmenter la force et l'efficacité des contractions systoliques lorsqu'elles se produisent.

Posologie habituelle :

Afin de maintenir la pression artérielle systémique au cours du traitement d'un arrêt cardiaque, la noradrénaline est utilisée selon une procédure identique à celle décrite dans le paragraphe « Restauration de la pression artérielle en cas d'hypotension aigüe ».

Informations sur les groupes particuliers de patients

Nouveau-nés

Les effets particuliers de la noradrénaline chez les nouveau-nés sont mal documentés.

Population pédiatrique

Les précautions qui doivent être observées lors de l'administration de la noradrénaline chez l'enfant sont les mêmes que celles appliquées chez l'adulte. Une posologie initiale de 0,05 microgrammes/kg/min de noradrénaline base peut être perfusée avec une surveillance de la pression artérielle, puis ajustée jusqu'à 0,5 microgrammes/kg/min de noradrénaline base.

Sujets âgés

Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets des agents sympathomimétiques et la noradrénaline doit être utilisée avec précaution.

Insuffisance hépatique et rénale

Les propriétés pharmacocinétiques de la noradrénaline ne sont pas significativement affectées par une pathologie rénale ou hépatique. Dans la mesure où le débit sanguin dans les organes comme le foie ou les reins peut diminuer de façon importante, des précautions doivent être appliquées lors de l'utilisation des sympathomimétiques chez des patients insuffisants hépatiques et rénaux.

4.3 Contre-indications

NOREPINE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la noradrénaline ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
L'un des excipients de NOREPINE est le métabisulfite de sodium. Ce composé peut provoquer dans de rares cas des réactions d'hypersensibilité sévères et un bronchospasme.
- Hypertension : Les patients hypertendus peuvent être plus sensibles aux effets vasopresseurs de la noradrénaline.
- Hyperthyroïdie : Les patients hyperthyroïdiens sont hypersensibles aux effets de la noradrénaline et une toxicité peut se produire à faibles doses.
- Angine de Prinzmetal : Chez ce type de patients, le débit coronaire peut être réduit selon une ampleur et une durée susceptibles de provoquer un infarctus du myocarde.
- Hypotension due un déficit volémique.
- Hypercapnie, hypoxie et vasculopathie oblitérante.
- Au cours d'une anesthésie par le chloroforme, le cyclopropane ou l'halothane (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Système cardio-vasculaire : à cause des propriétés alpha-agonistes de la noradrénaline, la pression artérielle et le débit sanguin doivent être vérifiés fréquemment pendant la perfusion de noradrénaline jusqu'à ce que la valeur de la pression artérielle recherchée soit obtenue pour éviter une hypertension. La noradrénaline doit être utilisée uniquement en conjonction avec un remplissage vasculaire approprié afin d'éviter un déficit volémique.

Dans le cas contraire, une hypotension peut survenir en fin de traitement et provoquer une vasoconstriction ou une obstruction vasculaire (voir rubrique 4.8).

- Sang : En cas de déficit en oxygène ou de concentration excessive en gaz carbonique dans le sang, l'utilisation de NOREPINE peut provoquer des troubles du rythme cardiaque (accélération du pouls ou contractions non coordonnées et inefficaces du cœur) (voir rubrique 4.8).
- Extravasation : La noradrénaline est un irritant tissulaire puissant, et seules des solutions très diluées doivent être utilisées. Elle doit être perfusée par voie centrale ou dans une veine de calibre important lorsque cela est possible, et toutes les précautions doivent être prises pour éviter une extravasation (voir rubrique 4.8).
- NOREPINE contient du métabisulfite de sodium comme excipient : ce composé peut provoquer dans de rares cas des réactions d'hypersensibilité sévères et un bronchospasme (voir rubrique 4.3).
- NOREPINE contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml. Le produit est donc pratiquement sans sodium.
- Troubles métaboliques : hyperthyroïdie (ces patients sont hypersensibles aux effets de la noradrénaline et une toxicité peut apparaître à faibles doses), diabète mellitus (diminution des sécrétions endocriniennes).
- Yeux: glaucome à angle fermé: les patients atteints de glaucome à angle fermé peuvent voir ce symptôme augmenter quand des sympathomimétiques tels que la noradrénaline sont utilisés (voir rubrique 4.8).
- Système urogénital : hypertrophie de la prostate : les patients présentant une hypertrophie de la prostate peuvent développer une rétention urinaire (voir rubrique 4.8.).
- Les catécholamines, y compris Norepine, pourraient jouer un rôle dans le développement d'une cardiomyopathie Tako-Tsubo suite à un stress important et aiguë (voir rubrique 4.8.).
- Il a été observé que la sensibilité à l'insuline peut être diminuée par l'administration de Norepine chez les adultes minces sans antécédents de diabète sucré ou d'hypertension. Ceci n'est peut-être pas dû à une altération de la sécrétion d'insuline. Ceci suggère qu'il sera nécessaire d'augmenter les taux de perfusion d'insuline pendant les périodes de soutien hémodynamique et de les diminuer jusqu'à ce que ces thérapies soient diminuées et interrompues (voir rubrique 4.8.).

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

NOREPINE est contre-indiqué au cours d'une anesthésie par le chloroforme, le cyclopropane ou l'halothane car la noradrénaline peut augmenter l'excitabilité du muscle cardiaque et provoquer des contractions rapides et irrégulières des cavités cardiaques (voir rubrique 4.3.). Les arythmies doivent être traitées par l'administration de bêtabloquants adrénergiques, comme le propranolol.

La noradrénaline doit être utilisée avec la plus extrême précaution chez les patients traités par les médicaments suivants :

- sulfate atropine, car la bradycardie réflexe provoquée par la noradrénaline est bloquée ;
- antidépresseurs tricycliques (par exemple, imipramine) ;
- antihistaminiques (diphényhydramine, tripélennamine, dexchlorphéniramine) ;
- certains alcaloïdes de type ergotamine, guanéthidine ou méthyl dopa, car les effets vasopresseurs du produit peuvent être potentialisés et entraîner une hypertension sévère et persistante ;
- IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase), car une hypertension sévère et prolongée peut se produire ;
- des quantités importantes de digitaline ou de quinidine, car cela peut causer des arythmies ;

- furosémide ou autres diurétiques, car ils peuvent diminuer la capacité de réponse artérielle à la noradrénaline.
- entacapone: un risque accru de tachycardie, d'hypertension et d'arythmies existe lors de l'administration de noradrénaline chez des patients traités par l'entacapone.
- milnacipran: l'utilisation concomitante de milnacipran et de norépinéphrine est associée à une hypertension paroxystique et une possible arythmie en raison de l'inhibition de la recapture de la noradrénaline par le milnacipran.

La noradrénaline est incompatible avec les produits suivants : solutions alcalines ou substances oxydantes, barbituriques, chlorphéniramine, chlorothiazide, nitrofurantoïne, novobiocine, phénytoïne, bicarbonate de sodium, iodure de sodium, streptomycine, sang total ou plasma, cefamandole, cefoxitin, moxalactam.

L'effet vasopresseur (résultant de l'action α -adrénergique sur les vaisseaux), peut être réduit par l'administration concomitante d'un α -bloquant (mésilate de phentolamine). En revanche, l'administration d'un bêtabloquant (propranolol) peut entraîner une réduction de l'effet stimulant du produit sur le cœur (provenant d'une action β 1-adrénergique) et entraîner une augmentation de l'effet hypertenseur après la réduction de la dilatation artériolaire (provenant de l'action β 2-adrénergique) (voir rubrique 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'ont pas été menées avec la noradrénaline, et son effet est inconnu. Le médicament doit être utilisé au cours de la grossesse uniquement en cas d'indication impérative.

La noradrénaline peut diminuer la circulation sanguine dans le placenta et provoquer un ralentissement du rythme cardiaque du fœtus. Elle peut également augmenter la fréquence de contraction de l'utérus gravide et provoquer une asphyxie du fœtus dans les dernières phases de la grossesse. Par conséquent, il est recommandé de n'utiliser la noradrénaline qu'en cas d'urgence pour la réanimation de la patiente, si les avantages cliniques attendus prévalent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

Il n'a pas été établi si la noradrénaline est excrétée dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par la noradrénaline.

Fertilité

Il n'a pas été établi si la noradrénaline peut affecter la capacité de reproduction.

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

NOREPINE n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans la littérature sont présentés ci-dessous et sont classés par système d'organe et selon leur fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Comme tous les sympathomimétiques, la noradrénaline est un vasoconstricteur périphérique extrêmement puissant et ses effets secondaires comprennent de l'hypertension (éventuellement associée à une bradycardie réflexe), des maux de tête et une ischémie périphérique qui peut être suffisamment grave pour entraîner une gangrène des extrémités. L'extravasation peut entraîner à une phlébite sévère et une desquamation (voir rubrique 4.4.).

Tableau : Effets indésirables connus		
Système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agrégation de plaquettes entraînant une thrombose.	indéterminée
	Constriction des vaisseaux sanguins pouvant entraîner une froideur et une pâleur des membres et du visage.	peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Altération du métabolisme du glucose (diminution de la sensibilité à l'insuline) (voir rubrique 4.4.)	indéterminée
Affections du système nerveux	Anxiété, insomnie, confusion, céphalées, maux de tête, état psychotique, faiblesse, tremblements, baisse de la vigilance, anorexie, nausées et vomissements.	peu fréquent
	Peur, inquiétude et irritabilité.	indéterminée
Affections oculaires	Glaucome aigu chez les personnes présentant une prédisposition anatomique à une fermeture de l'angle iridocornéen (voir rubrique 4.4.)	très fréquent
	Glaucome aigu (voir rubrique 4.4.)	peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie, bradycardie (probablement due à une action réflexe résultant de l'augmentation de la pression artérielle), arythmies, palpitations, augmentation de la contractilité du muscle cardiaque provenant de l'effet β -adrénergique sur le cœur (inotrope+ et chronotrope+), insuffisance cardiaque aigüe.	fréquent
	Arrêt cardiaque, mort subite, cardiomyopathie Tako-Tsubo (voir rubrique 4.4.)	indéterminée
Affections vasculaires	Hypertension artérielle et hypoxie tissulaire : lésions ischémiques dues à une action vasoconstrictrice puissante (voir rubrique 4.4.).	très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Insuffisance ou difficultés respiratoires, dyspnée.	peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, diminution de la clearance de la créatinine.	indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Possibilité d'irritation et de nécrose au site d'injection.	peu fréquent

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

- vasoconstriction périphérique et viscérale sévère

- diminution du débit rénal
- diminution de la production d'urine
- concentration insuffisante d'oxygène dans les tissus
- augmentation du taux d'acide lactique dans le sang.

En cas de surdosage ou d'administration de doses conventionnelles chez des patients hypertendus, les effets suivants peuvent apparaître plus fréquemment : hypertension, photophobie, douleur rétrosternale, pâleur, transpiration intense et vomissements.

Les effets susceptibles d'engager le pronostic vital de la noradrénaline proviennent de son action hypertensive dépendante de la dose. Une hypertension aiguë avec hémorragie cérébrale et un œdème pulmonaire peuvent se produire.

Une extravasation de la noradrénaline au cours d'une perfusion intraveineuse entraîne le développement d'une escarre et d'une nécrose autour du site de perfusion. Une gangrène des extrémités peut se produire à la suite de perfusions prolongées. L'altération de la circulation au niveau des sites de perfusion, avec ou sans extravasation, peut être soulagée par l'application de compresses chaudes et l'infiltration de la région par de la phentolamine (5 mg dilués à 10 ml dans une solution saline normale) (voir rubrique 4.4.).

Il a été montré que la noradrénaline augmentait les concentrations circulantes de glycérol, d'acétoacétate, de β -hydroxybutyrate et de glucose. Les concentrations plasmatiques de lactate, de pyruvate et d'alanine sont diminuées par la noradrénaline.

L'effet vasopresseur (provenant de l'hypertension) peut être réduit par l'administration concomitante d'un α -bloquant (mésilate de phentolamine). En revanche, l'administration d'un β -bloquant (propranolol) peut provoquer une réduction de l'effet stimulant du produit sur le cœur (provenant d'une arythmie cardiaque) et entraîner une augmentation de l'effet hypertenseur qui découle de la réduction de la dilatation artériolaire due à l'intervention des récepteurs β (voir rubrique 4.5.).

L'administration prolongée de tout vasopresseur puissant peut entraîner une déplétion volémique qui doit être continuellement corrigée par l'administration de quantités appropriées d'eau et d'électrolytes. Si le volume plasmatique n'est pas corrigé, une hypotension peut se produire lorsque la perfusion de noradrénaline est interrompue. En revanche, si la pression artérielle est maintenue, il existe un risque de vasoconstriction périphérique et viscérale sévère avec diminution du débit sanguin (voir rubrique 4.4.).

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

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage de noradrénaline peut entraîner : maux de tête, hypertension sévère, pâleur, pouls anormalement lent, augmentation importante de la résistance périphérique et diminution du débit cardiaque.

Traitement

Interrompre immédiatement l'administration à la condition que l'état du patient se stabilise.
Antidote : administration intraveineuse d'un alphanbloquant, comme le mésilate de phentolamine (5 à 10 mg). Cette dose peut être répétée si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent adrénérique
Code ATC : C01CA03

La noradrénaline, le précurseur biochimique de l'adrénaline, est une catécholamine endogène synthétisée par la médullo-surrénale. La noradrénaline est le neurotransmetteur de la plupart des fibres sympathiques post-ganglionnaires du système nerveux central. La noradrénaline est un vasoconstricteur et un inotrope puissant. La forme naturelle de la noradrénaline, ainsi que la formulation commerciale, est l'isomère lévogyre, qui est plusieurs fois plus puissant que l'isomère dextrogyre, ce qui permet d'administrer la forme la plus puissante du médicament.

La noradrénaline agit sur les récepteurs β_1 et principalement sur les récepteurs α -adrénériques afin de produire une constriction des vaisseaux de résistance et de capacitance, augmentant ainsi la pression artérielle systémique et le débit artériel coronaire. Avec des doses relativement plus faibles, l'effet cardiostimulant de la noradrénaline est prédominant ; avec des doses plus importantes, l'effet vasoconstricteur prévaut.

La noradrénaline exerce des effets agonistes directs sur les cellules effectrices contenant des récepteurs α et β . Comme les autres catécholamines, l'action intracellulaire de la noradrénaline est assurée par la médiation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), dont la production est augmentée par une stimulation β et atténuée par une stimulation α .

Les effets pharmacodynamiques de la noradrénaline sont une stimulation cardiaque, en particulier à des doses plus faibles, et une vasoconstriction, qui a tendance à prédominer à des doses modérées à élevées du médicament. Les effets métaboliques observés avec l'adrénaline, par exemple la glycogénolyse, l'inhibition de libération d'insuline et la lipolyse, se produisent également avec la noradrénaline, mais de façon beaucoup moins prononcée.

Les conséquences hémodynamiques de la stimulation cardiovasculaire de la noradrénaline comprennent l'augmentation des pressions systolique, diastolique et différentielle. Le débit cardiaque n'est généralement pas affecté, bien qu'il puisse diminuer, et la résistance périphérique totale est en revanche augmentée. L'augmentation de la résistance et de la pression entraîne une activité vagale réflexe, qui ralentit la fréquence cardiaque et augmente le débit systolique. L'augmentation du tonus vasculaire ou de la résistance réduit le débit sanguin dans les organes abdominaux majeurs, ainsi que dans les muscles squelettiques. Cependant, comme avec l'adrénaline, le débit coronaire est significativement augmenté à la

suite des effets indirects d'une stimulation α . Par conséquent, contrairement à l'adrénaline, la noradrénaline n'augmente pas de manière significative la consommation d'oxygène par le myocarde, sauf chez les patients présentant un syndrome de Prinzmetal, qui présentent une hyperréactivité à la stimulation α .

Dans la mesure où la noradrénaline est un sympathomimétique présentant des actions agonistes au niveau des récepteurs α et β , des précautions doivent être prises chez les patients recevant la noradrénaline simultanément à d'autres sympathomimétiques, car des effets pharmacodynamiques additifs sont possibles, certains d'entre eux pouvant être indésirables. Cette situation peut conduire à une augmentation de la réponse vasopressive et une augmentation de la fréquence des dysrythmies au cours de la perfusion de noradrénaline.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La noradrénaline est rapidement et intensément métabolisée dans l'intestin et le foie, et par conséquent est inefficace par voie orale à cause d'un effet de premier passage important. Elle est peu absorbée à partir des sites d'injection sous-cutanée à cause de la vasoconstriction locale. Par conséquent, le mode d'administration recommandé de la noradrénaline est uniquement la voie intraveineuse.

Après l'administration intraveineuse de noradrénaline, le délai d'action est rapide, avec une durée d'action brève, de seulement 1 à 2 minutes après l'interruption de la perfusion. La demi-vie plasmatique brève de la noradrénaline (2 à 2,5 min) est due au fait que le médicament est rapidement inactivé par les enzymes du foie et des reins, ainsi que par capture et dégradation dans le tissu neuronal et non neuronal.

Les métabolites de la noradrénaline sont excrétés dans l'urine principalement sous forme de sulfoconjugués et glucuronoconjugués. Jusqu'à 16 % d'une dose intraveineuse de noradrénaline sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Les voies métaboliques de la noradrénaline varient en fonction de la voie d'administration, et, plus particulièrement, une plus grande proportion de métabolites désaminés est observée lorsque la noradrénaline est libérée des terminaisons nerveuses sympathiques que lorsqu'elle est perfusée dans la circulation sanguine.

À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de noradrénaline dépendent du taux de pénétration de la noradrénaline (exogène et endogène) dans le plasma, ainsi que de la clairance plasmatique de la noradrénaline. Il est possible de mesurer la clairance de la noradrénaline en dosant la noradrénaline plasmatique au cours d'une perfusion de noradrénaline ou par le dosage des concentrations plasmatiques de ^3H -noradrénaline au cours d'une perfusion de noradrénaline radiomarquée de ^3H -noradrénaline. La technique de perfusion de ^3H -noradrénaline pour mesurer la clairance de la noradrénaline a plusieurs avantages, dans la mesure où la dose du traceur de ^3H -noradrénaline ne modifie pas les propriétés hémodynamiques. Par conséquent, de nombreuses études pharmacocinétiques ont été effectuées en utilisant la technique de la perfusion de ^3H -noradrénaline afin de déterminer la clairance plasmatique de la noradrénaline et le volume de distribution. Ces études ont montré que la noradrénaline était rapidement éliminée du plasma selon une clairance de 20 à 100 ml min⁻¹ kg⁻¹. Cette clairance plasmatique élevée de noradrénaline associée à un faible volume de distribution, 0,09 à 0,40 l kg⁻¹, a pour conséquence une demi-vie plasmatique très brève comprise entre 0,6 et 2,9 minutes. Une relation linéaire entre la dose de noradrénaline et les concentrations plasmatiques de noradrénaline a été mise en évidence chez des volontaires sains, et chez les patients en soins critiques ayant subi un traumatisme crânien. Les propriétés

pharmacocinétiques de la noradrénaline ne sont pas significativement affectées par une insuffisance rénale ou hépatique.

La noradrénaline n'est que modérément liée aux protéines plasmatiques (environ 50 %). Le volume de distribution est faible : 0,09 à 0,40 l kg⁻¹. La noradrénaline traverse la barrière placentaire, mais pas la barrière hémato-encéphalique.

Les concentrations basales de noradrénaline sont de 250 à 500 ng/ml. Les effets hémodynamiques sont observés chez l'adulte à des concentrations minimales de 1 500 à 2 000 ng/l. La vitesse de perfusion initiale habituelle de la noradrénaline est de 8 à 12 microgrammes/min. La vitesse est ajustée en fonction des résultats d'une étroite surveillance de la pression artérielle et d'un électrocardiogramme afin d'établir et de maintenir les valeurs recherchées de pression artérielle. La vitesse de perfusion d'entretien habituelle de la noradrénaline est de 2 à 4 microgrammes/min.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Métabisulfite de sodium

Acide tartrique

Eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

La noradrénaline est incompatible avec les produits suivants : solutions alcalines ou substances oxydantes, barbituriques, chlorphéniramine, chlorothiazide, nitrofurantoïne, novobiocine, phénytoïne, bicarbonate de sodium, iodure de sodium, streptomycine.

NOREPINE ne doit pas être mélangé avec le plasma ou le sang total, mais doit être administré séparément.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Les solutions diluées de NOREPINE sous forme de perfusion, préparées selon la dilution décrite à la rubrique 4.2. sont **stables pendant 24 heures** dans une solution de dextrose à 5 % avec ou sans chlorure de sodium à 0,9 % (mélange 50/50 V/V) à **température ambiante (15 à 25 °C)**.

6.4 Précautions particulières de conservation

Les ampoules de NOREPINE doivent être conservées **au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C** à l'abri de la lumière jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'étui.

Pour connaître les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre incolore de type I de 5 ml contenant 4 ml de solution.

Éventuellement, les ampoules peuvent être conditionnées en plaquettes thermoformées de plastique contenant une seule ampoule.

Les étuis contiennent 5, 10, 20, 50 ou 100 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour le mode d'utilisation du produit, voir rubrique 4.2.

Pas d'exigences particulières.

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

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

LABORATOIRES STEROP

Avenue de Scheut 46-50 – 1070 Bruxelles – Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE357244

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

08/01/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2014

Date d'approbation : 07/2014