

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Noradrenalina B. Braun 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

(L-norepinefrina bitartrato)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 1 mg de L-norepinefrina bitartrato, equivalente a 0,5 mg de L-norepinefrina base
1 ampolla de 10 ml contiene 10 mg de L-norepinefrina bitartrato, equivalente a 5 mg de L-norepinefrina base.

1 vial de 50 ml contiene 50 mg de L-norepinefrina bitartrato, equivalente a 25 mg de L-norepinefrina base.

Excipientes con efecto conocido:

1 ampolla de 10 ml contiene 1,5 mmol (ó 34,24 mg) de sodio.

1 vial de 50 ml contiene 7,5 mmol (ó 171,2 mg) de sodio.

1 ampolla de 10 ml contiene 0,5 mg de metabisulfito de sodio (E-223).

1 vial de 50 ml contiene 2,5 mg de metabisulfito de sodio (E-223).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución acuosa, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La noradrenalina inyectable es empleada como vasopresor, siendo aceptado su uso en el tratamiento de estados de hipotensión aguda, tales como los que ocasionalmente se dan después de una feocromocitoma, simpatectomía, poliomieltis, anestesia espinal, infarto de miocardio, shock séptico, transfusiones y reacciones a fármacos.

La noradrenalina está indicada como coadyuvante temporal en el tratamiento de la parada cardiaca y de la hipotensión aguda.

4.2. Posología y forma de administración

La noradrenalina debe administrarse por vía intravenosa:

Dosis usual para adultos

La dosis inicial es administrada a una velocidad de 8 a 12 microgramos (de 0,008 a 0,012 mg) (base) por minuto, ajustando la velocidad de administración para establecer y mantener la presión arterial deseada.

Para el mantenimiento, la velocidad se ajusta de 2 a 4 microgramos de (0,002 a 0,004 mg) (base) por minuto, titulando la dosificación según la respuesta del paciente.

En el caso del shock séptico se deben ajustar las dosis alrededor de 0,5 µg /kg/min (hasta un máximo de 1,0 µg/kg /min) para conseguir la presión arterial media deseada. Se recomienda administrarla junto a dosis de 2 – 2,5 µg/kg/min de dopamina, que contrarrestan la vasoconstricción, asegurando la buena circulación renal y esplácnica.

Para preparar la solución para infusión intravenosa de noradrenalina, añadir 4 mg de noradrenalina (base) a 1 litro de solución de glucosa al 5%. La solución resultante contendrá 4 microgramos (0,004 mg) de la noradrenalina (base) por ml. Se debe tener en cuenta que 1 mg de L-noradrenalina bitartrato equivale a 0,5 mg de L-noradrenalina base.

Duración del tratamiento

Debe continuarse la infusión hasta que la presión arterial adecuada y la perfusión tisular se mantengan sin tratamiento. La infusión de noradrenalina debe reducirse gradualmente, evitando la interrupción brusca. En algunos casos descritos de colapso vascular debido a infarto agudo de miocardio, se requirió el tratamiento hasta seis días.

Población pediátrica

Infusión intravenosa, 0,1 µg (base) por kg por minuto, ajustando gradualmente la velocidad de administración para conseguir la presión arterial deseada, hasta 1 µg (base) por kg por minuto.

Cuando se añade a anestésicos locales, estas soluciones contienen una concentración de noradrenalina alrededor de 1: 200.000 (5 µg/ml).

4.3. Contraindicaciones

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

No debe usarse la noradrenalina como única terapia en pacientes hipotensos debido a la hipovolemia excepto como medida de emergencia para mantener la perfusión arterial coronaria y cerebral hasta completar la terapia de reposición de la volemia.

Se debe evitar su administración en las venas de los miembros inferiores de ancianos y pacientes con enfermedades oclusivas debido a una posible vasoconstricción.

Contraindicado durante la anestesia con sustancias que sensibilizan el tejido automático del corazón: halotano, ciclopropano, etc., debido al riesgo de taquicardia ventricular o fibrilación.

El mismo tipo de arritmias cardiacas pueden producirse por el uso de noradrenalina inyectable en pacientes con hipoxia profunda o hipercapnia.

Debe evitarse su empleo en pacientes que no toleren los sulfitos.

No utilizar nunca en pacientes con úlceras o sangrados gastrointestinales ya que la situación de los mismos podría verse agravada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe cuidar su empleo en diabéticos ya que aumenta el nivel de glucemia (debido a la acción glucogenolítica en el hígado y la inhibición de la liberación de insulina del páncreas).

Debe ponderarse también su empleo en pacientes hipertiroideos, ya que además de los posibles trastornos mencionados anteriormente, en algunos casos ha ocurrido transitoria ingurgitación y tumefacción del tiroides, cuya causa es desconocida.

También debe valorarse el empleo de noradrenalina en cuanto a la relación beneficio-riesgo en las siguientes situaciones clínicas:

- hipercapnia o hipoxia, ya que pueden aparecer arritmias cardíacas como taquicardia o fibrilación ventricular.
- enfermedades oclusivas tales como: arteriosclerosis, enfermedad de Buerger, diabetes mellitus,...
- trombosis vascular, mesentérica o periférica, ya que existe riesgo de aumentar la isquemia y extender la zona del infarto.

Pueden presentarse casos accidentales en que si no se guardan las precauciones adecuadas puede producirse extravasación o llegar incluso a producirse gangrena. Para evitar la necrosis y la escarificación del tejido en las zonas donde ha ocurrido la extravasación, se debe infiltrar el lugar inmediatamente con 10 a 15 ml de cloruro sódico que contenga de 5 a 10 mg de fentolamina. Se debe utilizar una jeringa con una aguja hipodérmica fina y se infiltra la solución abundantemente a través de toda la zona. Si se infiltra el área en el plazo de 12 horas, el bloqueo simpático con fentolamina produce cambios hiperémicos locales inmediatos y perceptibles.

- Se debe reponer el volumen de sangre perdido de la forma más completa posible antes de administrar cualquier vasopresor.

Este medicamento contiene bisulfito sódico como excipiente por lo que puede causar reacciones de tipo alérgico incluyendo reacciones anafilácticas y broncoespasmo en pacientes susceptibles, especialmente en aquéllos con historial asmático o alérgico.

Precauciones especiales de empleo

Antes de su administración, debe diluirse la noradrenalina inyectable con glucosa al 5% en agua destilada o glucosa al 5% en solución de cloruro sódico. No se debe utilizar solución de cloruro sódico únicamente.

Para preparar la solución para infusión intravenosa de noradrenalina, añadir 4 mg de noradrenalina (base) a 1 litro de solución de glucosa al 5%. La solución resultante contendrá 4 µg (0,004 mg) de la noradrenalina (base) por ml. Se debe tener en cuenta que 1 mg de L-noradrenalina bitartrato equivale a 0,5 mg de L-noradrenalina base.

Utilizar un sistema de goteo controlado para conseguir una estimación precisa de la velocidad del flujo en gotas por minuto. La infusión debe realizarse en venas de extremidades superiores.

Se debe evitar la técnica de catéter por ligadura, si es posible, porque la obstrucción del flujo sanguíneo alrededor del tubo puede producir estasis y aumento de la concentración local de noradrenalina.

Desechar la porción no utilizada de la solución de noradrenalina.

No utilizar el inyectable si tiene un color marrón o si contiene precipitado.

Advertencias sobre excipientes

Ampollas 10 ml:

Este medicamento contiene 34,24 mg de sodio en cada ampolla de 10 ml equivalente al 1,71 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Vial 50 ml:

Este medicamento contiene 171,2 mg de sodio en cada vial de 50 ml equivalente al 8,56 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento puede causar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio (E-223).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han descrito interacciones de la noradrenalina con una considerable cantidad de medicamentos. Estas interacciones son de distinta naturaleza y además, cada una puede variar en función de la cantidad administrada de dicho medicamento.

Hay una serie de medicamentos con los que no se recomienda el uso de noradrenalina a menos que sea estrictamente necesario. El uso de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de arritmias cardiacas y otros trastornos, y en caso de emplearlos conjuntamente debe reducirse la dosis de la noradrenalina y controlar estrictamente al paciente. Entre dichos medicamentos destacan:

- Anestésicos orgánicos (están contraindicados en particular ciclopropano y halotano).
- Antidepresivos, tricíclicos o maprotilina.
- Glucósidos digitálicos
- Mesilatos ergoloides o ergotamina
- Levodopa
- Cocaína
- . Guanadrel y guanetidina
- . Clorferinamina hidroclicrica, tripelenamina hidroclicrica y desipramina: aumentan significativamente la toxicidad de la noradrenalina.
- Antihistamínicos, ya que algunos pueden bloquear la toma de catecolaminas por los tejidos periféricos y aumentar la toxicidad de la noradrenalina inyectada.

Otro grupo de medicamentos se caracteriza por aumentar los efectos de la noradrenalina. Por tanto, también deben guardarse ciertas precauciones en su empleo junto con noradrenalina y ajustar las dosis de ambos. Entre ellos cabe mencionar:

- Anfetaminas
- Dihidroergotamina, ergometrina, metilergometrina o metisergida
- Doxapram: al utilizarse junto con la norepinefrina, ambos medicamentos pueden ver aumentada su acción.
- Mazindol
- Mecamilamina o metildopa: además de aumentar la respuesta presora de la norepinefrina ven

disminuido su efecto hipotensor.

- Metilfenilato
- Alcaloides de la rauwolfia: ven disminuido su efecto como hipotensores y prolongan la acción de la norepinefrina.
- Otros simpaticomiméticos
- Hormonas tiroideas, además de aumentar los efectos de la noradrenalina también aumentan el riesgo de insuficiencia coronaria en pacientes con enfermedad arterial coronaria.
- Inhibidores de la monoaminooxidasa.

Por último, hay que mencionar un grupo de medicamentos cuyo efecto se ve disminuido sin aumentar el efecto de la noradrenalina o incluso disminuyéndolo. Entre ellos destacan:

- Antihipertensivos o diuréticos utilizados como antihipertensivos
- Bloqueantes β -adrenérgicos: el empleo conjunto con noradrenalina inhibe los efectos terapéuticos mutuos y pueden ocasionar actividad α -adrenérgica sin oposición, con riesgos que pueden llevar incluso un bloqueo cardíaco.
- Desmopresina o lisopresina o vasopresina: ven disminuido su efecto antidiurético.
- Litio: disminuye el efecto de la norepinefrina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La noradrenalina atraviesa fácilmente la placenta. Puede contraer los vasos sanguíneos del útero y reducir el flujo sanguíneo uterino, produciendo anoxia o hipoxia fetal. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad en reproducción en animales. Por tanto, se debe evitar su empleo durante el embarazo y administrarse únicamente si se considera claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si se excreta en la leche materna. Se tendrá en cuenta este hecho cuando se administre a madres lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen efectos de Noradrenalina Inyectable B. Braun sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Si se produce extravasación, se puede ocasionar necrosis causada por la vasoconstricción local. Puede producirse bradicardia, probablemente como reflejo del aumento de la presión arterial y arritmias.

Su uso prolongado puede disminuir el gasto cardíaco, ya que el aumento de la resistencia vascular periférica puede reducir el retorno venoso al corazón.

La administración prolongada de cualquier vasopresor potente puede causar deplección del volumen plasmático que debe ser corregido continuamente mediante el adecuado suministro de fluidos y electrolitos. Si no se corrige el volumen plasmático puede producirse una recidiva de la hipotensión cuando se suspende el tratamiento.

Puede producirse vasoconstricción periférica y visceral severa (por ejemplo, disminución de la perfusión renal) con disminución del flujo sanguíneo y de la perfusión tisular, con la consiguiente hipoxia tisular, acidosis láctica y posible daño isquémico.

Aunque su incidencia es rara, durante su aplicación pueden aparecer los siguientes síntomas que requieren atención médica:

Trastornos de la piel:

- Palidez a lo largo de la vena de infusión
- Escarificación de la piel
- Coloración azulada de la piel
- Sofocos o enrojecimiento de la piel
- Rash cutáneo, urticaria o prurito

Trastornos del sistema cardiovascular

- Latidos cardiacos irregulares
- Disminución de la frecuencia cardiaca

Trastornos del sistema respiratorio:

- Sibilancias o dificultada para respirar

Trastornos generales:

- Mareos severos o sensación de desmayos

De incidencia menos frecuente, requiriendo atención médica solamente si persisten o son molestos, pueden presentarse estos síntomas:

Trastornos de la piel

- Palidez

Trastornos del sistema cardiovascular

- Palpitaciones cardiacas
- Trastornos del sistema nervioso
- Ansiedad o inquietud
- Problemas de sueño

Temblores

- Dolor de cabeza

Trastornos generales

- Mareos
- Hinchazón en el cuello

Frecuencia no conocida

Trastornos cardíacos

- Cardiompatía por estrés.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis causa hipertensión grave con cefalea intensa, fotofobia, dolor agudo retrosternal, dolor faríngeo, palidez y sudoración intensa y vómitos.

Tratamiento de emergencia, antídotos

El tratamiento recomendado para la sobredosis de noradrenalina incluye:

- Suspender la medicación
- Terapia adecuada de reposición de líquidos y electrolitos
- Para los efectos hipertensivos: si es necesario se puede administrar por vía intravenosa un bloqueante α -adrenérgico con 5 a 10 mg de fentolamina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes adrenérgicos y dopaminérgicos
Código ATC: C01CA03

La norepinefrina es una catecolamina que actúa por un lado, sobre los receptores β -1 adrenérgicos estimulando el miocardio y aumentando el gasto cardíaco; por otro lado, actúa sobre los receptores α -adrenérgicos para producir una potente acción vasoconstrictora de los vasos de resistencia y capacitancia, por lo que aumenta la presión arterial sistémica y el flujo sanguíneo de las arterias coronarias.

Cuando se administra norepinefrina a dosis inferiores a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ predomina el efecto estimulante cardíaco; con dosis mayores el efecto vasoconstrictor se vuelve más prominente.

El notable efecto presor de la norepinefrina se debe principalmente al aumento de la resistencia periférica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Se absorbe escasamente después de la inyección subcutánea. La norepinefrina ingerida por vía oral se destruye en el tracto gastrointestinal.

Distribución:

Se localiza fundamentalmente en el tejido simpático. La vida media es de unos 20 segundos y llega a todos los tejidos, especialmente al corazón, hígado, riñón y bazo, pero no al cerebro ya que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.

Metabolismo:

La norepinefrina se metaboliza en el hígado, riñón, plasma por la acción de los enzimas monoaminooxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT) a metabolitos inactivos. Las acciones farmacológicas de la norepinefrina finalizan principalmente por captación y metabolismo en las terminaciones nerviosas simpáticas.

Excreción:

Es en su mayoría renal, y sólo en muy pequeñas cantidades se excretan por heces. El 50% de las dosis administradas se excreta en 6 horas y el resto en 18 horas.

Los metabolitos en orina humana aislados a partir de norepinefrina administrada por vía parenteral e isotópicamente marcada, son mayoritariamente normetanefrina y ácido dihidroximandélico, presentes en cantidades de 20-40% de la dosis inyectada. Otro 5% aparece como conjugado sulfúrico del metoxihidroxifenilglicol. También aparece en la orina un 4% de noradrenalina inalterada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La noradrenalina es un vasoconstrictor ampliamente conocido y utilizada como vasopresor.

No se han realizado estudios de toxicidad en animales, aunque su perfil clínico en humanos se ha definido por su uso a lo largo de varios años.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico
Metabisulfito sódico (E-223)
Ácido clorhídrico y
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

La noradrenalina es incompatible con las sales de hierro, álcalis y agentes oxidantes.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez del envase no abierto

2 años.

Periodo de validez después de la apertura del envase

El medicamento debe administrarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

Conservar en su envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El producto es suministrado en ampollas de vidrio incoloro de 10 ml. y vial de vidrio incoloro de 50 ml

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Envases para un solo uso. Desechar cualquier contenido remanente no utilizado tras finalizar la administración.

Sólo debe usarse la solución si el cierre del envase no está dañado y la solución es clara.

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.

No utilizar después de la fecha de caducidad impresa en el envase.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. BRAUN MEDICAL, S.A.
Ctra. de Terrassa, 121
08191. Rubí. Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.002

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

1 de Julio de 1999

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>