



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-03453097-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-03453097-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 CELTYC S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NORADRENALINA CELTYC / NOREPINEFRINA (COMO NOREPINEFRINA BITARTRATO MONOHIDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE ENDOVENOSA / NOREPINEFRINA 1 mg / ml (COMO NOREPINEFRINA BITARTRATO MONOHIDRATO 1,994 mg / ml); aprobada por Certificado N° 59.576.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO CELTYC S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NORADRENALINA CELTYC / NOREPINEFRINA (COMO NOREPINEFRINA BITARTRATO MONOHIDRATO), Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE ENDOVENOSA / NOREPINEFRINA 1 mg / ml (COMO NOREPINEFRINA BITARTRATO MONOHIDRATO 1,994 mg / ml); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-21395058-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.576, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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-2022-03453097-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**NORADRENALINA CELTYC**  
NORADRENALINA 1 mg/ml  
Solución inyectable IV -  
Ampollas de 4 ml

**Venta bajo receta  
Argentina**

**Industria**

**Uso Hospitalario Exclusivo**

**Composición:**

Cada 1 ml de solución contiene:

Noradrenalina (como bitartrato monohidrato)	1.00 mg
Cloruro de sodio	8.20 mg
Metabisulfito de Sodio	0.46 mg
Ácido Cítrico Anhidro	1.30 mg
Citrato de Sodio Dihidrato	0.90 mg
Agua para inyectables c.s.p.	1.00 ml

**ACCION TERAPÉUTICA**

NORADRENALINA CELTYC es un vasoconstrictor periférico (acción adrenérgica) y un estimulador inotrópico del corazón y dilatador de las arterias coronarias (acción adrenérgica).

Código ATC: C01CA03

**INDICACIONES**

Control de la presión sanguínea en ciertos estados hipotensivos agudos (p.e.: feocromocitectomía, simpatectomía, poliomielitis, anestesia espinal, infarto de miocardio, septicemia, transfusiones de sangre y reacciones a drogas).

Tratamiento adjunto del paro cardíaco y la hipotensión profunda.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico:

Agentes adrenérgicos y dopaminérgicos

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  $\beta$ -1 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.

### **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 noradrenalina inalterada.

### **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

NORADRENALINA CELTYC ES UNA DROGA POTENTE CONCENTRADA QUE DEBE SER DILUIDA EN SOLUCIONES QUE CONTENGAN DEXTROSA PREVIO A LA INFUSIÓN. (LA DEXTROSA PROTEGE CONTRA UNA SIGNIFICANTE PERDIDA DE POTENCIA DEBIDA A LA OXIDACIÓN, LAS SOLUCIONES QUE CONTENGAN SOLO CLORURO DE SODIO, NO SON RECOMENDADAS COMO DILUYENTE). LA PREPARACION DE LA INFUSIÓN DEBE SER REALIZADA INMEDIATAMENTE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN. APLICAR MEDIANTE CATÉTER EN VENAS DE DIÁMETRO IMPORTANTE

**Sitio de infusión:** Siempre que sea posible NORADRENALINA CELTYC debe ser administrada 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 desplazamiento de catéter 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 (p.e. 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 gerontes o en aquellos que sufren de dichos desórdenes.

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 µg /kg/min (hasta un máximo de 1,0 µg/kg /min) para conseguir la presión arterial media deseada. Se recomienda administrarla junto a dosis de 2 – 2,5 µg/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 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.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

- hipercapnia o hipoxia, ya que pueden aparecer arritmias cardíacas 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.

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 ESPECIALES DE EMPLEO**

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. La dilución para infusión debe ser preparada inmediatamente antes de la administración.

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 estasis 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 clorhidrato, tripelenamina clorhidrato y desipramina: aumentan significativamente la toxicidad de la noradrenalina.
  - Otros 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.
- Metilfenidato
- 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.

## **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 depleción 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 cardiacos irregulares
- Disminución de la frecuencia cardiaca

Trastornos del sistema respiratorio:

- Sibilancias o dificultada 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 cardiacas

Trastornos del sistema nervioso:

- Ansiedad o inquietud
- Problemas de sueño Temblores
- Dolor de cabeza

Trastornos generales

- Mareos
- Hinchazón en el cuello

**Frecuencia no conocida**

Trastornos cardíacos:

- Cardiomiopatía 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  $\alpha$ -adrenérgico con 5 a 10 mg de fentolamina.

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

**Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962.6666/2247.**  
**Hospital de Pediatría Pedro Elizalde: (011) 4300 2115**  
**Hospital Fernández: (011) 4808 2655.**  
**Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínica Prof. A. Posadas (011)4654-66468/4658-7777.**  
**Hospital de Niños de La Plata Sor Maria Ludovica (0221)-4515555.**

**PRESENTACIONES**

Cajas conteniendo 25, 50 y 100 ampollas de 4 ml, todas para uso hospitalario exclusivo.

**CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 25°C. Proteger de la luz. No refrigerar.

**Mantener fuera del alcance de los niños.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°: 59576

Elaborado y acondicionado en: Estados Unidos 5105, El Triángulo, Pdo. De Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionado alternativamente en: Guardia Vieja 996, Hurlingham, Provincia de Buenos Aires.

**LABORATORIO CELTYC S. A.**

Guardia Vieja 996, Hurlingham, Provincia de Buenos Aires.  
Director Técnico: Eugenio Blejman, Farmacéutico.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-03453097 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.03.07 16:33:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.03.07 16:33:03 -03:00