

# NOREPINEFRINA<sup>®</sup>

## SOLUCIÓN INYECTABLE





# NOREPINEFRINA®

## NOREPINEFRINA® Solución Inyectable 4mg/4mL

### COMPOSICIÓN

Cada mL de solución inyectable contiene:

Norepinefrina (como Norepinefrina Bitartrato) .....1 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Ácido cítrico anhidro, Citrato de sodio dihidratado, Metabisulfito de sodio, Agua para inyectable c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

NOREPINEFRINA es un vasoconstrictor periférico (acción  $\alpha$  adrenérgica) y un estimulador inotrópico del corazón y dilatador de las arterias coronarias (acción  $\beta$  adrenérgica).

### INDICACIONES

Restauración y mantención de la presión sanguínea en estados hipotensos agudos o shock. Adyuvante en el tratamiento del paro cardíaco o hipotensión profunda.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Norepinefrina es una catecolamina que actúa sobre los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos estimulando el miocardio e incrementando el output cardíaco y sobre los receptores  $\alpha$  adrenérgicos produciendo una acción constrictora potente a nivel de los vasos sanguíneos. De esta manera, incrementa la presión sanguínea sistémica y el flujo sanguíneo de la arteria coronaria.

Cuando la Norepinefrina es administrada en dosis menores de 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . el efecto cardíaco estimulante es predominante; a dosis mayores el efecto vasoconstrictor comienza a ser más prominente. El efecto presor marcado de la Norepinefrina es debido primariamente a un incremento en la resistencia periférica.

### FARMACOCINÉTICA

La Norepinefrina se absorbe pobremente por inyección subcutánea e ingerida oralmente es destruida por el tracto gastrointestinal. Se distribuye primariamente en los tejidos simpáticos, atraviesa placenta pero no la barrera hematoencefálica. Es metabolizada a metabolitos inactivos en el hígado y otros tejidos, por una combinación de reacciones que involucran enzimas (catecol - O - Metiltransferasas y Monoamino -oxidasa). La finalización de la acción farmacológica de la Norepinefrina se debe primariamente a la captación y metabolismo en las terminales nerviosas simpáticas.

La acción por administración intravenosa es rápida y dura 1 ó 2 minutos luego de que la perfusión es discontinuada. La eliminación es renal, los metabolitos se eliminan por orina como conjugados de sulfato y en menor medida como glucurónidos. Solamente una muy pequeña cantidad de Norepinefrina se excreta sin metabolizar.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

NOREPINEFRINA es una droga potente concentrada que debe ser diluida en soluciones que contengan dextrosa previo a la perfusión, (la dextrosa protege contra una significativa pérdida de potencia debida a la oxidación, las soluciones que contengan sólo cloruro de sodio, no son recomendadas como diluyente). La infusión de Norepinefrina, debe ser administrada en venas de diámetro importante.

**Restauración de la presión sanguínea en estados hipotensivos agudos:** La depleción del volumen sanguíneo debe ser corregida tanto como sea posible antes de que se administre cualquier vasopresor. Cuando, como una medida de emergencia, la presión intra-aórtica deba ser mantenida para prevenir isquemia cerebral o de la arteria coronaria, NOREPINEFRINA puede ser administrada antes o conjuntamente con un reemplazo de volumen sanguíneo.

*Diluyente:* NOREPINEFRINA debe ser diluida en Dextrosa al 5 % en agua o Dextrosa al 5 % en Cloruro de Sodio. Los líquidos que contienen dextrosa son una protección contra la pérdida significativa de potencia debido a oxidación. No es recomendada la administración en solución salina sola. Cuando se indica sangre o plasma para aumentar el volumen sanguíneo, estos deben ser administrados separadamente (por ej.: mediante el uso de un tubo Y o envases individuales si se administran simultáneamente).

*Dosis promedio:* Agregar 4 mL (una ampolla = 4 mg) de NOREPINEFRINA a 1000 mL de una Solución de Dextrosa al 5 %. Cada mL de esta dilución contiene 4mcg de NOREPINEFRINA base. Administrar esta solución por perfusión intravenosa. Insertar un catéter intravenoso plástico a través de una aguja adecuada perfectamente introducida centralmente bien adelante en la vena y firmemente fijada con tela adhesiva, evitando, de ser posible, el desplazamiento del catéter dado que esto promueve estasis. Una cámara de goteo I.V. u otro sistema de conteo adecuado es esencial para permitir una adecuada estimación de la medida del flujo en gotas por minuto. Luego de observar la respuesta a una dosis inicial de 2mL a 3mL (desde 8mcg hasta 12 mcg de base) por minuto, ajustar la velocidad del flujo para establecer y mantener la presión sanguínea normal baja (usualmente 80 mm Hg a 100 mm Hg sistólica), suficiente para mantener la circulación de los órganos vitales. En pacientes con historia de hipertensión, es recomendable que la presión sanguínea no se incremente más allá de 40mm de Hg por encima de la presión sistólica preexistente. La dosis de mantenimiento promedio, se encuentra entre 0,5mL a 1mL por minuto (desde 2mcg hasta 4mcg de base).

*Dosis elevadas:* Existe una gran variación individual en la dosis requerida para obtener y mantener una adecuada presión sanguínea. En todos los casos el dosaje de NOREPINEFRINA debe ser evaluado de acuerdo a la respuesta del paciente. Ocasionalmente, han sido requeridas grandes dosis diarias (tan altas como 68 mg de base o 17 ampollas) que pueden ser necesarias si el paciente continúa hipotenso. Pero, en estos casos, depleciones ocultas del volumen sanguíneo deben ser sospechadas o corregidas de estar presentes. El monitoreo de la presión venosa central, es de ayuda para detectar y tratar esta situación.

*Administración de fluidos:* El grado de dilución depende del estado clínico hemodinámico del paciente. En el caso de necesitar grandes volúmenes de Dextrosa, a una velocidad de flujo que podría involucrar una excesiva dosis del agente presor por unidad de tiempo, se debe utilizar una solución más diluida de 4 mcg/mL. Por otra parte, cuando grandes cantidades de fluido son desaconsejables, puede ser necesaria una concentración mayor de 4mcg/mL.

*Duración de la terapia:* La perfusión debe ser continuada hasta que una adecuada presión sanguínea y perfusión de los tejidos sean mantenidas sin terapia. Las infusiones de NOREPINEFRINA deben ser reducidas gradualmente evitando una interrupción abrupta. En algunos casos de colapso vascular debido a infarto agudo de miocardio, se ha requerido tratamiento de hasta 6 días.

**Tratamiento adjunto en paro cardíaco:** Las infusiones de NOREPINEFRINA son usualmente administrada por vía intravenosa durante la resucitación cardíaca para restaurar y mantener una adecuada presión sanguínea luego que se ha logrado un latido efectivo y ventilación por otros métodos.

*Dosis Promedio:* Para mantener la presión sanguínea sistémica durante el manejo del paro cardíaco, NOREPINEFRINA debe ser utilizada de la misma manera tal como fue descrito para la "Restauración de la presión sanguínea en estados hipotensivos agudos".

#### **CONTRAINDICACIONES**

Pacientes con hipersensibilidad a la droga.

NOREPINEFRINA no debe ser administrada a pacientes hipotensos debido a déficit del volumen sanguíneo excepto como medida de emergencia para mantener la perfusión de la arterias coronarias y cerebrales, hasta que la terapia de reemplazo del volumen sanguíneo haya sido completada. Si la NOREPINEFRINA es continuamente administrada para mantener la presión sanguínea en ausencia de un reemplazo del volumen de la sangre, puede ocurrir lo siguiente: vasoconstricción severa, periférica y visceral; disminución de la perfusión renal y formación de orina; flujo sanguíneo sistémico inadecuado en lugar de la presión sanguínea normal; hipoxia de los tejidos y acidosis láctica.

NOREPINEFRINA no debe ser administrada a pacientes con trombosis vascular mesentérica o periférica (debido al riesgo de incrementar la isquemia o extender el área de infarto), a menos que a criterio médico, la administración de NOREPINEFRINA sea necesaria como medida para salvar la vida. La anestesia con Ciclopropano y Halotano, incrementan la irritabilidad de la autonomía cardíaca, y por lo tanto sensibilizan el miocardio a la administración intravenosa de Adrenalina y NOREPINEFRINA. Por este motivo, el uso de NOREPINEFRINA durante anestesia con Ciclopropano y Halotano, es generalmente contraindicado debido al riesgo de producir taquicardia ventricular o fibrilación.

El mismo tipo de arritmias cardíacas pueden presentarse por el uso de NOREPINEFRINA en pacientes con profunda hipoxia o hipercarbia.

#### **ADVERTENCIAS**

NOREPINEFRINA debe ser utilizada con extrema precaución en paciente que reciben inhibidores de la monoamino-oxidasa

(IMAO) o antidepresivos del tipo triptilina o imipramina, debido a que puede provocar hipertensión severa y prolongada. NOREPINEFRINA es un inyectable que contiene metabisulfito de sodio como excipiente. El sulfito puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos o episodios asmáticos en ciertos pacientes susceptibles. La sensibilidad al sulfito en la población general es desconocida siendo más frecuente en pacientes asmáticos que no asmáticos.

## PRECAUCIONES

### Generales

**Evitar la hipertensión:** Debido a la potencia de NOREPINEFRINA y a la variedad de respuesta individual, siempre existe la posibilidad de un incremento peligroso de la presión sanguínea por sobredosis. Es conveniente, por lo tanto, chequear la presión sanguínea cada dos minutos desde que se inicia la administración hasta alcanzar la presión sanguínea deseada. Luego, debe ser evaluada cada 5 minutos, si la administración debe continuarse.

La velocidad del flujo debe ser monitoreada constantemente, y el paciente debe estar siempre acompañado por personal calificado. La jaqueca puede ser un síntoma de hipertensión debido a sobredosis.

**Sitio de perfusión:** Siempre que sea posible NOREPINEFRINA debe ser administrada en una vena importante particularmente en la vena anticubital, dado que el riesgo de necrosis de la piel circundante por prolongada vasoconstricción, es aparentemente menor por administración en dicha vena. Algunos autores han indicado que la vena femoral es también una aceptable vía de administración. La técnica de catéter ligado debe ser evitada, ya que la obstrucción del flujo de sangre alrededor del tubo puede causar estasis e incrementar la concentración local de la droga. Las enfermedades vasculares oclusivas (por ej.: aterosclerosis, arterioesclerosis, endarteritis diabética y enfermedad de Buerger) ocurren con mayor frecuencia en las extremidades inferiores que superiores, por lo tanto deben ser evitadas las venas de la pierna en pacientes o en aquellos que sufren de dichos desórdenes. Se han reportado algunos casos de gangrena en extremidades inferiores cuando se administra Norepinefrina en la vena del tobillo.

**Extravasación:** El sitio de infusión debe ser chequeado frecuentemente para verificar que no haya obstrucción del flujo. Se deben extremar las precauciones para evitar la extravasación en los tejidos, evitando necrosis locales. La palidez a lo largo de la vena infundida, algunas veces sin extravasación visible, puede ser atribuida a constricción de los vasos con incremento de la permeabilidad de la pared de la vena, permitiendo alguna pérdida.

Esto puede progresar en raras ocasiones a escaras superficiales, particularmente durante la perfusión en las venas de la pierna en pacientes gerontes o en aquellos que sufren de enfermedades vasculares obliterativas. Por lo tanto, si se observa palidez, debe ser considerada la posibilidad de cambiar el sitio de perfusión a intervalos que permitan evitar los efectos de la vasoconstricción local.

### IMPORTANTE: Antídoto para la Isquemia por Extravasación

Para prevenir escaras o necrosis en áreas donde se ha producido extravasación, se debe infiltrar tan pronto como sea posible 10 a 15 mL de Solución Salina conteniendo 5 a 10mg de Fentolamina (Agente bloqueante adrenérgico) con una jeringa con aguja hipodérmica. El área es fácilmente identificada por su apariencia fría, dura y pálida. El bloqueo simpático con Fentolamina causa inmediatamente hiperemia local si el área es infiltrada dentro de las 12 horas. A pesar de ello la Fentolamina debe ser administrada tan pronto como sea posible luego que la extravasación es observada.

### Interacciones con otras drogas

La anestesia con Ciclopropano y Halotano, incrementan la irritabilidad autonómica cardíaca y por lo tanto parecen sensibilizar al miocardio a la administración intravenosa de Adrenalina y Norepinefrina. Por lo tanto, el uso de NOREPINEFRINA durante la anestesia con Halotano y Ciclopropano es generalmente contraindicada debido al riesgo de producir taquicardia ventricular o fibrilación. El mismo tipo de arritmias cardíacas pueden aparecer por el uso de NOREPINEFRINA en pacientes con hipoxia profunda o hipercarbia. La NOREPINEFRINA no debe ser utilizada en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o antidepresivos del tipo triptilina o imiprimina por el peligro de provocar hipertensión prolongada severa.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Tumorigenicidad:** No se han realizado estudios de largo plazo.

**Embarazo:** No han sido realizado estudios en animales en reproducción, tampoco se conocen datos acerca de los daños que pudieran ocasionar al feto cuando es administrado a la mujer embarazada o si puede afectar su capacidad de reproducción. NOREPINEFRINA debe ser administrada a la mujer embarazada sólo si es estrictamente necesario y bajo exclusiva decisión médica.

**Lactancia:** Se desconoce si este fármaco es excretado en la leche humana.

Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre NOREPINEFRINA a una mujer durante la lactancia.

**Pediatría:** Su seguridad y efectividad en niños no ha sido establecida.

**Geriatría:** La actividad vasopresora de la Norepinefrina no parece alterarse con la edad. Sin embargo, la selección de la dosis para un paciente geriátrico debe hacerse con precaución, iniciando usualmente al nivel inferior del rango de dosificación que pueda reflejar la mayor frecuencia de una función cardíaca, renal o hepática disminuida y de una enfermedad concomitante o la presencia de otra terapia.

Las perfusiones de NORADRENALINA no deben administrarse en las venas de las piernas en los pacientes geriátricos.

### REACCIONES ADVERSAS

*Generales:* Daño isquémico debido a la potente acción vasoconstrictora y a la hipoxia de los tejidos.

*Sistema cardiovascular:* Bradicardia, probablemente como un resultado reflejo del incremento en la presión sanguínea, arritmias.

*Sistema nervioso:* Ansiedad, cefalea transitoria.

*Sistema respiratorio:* Dificultad respiratoria.

*Piel y tejidos:* Necrosis por extravasación en el sitio de inyección.

*Más frecuentes son:* cefaleas, náuseas, vómitos y nerviosismo.

*Menos frecuentemente:* se observan arritmias, disnea, angor e hipertensión.

Por orden de gravedad:

*Severa:* taquicardia o fibrilación ventricular, acidosis láctica, angor.

*Moderada:* cefaleas, hipertensión.

*Leves:* taquicardia sinusal, bradicardia, náuseas, vómitos, nerviosismo, irritabilidad.

La administración prolongada de cualquier vasopresor potente puede resultar en una depleción del volumen plasmático, que debe ser corregido continuamente por una terapia de reemplazo con fluidos y electrolitos.

Si los volúmenes plasmáticos no son corregidos, cuando NOREPINEFRINA es discontinuada puede ocurrir hipotensión, o la presión sanguínea puede ser mantenida con el riesgo de severa vasoconstricción periférica y visceral (por ej.: disminución de la perfusión renal), con disminución en el flujo sanguíneo y la perfusión de los tejidos con la consecuente hipoxia de los tejidos, acidosis láctica y posible daño isquémico. Se han reportado casos excepcionales de gangrena de las extremidades. La sobredosis o la administración a pacientes hipersensibles (por ej.: hipertiroideos) pueden causar severa hipertensión con jaquecas violentas, fobia, dolor punzante retroesternal, palidez, sudor intenso y vómitos.

### SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación con NOREPINEFRINA puede producir cefalea, severa hipertensión, bradicardia refleja, marcado incremento de la resistencia periférica y disminución en el gasto cardíaco. En caso de sobredosis accidental, que se evidencia por un incremento excesivo de la presión sanguínea, discontinuar la droga hasta estabilización del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperaturas no mayor a 25°C, protegido de la luz. No refrigerar.

La estabilidad para el producto diluido en Dextrosa al 5% en condiciones asépticas controladas y validadas, es de 48 horas, almacenada a 25 °C.

Descartar cualquier remanente no utilizado una vez abierta la ampolla. La solución es incolora o ligeramente amarillenta; no utilizarla si su color es rosáceo u oscuro o si contiene precipitados. Evitar el contacto con sales de hierro, álcalis o agentes oxidantes.

**"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

### PRESENTACIÓN

Caja conteniendo 10 ampollas de 4 mL de Norepinefrina.

Registro I.S.P. N°: F-24669/19

Fecha de aprobación: 22.02.2019

Fabricado por Instituto Biológico Argentino S.A.I.C. Calle 606 Dr. Dessy 351 (B1867DWE) Florencio Varela, Pcia. Buenos Aires, Argentina. Importado por Gador Ltda.



# NOREPINEFRINA<sup>®</sup>

## SOLUCIÓN INYECTABLE

