



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38545546-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-38545546-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NOREPINEFRINA NORTHIA / NOREPINEFRINA (COMO BITARTRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / NOREPINEFRINA (COMO BITARTRATO) 1 mg / ml; aprobada por Certificado N° 48.522.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NOREPINEFRINA NORTHIA / NOREPINEFRINA (COMO

BITARTRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / NOREPINEFRINA (COMO BITARTRATO) 1 mg / ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-42759565-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.522, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-38545546-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.06.09 19:02:52 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.06.09 19:02:54 -03:00



Proyecto de Prospecto

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

## **NOREPINEFRINA NORTHIA**

### **NOREPINEFRINA**

Inyectable

#### **FÓRMULA:**

Cada ml contiene:

Norepinefrina (Bitartrato)	1,00 mg
Cloruro de Sodio	8,20 mg
Metabisulfito de Sodio	0,46 mg
Ácido Cítrico Anhidro	1,30 mg
Citrato de Sodio Dihidratado	0,90 mg
Agua Bidestilada para Inyección c.s.p.	1,00 ml

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Agentes adrenérgicos y dopaminérgicos

Código ATC: C01CA03

#### **INDICACIONES**

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, poliometilitis, 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.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

##### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

La norepinefrina es una catecolamina que actúa por un lado, sobre los receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos estimulando el miocardio y aumentando el gasto cardiaco; por otro lado, actúa sobre los receptores  $\alpha$  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  $\mu$ g/kg/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.

##### **FARMACOCINÉTICA**

*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 noradrenalina inalterada.

*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.

**POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO 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  $\mu\text{g}$  /kg/min (hasta un máximo de 1,0  $\mu\text{g}$ /kg /min) para conseguir la presión arterial media deseada. Se recomienda administrarla junto a dosis de 2 – 2,5  $\mu\text{g}$ /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  $\mu\text{g}$  (base) por kg por minuto, ajustando gradualmente la velocidad de administración para conseguir la presión arterial deseada, hasta 1  $\mu\text{g}$  (base) por kg por minuto. Cuando se añade a anestésicos locales, estas soluciones contienen una concentración de noradrenalina alrededor de 1: 200.000 (5  $\mu\text{g}$ /ml).



### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos. 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.

### **ADVERTENCIAS:**

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 cardiacas como taquicardia o fibrilación ventricular.
- enfermedades oclusivas tales como: arteriosclerosis, enfermedad de Buerger, diabetes mellitus, etc.
- 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:**

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 es-



tasis 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.

*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 cardíacas 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 hidroclicóric, tripelenamina hidroclicóric 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 monoaminoxidasa.

*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  $\beta$ -adrenérgicos: el empleo conjunto con noradrenalina inhibe los efectos terapéuticos mutuos y pueden ocasionar actividad  $\alpha$ -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.

*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.

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

**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 cardíacos irregulares
  - Disminución de la frecuencia cardíaca

*Trastornos del sistema respiratorio:*

- Sibilancias o dificultad 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 cardíacas
- Trastornos del sistema nervioso
- Ansiedad o inquietud
- Problemas de sueño
- Temblores



- Dolor de cabeza Trastornos generales
- Mareos
- Hinchazón en el cuello

**Frecuencia no conocida**

*Transtornos cardíacos*

- Cardiompatía por estrés.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

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  $\alpha$ adrenergico con 5 a 10 mg de fentolamina.

Ante una eventual sobredosificación, concurrir de inmediato al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros Toxicológicos:

Centros de Intoxicación

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

**CONSERVACIÓN:**

Conservar en lugar fresco y seco a Temperatura Ambiente Controlada entre 10°C y 25°C y protegido de la luz.

**PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 1, 5, 25, 50 y 100 ampollas de 4 ml, siendo los tres últimos para Uso Exclusivo de Hospitales.

**“ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”  
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.522  
Elaborado en: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.: Tabaré 1641/45 - C.A.B.A.  
Directora Técnica: Paula Fernandez – Farmacéutica.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.  
Tabaré 1641 / 69 - (C1437FHM) – C.A.B.A.





**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

Buenos Aires

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar 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 Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

*Fecha de última revisión:*

*Aprobado por disposición:*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38545546 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.14 05:55:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.14 05:55:41 -03:00