



FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Noradrenalina Combino Pharm 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de Concentrado para solución para perfusión contiene 2 mg de Noradrenalina tartrato, equivalente a 1 mg de Noradrenalina base.

Cada ampolla de 4 ml contiene 8 mg de Noradrenalina tartrato equivalente a 4 mg Noradrenalina base.

Cada ampolla de 8 ml contiene 16 mg de Noradrenalina tartrato equivalente a 8 mg Noradrenalina base

Este medicamento contiene sodio.

Cada ml de Concentrado para solución para perfusión contiene 3.3 mg equivalente a 0.14 mmol de sodio.

Cada ampolla de 4 ml contiene 13.0 mg equivalente a 0.57 mmol de sodio.

Cada ampolla de 8 ml contiene 26.2 mg equivalente a 1.10 mmol de sodio.

Para ser tenido en cuenta por los pacientes con régimen de sodio controlado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido transparente incoloro.

pH = 3.0 a 4.5

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La Noradrenalina está indicada en la restauración urgente de la presión sanguínea en casos de hipotensión aguda.

4.2 Posología y forma de administración

Vía de administración:

Solamente para uso intravenoso.

La Noradrenalina debe administrarse mediante dispositivos venosos centrales para minimizar el riesgo de extravasación y posterior necrosis del tejido.

La Noradrenalina 2 mg/ml concentrado debe diluirse antes de la perfusión intravenosa, bien sea con dextrosa 5% o con dextrosa isotónica salina. No debe ser mezclada con otros medicamentos.

La concentración final de la solución para perfusión debe ser de 80 mg/litro de noradrenalina tartrato, que es equivalente a 40 mg/litro de noradrenalina base. En caso de usarse otras diluciones, verificar el cálculo cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

Instrucciones de dilución:

Agregar 2 ml de Noradrenalina 2 mg/ml a 48 ml dextrosa 5% (o dextrosa salina isotónica) para administración mediante bomba de jeringa, o bien agregar 20 ml de Noradrenalina 2 mg/ml a 480 ml de dextrosa 5% (o dextrosa salina isotónica) para administración por goteo.

En ambos casos, la concentración final de la solución para perfusión es de 80 mg/litro de noradrenalina tartrato, lo que equivale a 40 mg/litro de noradrenalina base. En caso de utilizar otras diluciones, verificar cuidadosamente el cálculo antes de iniciar el tratamiento.

Control de la presión sanguínea:

Medir la presión sanguínea cada dos minutos al iniciar la perfusión, hasta que se obtenga la presión sanguínea deseada. Luego, cada cinco minutos cuando ya se haya obtenido la presión sanguínea deseada, en caso de continuarse la administración. La perfusión debe hacerse con ritmo controlado y el paciente debe vigilarse cuidadosamente durante toda la terapia de noradrenalina (norepinefrina).

Adultos:

Velocidad inicial de perfusión:

La velocidad inicial de perfusión debe estar entre 10 y 20 ml/hora (0.16 ml/min a 0.33 ml/min). Equivale a 0,8 a 1,6 mg/hora de noradrenalina tartrato (o 0.4 mg/hr a 0.8 mg/hr noradrenalina base).

Titulación de la dosis:

Una vez iniciada la perfusión de noradrenalina, la dosis debe ser titulada de acuerdo con el efecto presor observado. Existe considerable variación individual en la dosis necesaria para conseguir y mantener la normotensión. El objetivo debe ser conseguir una baja presión sanguínea sistólica normal (100-120 mm Hg) o conseguir una adecuada presión media sanguínea arterial (mayor de 65 a 80 mm Hg dependiendo de las condiciones del paciente).



Solución de Noradrenalina tartrato para perfusión a 80 mg/L			
Peso del paciente	Posología (µg/kg/min) Tartrato	Posología (mg/h) Tartrato	Velocidad de perfusión (ml/h)
60 kg	0.2	0.72	9
	0.5	1.8	22.5
	1	3.6	45
	2	7.2	90
70 kg	0.2	0.84	10.75
	0.5	2.1	26.25
	1	4.2	52.5
	2	8.4	105
80 kg	0.2	0.96	12
	0.5	2.4	30
	1	4.8	60
	2	9.6	120

h: hora

En caso de utilizar otras diluciones, verificar cuidadosamente el cálculo antes de iniciar el tratamiento.

Duración del tratamiento y monitoreo:

La Noradrenalina debe mantenerse durante todo el tiempo que esté indicado un fármaco de soporte vasoactivo. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente durante todo el tiempo de la terapia de noradrenalina.

La perfusión no debe detenerse bruscamente, sino que debe retirarse gradualmente para evitar caídas catastróficas de presión sanguínea.

Pacientes de edad avanzada:

Igual que para los adultos, pero consultar las Precauciones.

Niños:

No se recomienda.

4.3 Contraindicaciones

El uso de la Noradrenalina 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la noradrenalina o a cualquiera de los excipientes.

Hipotensión por causa de déficit de volumen sanguíneo (hipovolemia).

El uso de las aminas presoras durante la anestesia con ciclopropano o halotano puede producir arritmias cardíacas graves. Debido a la posibilidad de aumentar el riesgo de fibrilación ventricular, la norepinefrina debe utilizarse con precaución en los pacientes a quienes se administra este u otros agentes de sensibilización cardíaca o que muestran hipoxia o hipercarbía profundas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia:

- La Noradrenalina debe utilizarse solamente junto con un reemplazo adecuado de volumen sanguíneo.
- Al efectuar la perfusión de noradrenalina debe verificarse frecuentemente la presión y el débito sanguíneos para evitar la hipertensión.
- Los productos administrados por inyección deben ser siempre inspeccionados visualmente y no deben usarse cuando contengan partículas o se observe un cambio de coloración.

- Riesgo de extravasación:

El flujo en el sitio de la perfusión debe ser verificado frecuentemente. Debe tenerse cuidado para evitar la extravasación que produciría necrosis de los tejidos que rodean la vena usada para la inyección. Debido a la vasoconstricción de la pared venosa con aumento de permeabilidad, podría haber algo de fuga de noradrenalina en los tejidos que rodean la vena de la perfusión, que pueden causar palidez de los tejidos que no se debe a un extravasado evidente. Por consiguiente si se produce la palidez, debe considerarse la posibilidad de cambiar el sitio de perfusión para permitir que desaparezcan los efectos de la vasoconstricción local.

Tratamiento de la isquemia debida a la extravasación:

Durante la fuga extravascular del producto o una inyección al lado de la vena, puede producirse destrucción del tejido debido a la acción vasoconstrictora del fármaco en los vasos sanguíneos. La zona de inyección debe irrigarse entonces tan pronto como sea posible con 10 a 15 ml de solución salina fisiológica que contenga de 5 a 10 mg de fentolamina mesilato. Para esto es necesario utilizar una jeringa equipada con una aguja fina de inyección local.

Precauciones para el uso:

Deben respetarse estrictamente las indicaciones y observar precaución en los casos de:

- Disfunción ventricular izquierda grave asociada con hipotensión aguda, requiriéndose entonces una evaluación cuidadosa del paciente. Debe iniciarse una terapia de apoyo simultáneamente con la evaluación del diagnóstico. La noradrenalina debe reservarse para los pacientes con hipotensión refractaria y choque cardiogénico, especialmente los que no presenten elevada resistencia vascular sistémica. Debe iniciarse con una dosificación entre 2 y 4 $\mu\text{g}/\text{min}$ y titularse en ascenso según lo necesario. En caso de no poder mantenerse la perfusión sistémica o la presión sistólica en >90 mmHg con una dosificación de 15 $\mu\text{g}/\text{min}$, es poco probable que sea benéfico un aumento adicional.
- Deben tenerse precauciones especiales en el caso de pacientes con trombosis vascular coronaria, mesentérica o periférica porque la noradrenalina puede aumentar la isquemia y extender el área del infarto. Igual precaución debe observarse con los pacientes de hipotensión después del infarto del miocardio, y en los pacientes con la angina variante de Prinzmetal.
- Si se producen desórdenes del ritmo cardíaco durante el tratamiento debe reducirse la dosificación.
- Se aconsejan precauciones en los pacientes de hipertiroidismo o diabetes mellitus.
- Los ancianos pueden ser especialmente sensibles a los efectos de la noradrenalina.

Este producto medicinal contiene sodio.

Debe tenerse en cuenta en el caso de pacientes con regimen de sodio controlado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones desaconsejadas:

- + **Anestésicos halogénicos volátiles:** arritmia ventricular grave (aumento de excitabilidad cardíaca).
- + **Antidepresores a base de Imipramine:** hipertensión paroxística con posibilidad de arritmia (inhibición de la entrada de simpatomiméticos en las fibras simpáticas).
- + **Antidepresores Serotoninérgicos-adrenérgicos:** hipertensión paroxística con posibilidad de arritmia (inhibición de la entrada de simpatomiméticos en las fibras simpáticas).

Combinaciones que deben usarse con precaución:

- + **Inhibidores MAO No selectivos:** aumento de la acción presora del simpatomimético, que es usualmente moderada. Debe usarse solo bajo estricta vigilancia médica.
- + **Inhibidores MAO-A selectivos:** por extrapolación de los inhibidores MAO no selectivos, riesgo de aumento de la acción presora. Debe usarse solo bajo estricta vigilancia médica.
- + **Linezolid:** por extrapolación de los inhibidores MAO no selectivos, riesgo de aumento de la acción presora. Debe usarse solo bajo estricta vigilancia médica.

Se requiere precaución al usar la Noradrenalina con los alfa- y beta- bloqueadores ya que puede producirse una hipertensión grave.

Se requiere precaución al usar la Noradrenalina con los siguientes fármacos, ya que pueden aumentar el efecto cardíaco: hormonas tiroideas, glicósidos cardíacos, antiarrítmicos.

Los ergocalcoides y la oxitocina pueden aumentar los efectos vasopresores y vasoconstrictores.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

La Noradrenalina puede afectar la perfusión placentaria e inducir bradicardia fetal. También puede ejercer efecto contráctil en el útero embarazado y llevar a la asfixia fetal en la última parte del embarazo.

Por consiguiente estos riesgos para el feto deben sopesarse de cara a los posibles beneficios para la madre.

Lactancia

No se dispone de información relativa al uso de la noradrenalina durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

- Sistema vascular: hipertensión arterial e hipoxia de los tejidos; la lesión isquémica debida a la potencia de la acción puede producir frialdad y palidez de los miembros y del rostro.



- sistema cardíaco: taquicardia, bradicardia (probablemente como resultado reflejo del aumento de la presión sanguínea) arritmias, palpitaciones, aumento de la contractilidad del músculo cardíaco resultante del efecto β -adrenérgico en el corazón (inotrópico y cronotrópico) insuficiencia cardíaca aguda.

- Sistema nervioso central: ansiedad, insomnio, confusión, cefaleas, estados psicóticos, debilidad, temblores, reducción de la vigilancia, anorexia, náuseas y vómitos.

- sistema urinario: retención de orina.

- sistema respiratorio: insuficiencia o dificultad respiratoria, disnea.

- locales: posibilidad de irritación y necrosis en el sitio de la inyección.

- ojos: glaucoma agudo; muy frecuente en pacientes anatómicamente predispuestos, con reducción del ángulo iridocórneo.

La administración continua de un vasopresor para mantener la presión sanguínea en ausencia de reemplazo de volumen sanguíneo puede producir los síntomas siguientes:

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

En caso de hipersensibilidad o de sobredosis, los efectos siguientes puede producirse con mayor frecuencia: hipertensión, fotofobia, dolor retroesternal, dolor faríngeo, palidez, transpiración intensa y vómitos.

El efecto vasopresor (consecuencia de la acción adrenérgica en los vasos) puede reducirse mediante la administración concomitante que un agente α -bloqueador (fentolamine mesilato) mientras que la administración de un agente β -bloqueador (propranolol) puede dar como resultado una reducción del efecto estimulante del producto en el corazón, y un aumento del efecto hipertensor (por efecto de la reducción de la dilatación arteriolar) que resulta del estímulo β_1 adrenérgico.

La administración prolongada de cualquier vasopresor potente puede dar como resultado la reducción del volumen plasmático, que debe ser corregido continuamente mediante una terapia adecuada de reemplazo de agua y electrolito. En caso de no corregirse los volúmenes plasmáticos, puede repetirse la hipotensión al suspenderse la perfusión de noradrenalina, o puede mantenerse la presión sanguínea con el riesgo de grave vasoconstricción periférica y visceral, y disminución del flujo sanguíneo.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis se puede observar lo siguiente: vasoconstricción cutánea, escaras, colapso circulatorio, hipertensión.

En caso de efectos adversos relacionados con la sobredosis, se recomienda reducir la dosis, de ser posible.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente Adrenérgico y Dopaminérgico, código ATC: C01CA03

La Noradrenalina tiene una acción muy poderosa en los receptores alfa y un efecto más moderado en los receptores beta-1. La Noradrenalina Combino Pharm 2 mg/ml produce una vasoconstricción generalizada, excepto en los vasos coronarios, que se dilatan indirectamente por el consumo de oxígeno. Esto da como resultado un aumento de la fuerza (y la ausencia de inhibición vagal) y del ritmo de la contracción miocárdica. Aumenta la resistencia periférica y se elevan las presiones diastólica y sistólica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Existen dos estereoisómeros de la Noradrenalina; el L-isómero, biológicamente activo, es el que está presente en la Noradrenalina Combino Pharm 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

Absorción:

- Subcutánea: Escasa.
- Oral: La Noradrenalina se inactiva rápidamente en el tracto gastrointestinal luego de su administración oral.
- Después de administración intravenosa la Noradrenalina tiene una media vida plasmática de alrededor de 1 a 2 minutos.

Distribución:

- La Noradrenalina se elimina rápidamente del plasma por una combinación de reabsorción celular y metabolismo. No atraviesa fácilmente la barrera cerebro-sanguínea.

Biotransformación:

- Metilación por catecol-o-metiltransferasa.
- Desaminación por monoamina oxidasa (MAO).
- El metabolito final de ambos es el ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico.
- Los metabolitos intermedios incluyen la normetanefrina y el ácido 3,4-dihidroximandélico.

Excreción:

- La Noradrenalina se elimina principalmente como glucurónido o conjugados de sulfatos de los metabolitos en la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La mayoría de los efectos indeseables que se atribuyen a la simpatomimética son resultado de un estímulo excesivo del sistema nervioso simpático vía los diversos receptores adrenérgicos.

La Noradrenalina puede afectar la perfusión placentaria e inducir bradicardia fetal. También puede ejercer efecto contráctil en el útero embarazado y llevar a la asfixia fetal al final del embarazo.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (qs pH 3.0 a 4.5) y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Después de la dilución:

Ha quedado demostrada la estabilidad fisicoquímica del producto diluido (en dextrosa 5% o dextrosa isotónica salina) durante 48 horas a 25°C.

Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe usarse inmediatamente. Si el producto no se usa de inmediato, la duración y las condiciones del uso son responsabilidad exclusiva del usuario.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio transparente de 4 ml y 8 ml empacadas en cajas de 10, 50 o 100 ampollas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

- Diluir en dextrosa 5% o dextrosa isotónica salina. Favor consultar la sección 4.2 "Posología y método de administración".
- No usar una ampolla que se encuentre abierta.
- No usar si se observa cualquier tipo de coloración.
- Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe ser descartado de acuerdo con la legislación local.



7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Combino Pharm SL
Fructuós Gelabert 6-8
08970-Sant Joan Despí
ESPAÑA

8 NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

**9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:
NOVIEMBRE 2011**

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero/2010

11 DOSIMETRÍA (DE SER APLICABLE)

No procede.

**12 INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS (DE SER
APLICABLES)**

No procede.