FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adrenalina Level 1 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 1 mg de epinefrina (adrenalina).

Excipientes con efecto conocido:
Bisulfitode sodio (E-222) 1,08 mg
Sodio 7,05 mg (en forma de bisulfito de sodio y cloruro de sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente e incolora en una jeringa precargada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adrenalina Level está indicada en las siguientes situaciones:

- Espasmo de las vías aéreas en ataques agudos de asma.
- Alivio rápido de reacciones alérgicas a fármacos o a otras sustancias.
- Tratamiento de emergencia del shock anafiláctico.
- Paro cardíaco y reanimación cardiopulmonar (en primer lugar deben aplicarse medidas de tipo físico).

4.2. Posología y forma de administración

Adrenalina Level puede administrarse por vía intramuscular (IM) (excepto en las nalgas, ver sección 4.4.), subcutánea, intravenosa (IV) y, en casos de extrema gravedad y si la vía intravenosa no es practicable, por vía intracardíaca.

La utilización de las vías intravenosa e intracardíaca debe ser a nivel hospitalario, previa dilución de la solución en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% o glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% y siempre bajo monitorización cardíaca.

La posología y la vía de administración dependen del diagnóstico y la situación clínica de los pacientes. En situación de emergencia debe utilizarse una vía de absorción rápida.
Debe utilizarse la dosis menor que produzca alivio. Para el ataque de asma agudo las dosis bajas que se administren al principio son más eficaces que dosis mayores administradas después. En los pacientes en que se usa frecuentemente la adrenalina (y demás simpaticomiméticos), por ejemplo en pacientes asmáticos, puede presentarse tolerancia con la consiguiente necesidad de aumentar las dosis para alcanzar el mismo efecto terapéutico, en casos avanzados puede llegarse a la resistencia o rechazo a los efectos clínicos de este medicamento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ataques agudos de asma, reacciones alérgicas y shock anafiláctico
La dosis usual para el tratamiento de los ataques agudos de asma y las reacciones alérgicas en adultos es de 0,3 - 0,5 mg (0,3 - 0,5 ml) por vía IM o subcutánea, siendo la vía IM más rápida y efectiva. En caso de shock anafiláctico debe utilizarse la vía IM o, en casos muy graves y a nivel hospitalario, la vía IV. Si es necesario, se puede repetir la administración a los 15 - 20 minutos y, posteriormente, a intervalos de 4 horas. En situaciones graves se puede aumentar la dosis hasta 1 mg (1 ml).

En pacientes ancianos las dosis indicadas son las mismas que para los adultos, aunque teniendo especial precaución.

La dosis usual para los niños es 0,01 mg (0,01 ml) por kg de peso corporal por vía IM o subcutánea hasta una dosis máxima de 0,5 mg (0,5 ml). Si es necesario, se puede repetir la administración a los 15 - 20 minutos y, posteriormente, a intervalos de 4 horas.
No puede administrarse en niños con un peso inferior a 20 Kg, ya que el volumen mínimo que permite dosificar la jeringa es de 0,2 ml.

Paro cardíaco y reanimación cardiopulmonar
En el tratamiento del paro cardíaco y la reanimación cardiopulmonar la dosis recomendada de adrenalina es de 1 mg por vía IV, que debe administrarse previa dilución en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa al 5% o glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% a 1:10.000 y que puede ser repetida cada 3 - 5 minutos tantas veces como sea necesario.

En niños la dosis estándar es de 0,01 mg/kg por vía intravenosa, que puede repetirse cada 5 minutos si es preciso.
No puede administrarse en niños con un peso inferior a 20 kg, ya que el volumen mínimo que permite dosificar la jeringa es de 0,2 ml.

Cuando la vía intravenosa no sea practicable, puede utilizarse la vía intracardíaca (utilizando la misma solución diluida). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta vía presenta riesgos importantes y que solo debe ser utilizada si la vía intravenosa es inaccesible de forma persistente.

Vaya a la sección 6.6 para consultar las instrucciones detalladas de uso.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No debe administrarse Adrenalina Level si el paciente presenta hipersensibilidad a la adrenalina, a los simpaticomiméticos o a cualquier componente de la formulación (ej. Sulfito ácido de sodio).

Sin embargo, la presencia de sulfitos y la posibilidad de reacciones alérgicas no impiden el uso del medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas severas o en otras situaciones de emergencia. La posibilidad de que el paciente desarrolle reacciones adversas a los sulfitos debe ser considerada en personas asmáticas que muestran un empeoramiento de la función respiratoria tras la administración de la solución. (Ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La utilización de este medicamento está contraindicada en pacientes con insuficiencia o dilatación cardíaca, insuficiencia coronaria y en la mayoría de los pacientes con arritmias cardíacas, ya que se aumentaría más la necesidad de oxígeno del miocardio.

El empleo de adrenalina está generalmente contraindicado en casos de hipertiroidismo y cuando existe hipertensión arterial grave ya que estos pacientes son más susceptibles a los efectos adversos de este

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

medicamento. Debe evitarse el uso en pacientes con feocromocitoma, ya que pueden desarrollar hipertensión severa.

También está contraindicada en pacientes con lesiones orgánicas cerebrales, como arteriosclerosis cerebral y en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

Debe evitarse la administración de adrenalina de forma conjunta con la anestesia con hidrocarburos halogenados (cloroformo, tricloroetileno) o ciclopropano. Debe utilizarse con extrema precaución con otros anestésicos hidrocarburos halogenados, como el halotano. La combinación con este medicamento puede provocar arritmias graves (*Ver apartado 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

La administración de adrenalina está contraindicada durante el parto. Durante el último mes de gestación y en el momento del parto, la adrenalina inhibe el tono uterino y las contracciones.

Sin embargo, en situaciones de extrema gravedad no existen contraindicaciones absolutas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración de este medicamento debe realizarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular y en pacientes con enfermedad cardíaca como angina de pecho o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y con dificultad urinaria debido a hipertrofia prostática.
El efecto hipocalémico de la adrenalina puede verse potenciado por otros fármacos causantes de las pérdidas de potasio, como los corticosteroides, diuréticos, aminofilina o teofilina, por lo que es conveniente realizar controles periódicos. La hipocalemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas causadas por digoxina y otros glucósidos cardiotónicos (*Ver apartado 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y *torsade de pointes* tras la administración de adrenalina en pacientes con síndrome del segmento QT largo congénito o taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica.
En pacientes diabéticos deben vigilarse las dosis y tener especial precaución por las posibles reacciones adversas que puedan aparecer, sobre todo las relacionadas con alteraciones metabólicas.

Se recomienda especial precaución en pacientes ancianos por ser más propensos a los efectos adversos de este medicamento.

La administración repetida de inyecciones locales puede originar necrosis en el lugar de inyección debido a la vasoconstricción vascular. Los puntos de inyección deben alternarse.

La concentración de adrenalina de 1:1.000 (1 mg/ml) no es adecuada para el uso intravenoso o intracardiaco. En el tratamiento del paro cardíaco y la reanimación cardiopulmonar debe administrarse, previa dilución hasta conseguir una concentración de 1:10.000 (0,1 mg/ml) (ver sección 4.2). En el caso excepcional,de extrema urgencia, en el que no se pueda realizar la dilución y se considere indispensable administrar directamente la jeringa precargada, sin diluir, por vía intravenosa a través de un catéter, se debe asegurar la compatibilidad de la jeringa con la válvula antirretorno (en caso de que se utilice) para evitar problemas de administración. Se han notificado casos en los que no se pudo administrar el medicamento, con el consiguiente riesgo para el paciente, debido a estos problemas de incompatibilidad. Estos problemas pueden darse debido a posibles obturaciones de la jeringa por componentes de la válvula antirretorno alojada en el catéter, por incompatibilidad entre la válvula antirretorno y el cono luer de la jeringa. En caso de incompatibilidad utilizar un adaptador adecuado entre la jeringa y la válvula antirretorno.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debe evitarse la inyección intramuscular de este medicamento en las nalgas, puesto que la vasoconstricción producida por la adrenalina disminuye la presión de oxígeno de los tejidos, facilitando que el anaerobio *Clostridium welchii*, que puede estar presente en las nalgas, se multiplique y llegue a producir gangrena gaseosa. Por sus propiedades vasoconstrictoras tampoco debe administrarse en zonas periféricas del organismo, como dedos de manos y pies, lóbulo de la oreja, nariz o pene.

En los pacientes en que se usa frecuentemente la adrenalina (y demás simpaticomiméticos), por ejemplo en pacientes asmáticos, puede presentarse tolerancia con la consiguiente necesidad de aumentar las dosis para alcanzar el mismo efecto terapéutico, en casos avanzados puede llegarse a la resistencia o refractariedad a los efectos clínicos de este medicamento.

Uso en deportistas:
Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene adrenalina, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje. No está prohibido el uso de adrenalina cuando se administre asociada a anestésicos locales, o en preparados de uso local, como por ejemplo, por vía nasal u oftalmológica.

Advertencia sobre excipientes
Este medicamento contiene bisulfito de sodio (E-222). Raramente puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por1 ml, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Bloqueantes adrenérgicos
Existe antagonismo con la adrenalina de manera que no deben administrarse conjuntamente, salvo en el caso de intoxicación por adrenalina. La administración concomitante de adrenalina y beta-bloqueantes, como el propranolol, provoca una elevación de la presión arterial debido a la vasoconstricción, seguida de bradicardia refleja y, ocasionalmente, arritmias. El efecto broncodilatador también se inhibe. En cambio, tras la administración de beta-bloqueantes cardioselectivos, como el metoprolol, la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se modifican mínimamente. Dosis bajas de beta-bloqueantes cardioselectivos no parecen interferir en la broncodilatación provocada por la adrenalina, aunque el efecto a dosis mayores no se ha establecido.

Anestésicos generales, como cloroformo, halotano o ciclopropano
Estos anestésicos pueden sensibilizar el tejido miocárdico. Este aumento en la irritabilidad cardíaca puede resultar en la aparición de arritmias ventriculares, taquicardia y fibrilación ventricular (*Ver apartado 4.3. Contraindicaciones*).

Cardiotónicos
La administración junto con los glucósidos digitálicos aumenta la posibilidad de aparición de arritmias ventriculares por suma de acciones. Además, la adrenalina tiene un efecto hipocalémico que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas causadas por digoxina y otros glucósidos cardiotónicos (*Ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Medicamentos que producen pérdida de potasio incluidos corticosteroides, diuréticos que disminuyen el potasio, aminofilina o teofilina
Existe una potenciación del efecto hipocalémico de adrenalina por lo que se recomienda que los pacientes tengan monitorizadas sus concentraciones plasmáticas de potasio (*Ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Antidepresivos
Se refieren esencialmente a los antidepresivos tricíclicos, que disminuyen la recaptación de adrenalina en las terminaciones adrenérgicas, con intensa respuesta presora.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)
La adrenalina se metaboliza en una proporción importante con intervención de la enzima catecol-O-metiltransferasa o COMT. La asociación de adrenalina y un inhibidor de la COMT puede potenciar los efectos cronotrópicos y arritmogénicos de la adrenalina.

Guanitidina
La combinación de guanitidina y adrenalina puede producir una severa reacción hipertensiva. Si es posible, debe evitarse su administración conjunta. Sin embargo, si se usan de forma concomitante, debe monitorizarse la presión arterial.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)
La MAO metaboliza la adrenalina, inactivándola. Sin embargo, los IMAO no potencian de forma marcada los efectos de la adrenalina. A pesar de ello, no es aconsejable administrar conjuntamente inhibidores de la monoaminooxidasa y adrenalina.

Hipoglucemiantes
Existe antagonismo con respecto a la adrenalina, que produce hiperglucemia, por lo que se requieren dosis mayores de insulina o de los hipoglucemiantes sintéticos.

Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio
Se debe tener en cuenta que la adrenalina puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas en sangre: aumento de glucosa, falso aumento en los valores de bilirrubina, aumento del colesterol, aumento del ácido láctico (en forma de lactato) y del ácido úrico (urato) – posiblemente por vasoconstricción eferente a nivel renal - y reducción de insulina. Aunque los incrementos en la concentración del ácido láctico son generalmente pequeños, sobredosis de adrenalina pueden estar asociadas con acidosis láctica.
Por otra parte, la adrenalina se metaboliza en un 40% aproximadamente a ácido vanililmandélico, por lo que si se administra adrenalina la excreción urinaria de ácido vanililmandélico aumenta.

Tras la administración de adrenalina, la determinación en orina de catecolaminas también se verá alterada.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría C para el embarazo según la FDA.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Sin embargo, estudios en animales han demostrado que la adrenalina produce efectos teratógenos cuando es administrada a dosis varias veces superiores a las humanas. El uso de este medicamento durante el embarazo solo se acepta si los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Utilizado durante el embarazo, puede causar anoxia en el feto. No se recomienda su uso durante el parto, ya que su acción relajante de los músculos del útero puede retrasar la segunda etapa, al inhibir las contracciones espontáneas o inducidas por oxitocina, e incluso puede llegar a causar atonía uterina prolongada con hemorragia si las dosis son altas.

Lactancia

Este medicamento es excretado con la leche materna. Debido al riesgo potencial de efectos adversos graves en el lactante, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes son trastornos cardiovasculares y del sistema nervioso, que se presentan hasta en un 10% de los pacientes.

Hay que tener en cuenta que la aparición y severidad de estas reacciones está en función de la vía de administración, siendo las vías subcutánea e intramuscular las de menor incidencia en comparación con las vías intravenosa e intracardíaca.
- Frecuentes (≥1/100, <1/10)
Trastornos del sistema nervioso: miedo, ansiedad, cefalea pulsante, disnea, sudoración y náuseas, vómitos, temblores y mareos.
Trastornos cardiovasculares: taquicardia, palpitaciones, palidez, elevación (discreta) de la presión arterial. Estas manifestaciones no son graves y desaparecen con reposo, quietud y tranquilización del paciente.

- Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)
Trastornos cardiovasculares: hipertensión arterial, que puede llevar a la hemorragia cerebral o a la insuficiencia cardíaca aguda con edema pulmonar, angina de pecho (incluso con las dosis comunes en pacientes con insuficiencia coronaria), arritmias ventriculares, taquicardia y fibrilación ventricular, que puede llegar a ser mortal.

También se ha observado en algunos casos dificultad en la micción, necrosis en el lugar de inyección, acidosis metabólica y fallo renal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis de adrenalina puede producir subidas bruscas de la tensión arterial y taquicardia, que puede ocurrir tras una primera fase de bradicardia transitoria. También pueden aparecer arritmias potencialmente fatales.

La duración de las reacciones adversas de la adrenalina es breve debido a la rápida inactivación de la misma en el organismo, por lo que el tratamiento de estas reacciones adversas es de soporte. La administración de un alfa-bloqueante de acción rápida, como fentolamina, seguido de un beta-bloqueante, como propranolol, han demostrado contrarrestar los efectos presores y arritmogénicos de la adrenalina.

Si se produce una brusca subida de la presión arterial pueden administrarse vasodilatadores, como por ejemplo nitritos.

El ataque anginoso se trata con trinitrina por vía sublingual, mientras que en caso de fibrilación ventricular debe utilizarse el desfibrilador eléctrico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Estimulantes cardíacos, excluyendo glucósidos cardíacos: agentes adrenérgicos y dopaminérgicos, código ATC: C01C A.

La adrenalina es una amina simpaticomimética. Tiene actividad vasoconstrictora, inotropa y cronotropa positiva, broncodilatadora e hiperglucemiante.

La adrenalina actúa a través de la unión a sus receptores (alfa y beta) sobre gran cantidad de sistemas del organismo: a nivel cardiovascular, bronquial, gastrointestinal, renal, uterino, ocular, sobre el sistema nervioso, el metabolismo y la composición sanguínea. Aunque algunas de estas acciones no tengan aplicación terapéutica, deben tenerse en cuenta ya que pueden estar relacionadas con la aparición de efectos adversos.

Acciones a nivel cardiovascular

Los efectos dependen de la vía de administración y de la dosis.

Efectos sobre la presión sanguínea:

La adrenalina provoca un aumento en la presión sanguínea debido a sus acciones inotropa positiva, cronotropa positiva y vasoconstrictora. Dosis bajas de adrenalina (0.1 microg/kg) pueden producir un descenso en la presión arterial, debido que los receptores β2, que provocan vasodilatación, son los más sensibles a la adrenalina. El pulso en un primer momento se acelera pero a medida que aumenta la presión sanguínea disminuye por la descarga vagal compensatoria.

Efectos vasculares:

La adrenalina provoca vasoconstricción principalmente a nivel de los esfínteres precapilares y de las arteriolas de menor calibre, aunque también afecta a las venas y las grandes arterias. La administración de adrenalina disminuye el flujo sanguíneo cutáneo.

Efectos cardíacos:

La adrenalina es un estimulante cardiaco muy potente. Actúa directamente sobre los receptores beta-1 del miocardio, aumentando la frecuencia cardíaca y el ritmo. El miocardio es más excitable, la sístole es más corta y la contracción cardíaca se produce con mayor fuerza, el rendimiento cardiaco aumenta y el trabajo del corazón y su consumo de oxígeno también se incrementan de forma pronunciada. Por otra parte, la adrenalina produce un incremento en la circulación coronaria.

Acción a nivel bronquial

La adrenalina actúa sobre los receptores beta-2, provocando una relajación del músculo liso, y sobre los receptores alfa, contrayendo los vasos de la mucosa bronquial, con lo que disminuye la congestión y el edema. La adrenalina actúa vía AMP cíclico, que activa una cadena de quinasas, e inhibiendo de la desgranulación de los mastocitos.

Acción a nivel del tracto gastrointestinal

Las catecolaminas poseen acciones depresoras sobre la musculatura gastrointestinal (efectos beta-1 y alfa).

Acción a nivel del riñón y tracto urinario

La adrenalina provoca una reducción intensa del caudal sanguíneo renal (vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes glomerulares, efecto α), mientras que el volumen del filtrado glomerular no se modifica. El volumen urinario por lo general no se modifica. La adrenalina relaja la musculatura vesical (detrusor) y contrae el esfínter, por lo que puede contribuir a la retención de orina en la vejiga.

Acción a nivel del útero

Durante el último mes de gestación y en el momento del parto, la adrenalina inhibe el tono uterino y las contracciones.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Acción sobre el ojo
La adrenalina produce midriasis (estimulación de las fibras radiales del iris, efecto alfa) y posee la propiedad de disminuir la presión intraocular en personas normales y sobre todo en el glaucoma.

Acción sobre el sistema nervioso
La adrenalina es capaz de provocar inquietud y aprensión, pero más que por acción directa sobre el sistema nervioso central, debido a la aparición de taquicardia o palpitaciones.

A nivel de la unión neuromuscular, la adrenalina es capaz de facilitar la transmisión.

Acciones metabólicas
La adrenalina produce un gran número de alteraciones en el metabolismo.
La inyección de adrenalina produce hiperglucemia (y a veces glucosuria). Inhibe la secreción de insulina y aumenta la secreción de glucagón. El glucógeno muscular también es transformado a ácido láctico, que pasa a la sangre, de manera que el nivel de lactato sanguíneo aumenta.

Por otra parte, la adrenalina aumenta la concentración de los ácidos grasos libres en sangre, a través de la estimulación de los receptores beta-1 de los adipocitos. La acción calorigénica de la adrenalina (incremento metabólico) se refleja en un aumento del 20 - 30% de consumo de oxígeno tras la administración de las dosis habituales.

Acciones sobre la composición de la sangre
La adrenalina puede reducir el volumen plasmático circulatorio y, por consiguiente, aumentar las concentraciones de eritrocitos y proteínas plasmáticas. Este efecto se ha observado en situaciones de shock, hemorragia, hipotensión y anestesia.

Además, produce una disminución del número de eosinófilos en la sangre circulante y provoca la agregación de las plaquetas sanguíneas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Cuando se administra por vía intravenosa la biodisponibilidad es del 100%.

Tras la administración subcutánea de adrenalina tiene lugar un proceso de absorción relativamente lento. Puede acelerarse con un masaje en el sitio de la inyección. La adrenalina alcanza niveles sistémicos detectables al cabo de 5-10 minutos tras la administración por vía subcutánea y la concentración máxima plasmática en 20-40 minutos. Esta absorción es más veloz y activa por vía intramuscular.

La adrenalina no actúa cuando se administra por ingestión ni por vía sublingual.

Distribución
La adrenalina inyectada desaparece rápidamente de la circulación, con una semivida extremadamente corta, de aproximadamente 20 segundos. Pasa a todos los tejidos, especialmente al corazón, hígado, riñón y bazo, mientras que muy escasas cantidades llegan al cerebro por su dificultad en cruzar la barrera hematoencefálica.

Las catecolaminas son captadas por las terminaciones nerviosas por transporte activo y forman los depósitos o pools.

Hay dos tipos de captación: la captación neuronal (principalmente en los órganos con extensa inervación simpática, como el corazón, vasos y bazo, se produce con bajas concentraciones de catecolaminas y por transporte activo) y la extraneuronal (especialmente en órganos como el hígado, el riñón, intestino y corazón -órganos que poseen un alto contenido de la enzima catecol-o-metiltransferasa, que inactiva rápidamente las catecolaminas, por lo que éstas no son almacenadas sino metabolizadas).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Metabolismo
Las catecolaminas son metabolizadas principalmente por dos enzimas, la catecol-ometiltransferasa (extraneuronal) y la monoaminooxidasa (intraneuronal), que provocan su inactivación, con formación del ácido vanililmandélico principalmente. Estos procesos tienen lugar en mayor proporción en el hígado. Las transformaciones de la adrenalina llevan a su inactivación farmacológica.

Excreción
La adrenalina y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina. Los metabolitos que se encuentran en mayor cantidad son la metanefrina conjugada (cerca del 40%) y el ácido vanililmandélico (otro 40%). Se eliminan también pequeñas cantidades de metanefrina libre, ácido dihidroximandélico, metoxihidroxifenilglicol y adrenalina inalterada (un 5% de la dosis administrada).

El 50% de la dosis administrada se excreta en 6 horas y el resto en 18 horas, y en muy pequeñas cantidades se excreta por las heces.

En pacientes de feocromocitoma la adrenalina se elimina en cantidades mucho mayores por la orina que en sujetos sanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad aguda realizados en ratones y ratas tras la administración intravenosa se alcanzaron valores de DL50 de 1.780 y 82 microg/kg, respectivamente. Por vía subcutánea, los valores obtenidos en ratones y ratas fueron de 11.100 y 8.300 microg/kg, respectivamente.

En un estudio de toxicidad con dosis múltiples de adrenalina bitartrato por vía subcutánea, la menor dosis tóxica publicada en ratas fue de 76 mg/kg/42 días de forma intermitente, los efectos tóxicos se observaban a nivel cardiaco, hepático y en el metabolismo intermediario.

En otro estudio de toxicidad con dosis repetidas en ratas y ratones, los signos clínicos observados relacionados con adrenalina incluían incremento de la frecuencia respiratoria, lesiones del epitelio respiratorio, atrofia uterina e incremento del peso de las glándulas adrenales, corazón e hígado. A los dos años, los pesos corporales medios y el índice de supervivencia eran similares para los animales tratados y el grupo control.
De los efectos observados en diferentes estudios de toxicidad crónica en animales de experimentación podemos concluir que el sistema cardiovascular y los ojos son órganos diana en la toxicidad de adrenalina.

Estudios de mutagenicidad y carcinogénesis han mostrado resultados negativos.

Se han realizado estudios de reproducción con adrenalina bitartrato por vía subcutánea en ratones, los resultados mostraron efectos negativos sobre la espermatogénesis.

Algunos estudios en animales de experimentación han demostrado resultados fetotóxicos y teratógenicos cuando se administra adrenalina a dosis muchas veces superiores a las humanas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, bisulfito de sodio (E-222), , ácido clorhídrico (para el ajuste de pH) y agua para inyección.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

La adrenalina es susceptible de ser inactivada en soluciones alcalinas o en presencia de sustancias oxidantes tales como bicarbonato sódico, halógenos, permanganatos, cromatos, nitratos, nitritos y sales de metales fácilmente reducibles como hierro, cobre y zinc. Si deben administrarse adrenalina y bicarbonato sódico, se deben inyectar de forma separada.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez del medicamento en su envase de venta

2 años

Periodo de validez en caso de dilución o reconstitución

El producto debe ser utilizado inmediatamente tras la dilución.

Periodo de validez tras la primera apertura del envase

No procede. El producto debe administrarse inmediatamente después de su apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Adrenalina Level se presenta en jeringas precargadas de vidrio de Tipo I de 1 ml de capacidad, emblistadas en blisters de PVC opaco. Se presenta en envases individuales y clínicos, a razón de 1 ó 50 jeringas, respectivamente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No administrar si la solución presentara turbidez o sedimentación.

Cada jeringa es de un solo uso. Cualquier porción restante debe desecharse.

Adrenalina Level será administrada por personal sanitario en el caso de que la administración sea por vía intravenosa o intracardíaca.

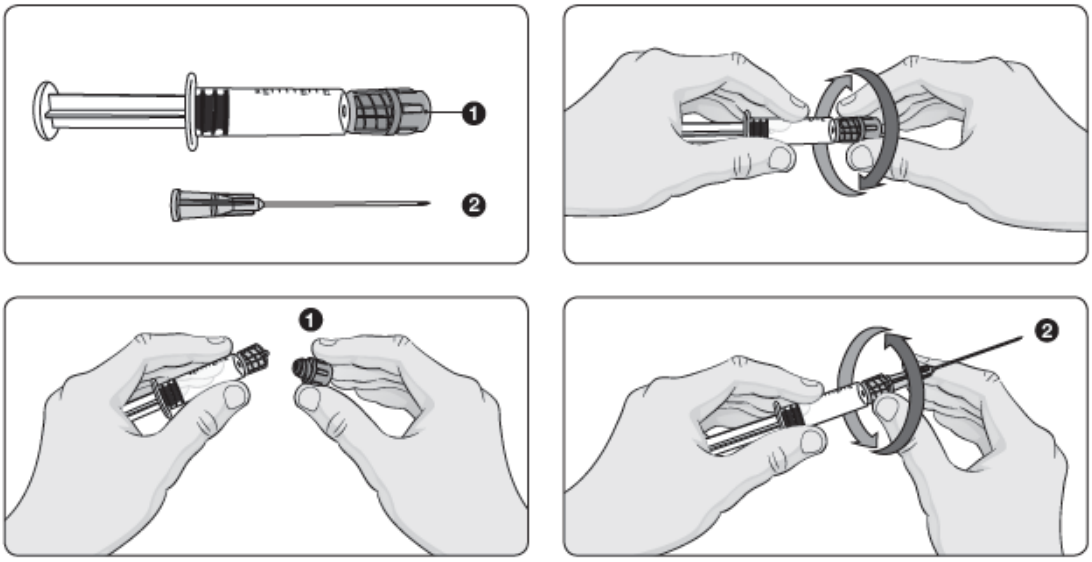
Adrenalina Level debe ser diluida previamente a su administración IV o intracardíaca en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% o glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% a 1:10.000.

Normas para la correcta administración

Desenroscar la parte extraíble de la funda protectora (1) situada en el cono de la jeringa y en su lugar enroscar la aguja (2). Expulsar el aire y la jeringa estará preparada para su uso.

Esta jeringa se deberá usar una vez y destruir. El uso compartido constituye riesgo de infección.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



Para evitar la degradación por la luz o la oxidación se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS ERN, S.A.
C/Perú, 228 - 08020 Barcelona, España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

35403

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/02/1961
Fecha de la última renovación: 01/01/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios