

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Noradrenalina Normon 0,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

1 ampolla de 10 ml contiene 34,82 mg de sodio.
1 ampolla de 10 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.

Es una solución transparente, incolora o prácticamente incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La noradrenalina (norepinefrina) 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, poliomieltis, 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

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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (hasta un máximo de 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) para conseguir la presión arterial media deseada. Se recomienda administrarla junto a dosis de 2-2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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 noradrenalina (base) por ml. Se debe tener en cuenta que 1 mg de la noradrenalina bitartrato equivale a 0,5 mg de 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.

Hipotensión por déficit de volumen sanguíneo (hipovolemia) (ver sección 4.4).

No utilizar con los anestésicos ciclopropano y halotano. Para consultar las interacciones, ver sección 4.5.

Se debe evitar su administración en las venas de los miembros inferiores de ancianos y pacientes con enfermedades oclusivas debido a una posible vasoconstricción (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe administrarse diluido.

La noradrenalina está contraindicada en pacientes con hipotensión por hipovolemia, excepto como medida de urgencia para mantener la perfusión de las arterias coronarias y cerebrales hasta que pueda completarse la terapia de reposición de la volemia (ver sección 4.3).

La noradrenalina solo debe utilizarse en combinación con una reposición de la volemia adecuada (ver sección 4.8).

Si se administra noradrenalina de forma continua para mantener la presión arterial en ausencia de reposición de la volemia, puede producirse lo siguiente: vasoconstricción periférica y visceral grave, reducción de la perfusión renal y de la diuresis, flujo sanguíneo sistémico deficiente a pesar de la presión arterial «normal», hipoxia tisular y acidosis láctica. La reposición de la volemia puede realizarse antes o simultáneamente con este medicamento; sin embargo, si está indicado el uso de sangre entera o plasma para aumentar la volemia, se debe administrar por separado (p. ej., si se administra simultáneamente, utilizar la sonda Y y envases individuales).

La administración prolongada de cualquier vasopresor potente puede provocar disminución del volumen plasmático, que debe corregirse de forma continua con el tratamiento adecuado de reposición de líquidos y electrolitos. Si no se corrigen los volúmenes plasmáticos, la hipotensión puede reaparecer al interrumpir el tratamiento con noradrenalina, o se puede mantener la presión arterial con el riesgo de vasoconstricción periférica y visceral grave (p. ej., perfusión renal reducida), con disminución del flujo sanguíneo y de la perfusión tisular, con la hipoxia tisular posterior y acidosis láctica y posible lesión isquémica; raramente se ha descrito gangrena de las extremidades.

Cuando se perfunde la noradrenalina, se deben controlar con frecuencia la presión arterial y el caudal para evitar la hipertensión, que puede asociarse a bradicardia, así como a cefalea e isquemia periférica,

incluyendo raramente gangrena de las extremidades. La extravasación puede provocar necrosis tisular local (ver sección «Extravasación» a continuación).

Se debe tener especial precaución en pacientes con trombosis vascular coronaria, mesentérica o periférica, ya que la noradrenalina puede aumentar la isquemia y ampliar el área de infarto, a menos que, según el médico tratante, sea necesaria la administración de noradrenalina como procedimiento para salvar la vida. Se debe tener una precaución similar en pacientes con hipotensión posterior a infarto de miocardio y en pacientes con angina de pecho, especialmente angina de la variante de Prinzmetal, diabetes, hipertensión o hipertiroidismo.

Se recomienda precaución en pacientes con disfunción ventricular izquierda importante asociada a hipotensión aguda. El tratamiento sintomático debe iniciarse al mismo tiempo que la evaluación diagnóstica. La noradrenalina debe reservarse para pacientes con choque cardiogénico e hipotensión resistente al tratamiento, especialmente aquellos sin resistencia vascular sistémica elevada.

La aparición de alteraciones del ritmo cardíaco durante el tratamiento debe conllevar la reducción de la dosis.

Las arritmias cardíacas pueden aparecer cuando se utiliza noradrenalina junto con fármacos sensibilizantes cardíacos, y pueden ser más probables en pacientes con hipoxia o hipercapnia.

El uso de aminas vasoconstrictoras con cloroformo, enflurano u otros anestésicos halogenados puede provocar arritmias cardíacas graves. Debido a la posibilidad de un mayor riesgo de fibrilación ventricular, la noradrenalina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben estos u otros fármacos sensibilizantes cardíacos o que presentan hipoxia o hipercapnia intensas (ver sección 4.5). El uso con los anestésicos ciclopropano y halotano está contraindicado (ver sección 4.3).

La noradrenalina debe utilizarse con extrema precaución en pacientes que estén recibiendo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o durante los 14 días posteriores a la interrupción de un tratamiento de ese tipo y en los pacientes que estén recibiendo antidepresivos tricíclicos, fármacos adrenérgicos o serotoninérgicos o linezolid, ya que puede producirse hipertensión grave prolongada (ver sección 4.5).

Se debe tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática, disfunción renal grave, cardiopatías isquémicas y presión intracraneal elevada. Las sobredosis o las dosis habituales en personas hipersensibles (p. ej., pacientes hipertiroides) pueden producir hipertensión grave con cefalea intensa, fotofobia, dolor retroesternal punzante, palidez, sudoración intensa y vómitos. La hipertensión puede finalmente provocar edema pulmonar agudo, arritmia o parada cardíaca.

Se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que aumenta la glucemia (debido a la acción glucogenolítica en el hígado y la inhibición de la liberación de insulina por el páncreas).

Los pacientes de edad avanzada pueden ser especialmente sensibles a los efectos de la noradrenalina debido a la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

La noradrenalina solo debe ser utilizada por médicos familiarizados con las indicaciones seleccionadas para su uso.

Cuando esté indicado, debe instaurarse y mantenerse un tratamiento de reposición de la volemia o de líquidos adecuado junto con la adopción de la posición en decúbito supino con elevación de las piernas antes y/o durante el tratamiento con este producto. Cuando se perfunde noradrenalina, la presión arterial y el caudal deben controlarse frecuentemente para evitar la hipertensión. Por lo tanto, es deseable registrar la presión arterial cada dos minutos a partir del momento de inicio de la administración hasta obtener la presión arterial deseada y luego cada cinco minutos a partir de entonces, si se continúa con la administración. El caudal se debe vigilar constantemente y el paciente nunca debe quedar sin supervisión

mientras recibe noradrenalina. Con el tiempo, la hipertensión puede provocar edema pulmonar agudo, arritmia o parada cardíaca.

La perfusión de noradrenalina debe interrumpirse gradualmente, ya que la interrupción repentina puede producir una disminución extremadamente grave de la presión arterial.

El efecto vasopresor (procedente de la acción adrenérgica sobre los vasos sanguíneos) puede verse reducido por la administración concomitante de un alfabloqueante, mientras que la administración de un betabloqueante puede provocar una reducción del efecto estimulador del producto sobre el corazón y un aumento del efecto hipertensor (mediante la reducción de la dilatación arteriolar), como consecuencia de la estimulación beta-1-adrenérgica.

Extravasación

El lugar de perfusión debe comprobarse con frecuencia para garantizar la continuidad del flujo. Se debe tener precaución para evitar la extravasación del tartrato de noradrenalina en los tejidos, ya que podría producirse necrosis local debido a la acción vasoconstrictora del fármaco. La palidez a lo largo de la vena en la que se administra la perfusión, a veces sin extravasación evidente, se ha atribuido a la constricción de los *vasos vasculares* con un aumento de la permeabilidad de la pared venosa, lo que permite ciertas fugas. En raras ocasiones, esto puede progresar a esfacelo superficial, especialmente durante la perfusión en venas de las piernas de pacientes de edad avanzada o en aquellos que padecen vasculopatía ocluyente. Si aparece palidez, debe considerarse cambiar el lugar de la perfusión a intervalos para permitir que los efectos de la vasoconstricción local remitan.

Las enfermedades vasculares oclusivas (p. ej., aterosclerosis, arterioesclerosis, endarteritis diabética, enfermedad de Buerger) se producen con más frecuencia en las extremidades inferiores que en las extremidades superiores; por lo tanto, se debe evitar el uso de venas en la pierna de pacientes de edad avanzada o en pacientes que sufren tales trastornos.

IMPORTANTE - Antídoto para la isquemia por extravasación:

Para evitar la formación de esfacelo y la necrosis en zonas en las que se haya producido extravasación, se debe infiltrar la zona lo antes posible con entre 10 y 15 ml de solución salina que contenga entre 5 mg y 10 mg de fentolamina, un bloqueante adrenérgico. Se debe utilizar una jeringa con una aguja hipodérmica fina y la solución se infiltra generosamente en toda la zona, que se identifica fácilmente por su aspecto frío, duro y su palidez. El bloqueo simpático con fentolamina causa cambios hiperémicos locales inmediatos y visibles si el área se infiltra en un plazo de 12 horas. La fentolamina debe administrarse lo antes posible después de observar la extravasación y se debe interrumpir la perfusión.

Excipientes:

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

Este medicamento contiene 34,82 mg de sodio por ampolla, equivalente a 1,74% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones desaconsejadas

- Anestésicos halogenados volátiles: arritmia ventricular grave (aumento de la excitabilidad cardíaca) (ver secciones 4.3 y 4.4).

- Antidepresivo imipramínicos: hipertensión paroxística con posibilidad de arritmia (inhibición de la entrada de simpaticomiméticos en fibras simpáticas).
- Antidepresivos serotoninérgicos-adrenérgicos: hipertensión paroxística con posibilidad de arritmia (inhibición de la entrada de simpaticomiméticos en fibras simpáticas).
- Glucósidos digitálicos
- Levodopa
- Clorhidrato de clorfenamina, clorhidrato de tripelenamina y desipramina: aumento significativo de la toxicidad de la noradrenalina.
- Antihistamínicos, ya que algunos pueden bloquear la captación de catecolaminas por los tejidos periféricos e incrementar la toxicidad de la noradrenalina inyectada.

Combinaciones que requieren precauciones de uso y estrecha supervisión médica (ver sección 4.4)

- Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO): aumento del efecto vasopresor del simpaticomimético que suele ser moderado.
- Inhibidores selectivos de la MAO-A: por extrapolación de lo indicado para los inhibidores de la MAO no selectivos, riesgo de aumento del efecto vasopresor.
- Linezolid: por extrapolación de lo indicado para los inhibidores de la MAO no selectivos, riesgo de aumento del efecto vasopresor.

Los efectos de la noradrenalina pueden verse potenciados por guanetidina, guanadrel, reserpina, metildopa o antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, doxapram, mazindol, alcaloides de la rauwolfia.

Se debe tener precaución cuando se utilice noradrenalina con alfa y betabloqueantes, ya que puede producirse hipertensión grave.

Se debe tener precaución al utilizar noradrenalina con los siguientes fármacos ya que pueden provocar un aumento de los efectos cardíacos: hormonas tiroideas, glucósidos cardíacos, antiarrítmicos.

Los alcaloides del cornezuelo (mesilatos ergoloides, ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina, metilergometrina y metisergida) y la oxitocina pueden potenciar los efectos vasopresores y vasoconstrictores.

La administración concomitante de propofol y noradrenalina puede dar lugar al síndrome por infusión de propofol (SIP).

Desmopresina o vasopresina: su efecto antidiurético disminuye.

El litio disminuye el efecto de la noradrenalina.

Las soluciones para perfusión de noradrenalina no se deben mezclar con otros medicamentos (excepto los mencionados en la sección 6.6).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La noradrenalina puede alterar la perfusión placentaria e inducir bradicardia fetal. También puede ejercer un efecto contráctil en el útero grávido y dar lugar a asfixia fetal al final del embarazo. Por tanto, estos posibles riesgos para el feto se deben sopesar frente al posible beneficio para la madre.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. En general, no se recomienda la lactancia durante el uso de noradrenalina como tratamiento de urgencia de la hipotensión aguda.

Fertilidad

No se han realizado estudios para recabar datos sobre la fertilidad con la noradrenalina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay información disponible. Por lo tanto, no se recomienda conducir ni utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas que se han experimentado tras el tratamiento con noradrenalina. Estos datos se han recopilado en gran medida a partir de notificaciones espontáneas, y debido a los problemas en el cálculo de las frecuencias de la notificación espontánea, la frecuencia de las reacciones adversas enumeradas «no conocida» (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se notifican en orden decreciente de frecuencia dentro de cada categoría de órgano, aparato o sistema (SOC).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas con noradrenalina registradas mediante notificación espontánea

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacciones adversas |
|---|--|
| Trastornos psiquiátricos | Ansiedad, insomnio, confusión, debilidad, estado psicótico |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea transitoria, temblor |
| Trastornos oculares | Glaucoma agudo (muy frecuente en pacientes con predisposición anatómica a un cierre del ángulo iridocorneal) |
| Trastornos cardíacos | Bradicardia ¹ , arritmia (ver sección 4.4), alteraciones en el electrocardiograma, taquicardia, choque cardíaco, miocardiopatía de esfuerzo, palpitaciones, aumento de la contractilidad del músculo cardíaco debido al efecto adrenérgico β sobre el corazón (inótropo y cronótropo), insuficiencia cardíaca aguda |
| Trastornos vasculares | Hipertensión (ver sección 4.4), isquemia periférica ² incluyendo gangrena de las extremidades, disminución del volumen plasmático con uso prolongado |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea, insuficiencia o dificultad respiratoria |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, vómitos |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Palidez, escarificación de la piel, color azulado de la piel, sofocos o enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, urticaria o picor |
| Trastornos renales y urinarios | Retención de orina |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Extravasación, necrosis en el lugar de la inyección |

¹ Bradicardia, probablemente como resultado de un aumento de la presión arterial

² Isquemia, debido a una potente acción vasoconstrictora y a hipoxia tisular

Puede aparecer hipertensión, que puede asociarse a bradicardia, cefalea e isquemia periférica, incluyendo gangrena de las extremidades.

La administración continua de un vasopresor para mantener la presión arterial en ausencia de reposición de la volemia puede provocar los siguientes síntomas (ver sección 4.4):

- vasoconstricción periférica y visceral grave
- disminución del flujo sanguíneo renal
- disminución de la producción de orina
- hipoxia
- aumento de los niveles séricos de lactato.

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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis puede dar lugar a hipertensión grave, bradicardia refleja, aumento pronunciado de la resistencia periférica y disminución del gasto cardíaco. Pueden acompañarse de cefalea intensa, hemorragia cerebral, fotofobia, dolor retroesternal, palidez, fiebre, sudoración intensa, edema pulmonar y vómitos.

Tratamiento

En caso de sobredosis accidental, confirmada por una elevación excesiva de la presión arterial, suspender el tratamiento con el fármaco hasta que se establezca el estado del paciente.

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 las 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.

Eliminación

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 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, metabisulfito de sodio (E-223), ácido clorhídrico o hidróxido sódico y agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

Noradrenalina no debe mezclarse con sales de hierro, álcalis y agentes oxidantes.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo 10 y 100 (envase clínico) ampollas de vidrio topacio tipo I.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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.

Producto para un solo uso. Deben desecharse eventuales restos de solución. Inspeccionar visualmente antes de su uso. No utilizar si la solución tiene un color marrón o si contiene precipitado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2021

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/>