

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NORAGES 2 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 2 mg de bitartrato de L-norepinefrina monohidrato equivalente a 1 mg de L-norepinefrina base.

1 ampolla de 4 ml contiene 8 mg de bitartrato de L-norepinefrina monohidrato equivalente a 4 mg de L-norepinefrina base.

Excipientes con efecto conocido: Cada ml de solución contiene 3,15 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución límpida e incolora, de pH comprendido entre 3,0 y 4,5

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La norepinefrina 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 feocromocitomía, simpatectomía, poliometilitis, anestesia espinal, infarto de miocardio, shock séptico, transfusiones y reacciones a fármacos.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La norepinefrina debe administrarse por vía intravenosa.

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

Dosis usual para adultos

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

Para el mantenimiento, la velocidad de administración se ajusta de entre 2 a 4 microgramos (de 0,002 a 0,004 mg) L-norepinefrina 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 microgramos/kg/min (hasta un máximo de 1,0 microgramos/kg/min) para conseguir la presión arterial media deseada. Se recomienda administrarla junto a dosis de 2 – 2,5 microgramos/kg/min de dopamina, que contrarrestan la vasoconstricción, asegurando la buena circulación renal y esplácnica.

Duración del tratamiento

Debe continuarse la infusión hasta que la presión arterial adecuada y la perfusión tisular se mantengan sin tratamiento. La infusión de norepinefrina 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.

Dosis usual en población pediátrica

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

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

Forma de Administración

Este medicamento debe ser administrado como una solución diluida. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

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

Su uso 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.

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

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

En pacientes con hipoxia profunda o hipercapnia ya que pueden producirse el mismo tipo de arritmias cardíacas.

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 norepinefrina en cuanto a la relación beneficio-riesgo en las siguientes situaciones clínicas:

- * hipercapnia o hipoxia, ya que pueden aparecer arritmias cardiacas 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.

Información importante sobre alguno de los componentes de Norages 2 mg/ml solución inyectable:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 4 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han descrito interacciones de la norepinefrina 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 norepinefrina 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 norepinefrina y controlar estrictamente al paciente. Entre dichos medicamentos destacan:

- anestésicos orgánicos (están contraindicados en particular ciclopropano y halotano).
- antidepresivos tricíclicos o maprotalina.
- glucósidos digitálicos
- mesilatos ergoloides o ergotamina
- levodopa
- cocaína
- guanadrel y guanetidina
- clorferinamina hidroclicrica, tripelenamina hidroclicrica y desipramina: aumentan significativamente la toxicidad de la norepinefrina.
- antihistamínicos, ya que algunos pueden bloquear la toma de catecolaminas por los tejidos periféricos y aumentar la toxicidad de la norepinefrina inyectada.

El siguiente grupo de medicamentos aumenta los efectos de la norepinefrina. Por tanto, deben utilizarse con precaución cuando se administren conjuntamente con norepinefrina y ajustar las dosis de ambos:

- 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 norepinefrina 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 norepinefrina o incluso disminuyéndolo. Entre ellos destacan:

- antihipertensivos o diuréticos utilizados como antihipertensivos
- bloqueantes β -adrenérgicos: el empleo conjunto con norepinefrina 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 norepinefrina 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 procede.

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.

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 cardíacos irregulares
- Disminución de la frecuencia cardíaca

Trastornos del sistema respiratorio:

- Sibilancias o dificultada para respirar

Trastornos generales:

- Mareos severos o sensación de desmayos
- Hinchazón en el cuello

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 cardíacas.

Trastornos del sistema nervioso: Ansiedad o inquietud, problemas en el sueño, temblores, dolor de cabeza.

Trastornos generales: Mareos, hinchazón en el cuello.

En personas susceptibles, por ejemplo neuróticos e hipertiroideos, produce:

- trastornos nerviosos: miedo, ansiedad, cefalea pulsante y dificultad respiratoria
- trastornos cardiovasculares: palidez, taquicardia, palpitaciones, elevación (discreta) de la presión arterial.

De incidencia no conocida:

Trastornos cardíacos: Cardiomiopatía por estrés.

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 norepinefrina 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: C01C A03

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 cardiaco; 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 monoaminoxidasa (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 norepinefrina inalterada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La norepinefrina es un vasoconstrictor ampliamente conocido y utilizado 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 de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene 10 ampollas de vidrio tipo I de 4 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Antes de su administración, debe diluirse la norepinefrina 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 norepinefrina, añadir 4 mg de L-norepinefrina (base) a 1 litro de solución de glucosa al 5%. La solución resultante contendrá 4 microgramos (0,004 mg) de la L-norepinefrina (base) por ml. Se debe tener en cuenta que 1 mg de L-norepinefrina bitartrato equivale a 0,5 mg de L-norepinefrina 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 norepinefrina.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide 6, Portal 2, 1ª planta – Oficina F
Edificio Prisma
28230 Las Rozas, Madrid España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67043

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

28/09/2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Fecha de revisión del texto: Mayo 2018