



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-131259025-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-131259025-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 PABLO CASSARA S.R.L. solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada NITROPRUS / NITROPRUSIATO DE SODIO; forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE / 50mg/5ml; aprobada por Certificado N° 41.447.

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 Investigación Clínica y Gestión del 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:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NITROPRUS/ NITROPRUSIATO DE SODIO; forma farmacéutica y

concentración: INYECTABLE / 50mg/5ml; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-34484907-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 41.447 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-131259025-APN-DGA#ANMAT

gp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.18 14:56:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.18 14:56:43 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO**NITROPRUS
NITROPRUSIATO SODICO**INYECTABLE
Para perfusión intravenosaVENTA BAJO RECETA
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

INDUSTRIA ARGENTINA

Fórmula:**Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:**

Nitroprusiato sódico dehidrato estéril 50 mg.

Excipientes:

Manitol 300 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:**NITROPRUS / NITROPRUSIATO SODICO, Inyectable** es un hipotensor muy potente, por vía intravenosa. Causa rápida vasodilatación por efecto directo y rápido sobre las fibras lisas de arterias y venas.

Antihipertensivo.

Código ATC: C02DD01

INDICACIONES:**NITROPRUS / NITROPRUSIATO SODICO, Inyectable** se encuentra indicado en:

- Tratamiento de las crisis hipertensivas y de la hipertensión maligna refractaria a otros tratamientos.
- Hipotensión controlada durante la anestesia para reducir el sangrado en procedimientos quirúrgicos.

La relación beneficio-riesgo deberá evaluarse en cada caso individualmente por parte del cirujano y el anestesiólogo.

ACCIÓN FARMACOLOGICA:**Mecanismo de acción**

El principio activo de NITROPRUS es el nitroprusiato de sodio, un potente agente hipotensor de acción rápida y fugaz, que administrado intravenosamente produce una disminución de la resistencia vascular periférica y un marcado descenso de la presión arterial. Su acción se ejerce directamente sobre las paredes de los vasos, y es independiente de la inervación vegetativa.



LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
BRUNO D. BARSANTI
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA



LABORATORIO
PABLO CASSARÁ S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARÁ
SOCIO GERENTE D.M.T. 7.613.58

FARMACODINAMIA:

El nitroprusiato de sodio dilata las arteriolas y las vénulas. Su respuesta hemodinámica se debe a la combinación de aumento de la capacitancia venosa y reducción de la impedancia arterial. Cuando es administrado en infusión intravenosa, tanto en pacientes hipertensos como en normotensos, se observa un decremento apreciable de la presión arterial media, un efecto que, aunque más moderado, se observa también a nivel venoso y conduce a una reducción de las resistencias periféricas.

Eficacia clínica y seguridad

La actividad hipotensora del nitroprusiato de sodio es resultado de su acción relajante sobre el músculo liso vascular. Sus efectos sobre el funcionamiento y rendimiento cardiacos parecen depender de la eficiencia cardiaca preexistente; así, cambios observados en la función cardiaca son atribuidos, preferentemente, a una disminución de la postcarga ventricular izquierda (debida a una disminución de la resistencia arteriolar y a un aumento de la *compliance* del ventrículo/aorta) y a una disminución de la precarga, debido a un menor retorno venoso a nivel auricular.

La infusión intravenosa de NITROPRUS produce una respuesta inmediata, potente y de corta duración; al cabo de unos pocos minutos (1-10) de haber interrumpido la infusión, la presión sanguínea del paciente retorna a los niveles iniciales.

FARMACOCINETICA:*Absorción*

Administrado por vía intravenosa, la actividad hipotensora del nitroprusiato de sodio comienza a observarse en menos de 2 minutos.

Biotransformación

El nitroprusiato de sodio es metabolizado por los eritrocitos y los tejidos corporales, originando cianuro, que es asimismo metabolizado en el hígado dando lugar a la formación de tiocianatos, que se eliminan con la orina.

Eliminación

La semivida de eliminación del tiocianato es de 2,7 a 7 días, aunque puede alcanzar los 9 días en insuficiencia renal. La semivida de eliminación también puede aumentar en caso de hiponatremia. El tiocianato es eliminable mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACION:**Preparación de la solución de infusión**

NITROPRUS / NITROPRUSIATO DE SODIO se reconstituye con 2 ml de solución estéril de dextrosa al 5%. Dependiendo de la concentración deseada, toda la solución reconstituida se disuelve en 250 – 1000 ml de solución estéril de dextrosa al 5%.

Se debe tener la precaución de mantener la solución protegida de la luz (con una camisa protectora o con foil de aluminio).

Una vez preparada, la solución debe emplearse dentro de un tiempo máximo de 24 horas.

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
BUENO PARSANTI
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.588

Forma de administración

NITROPRUS sólo se debe utilizar en infusión con solución estéril de dextrosa al 5% en agua. No se debe utilizar en inyección directa.

Para evitar niveles excesivos de tiocianato en sangre y disminuir la posibilidad de una caída brusca de la presión arterial, se evitará utilizar un ritmo de infusión mayor de 8 µg/kg/minuto. Si transcurridos 10 minutos no se obtuviera una adecuada reducción de la presión arterial con este ritmo de infusión, se deberá suspender la administración de Nitroprusiato.

NITROPRUS inicia rápidamente su acción, por lo que se debe administrar en forma de infusión (gota a gota) y regular la velocidad de entrada de la solución, con el fin de lograr una disminución gradual de la presión sanguínea hasta el nivel deseado; por dicha razón, la administración de NITROPRUS deberá ser obligatoriamente supervisada por personal técnico especializado, que deberá llevar un control paralelo de la presión sanguínea.

Posología

Adultos:

La dosificación se ajustará en cada caso por parte del médico, de acuerdo con el efecto hipotensor deseado, controlándose éste mediante determinaciones frecuentes de la presión sanguínea.

Como pauta de orientación, en pacientes que no reciban ningún medicamento antihipertensivo, la dosis promedio de NITROPRUS es de 3 (0,5-8) µg/kg/minuto, mientras que en los pacientes que reciban concomitantemente un agente antihipertensivo oral se requerirán dosis inferiores. Por lo general, en una dosis de 3 µg/kg/minuto, las cifras de presión arterial diastólica disminuyen aproximadamente un 30-40% en relación con los valores previos al tratamiento.

Para inducir hipotensión durante la anestesia, la dosis máxima recomendada es de 1,5 µg/kg/minuto.

Se continuará la infusión de NITROPRUS hasta la instauración del tratamiento antihipertensivo oral, que se deberá hacer lo más pronto posible.

Población pediátrica:

En niños que no reciban medicación antihipertensiva, la dosis promedio de NITROPRUS es de 3 (0,5-8) µg/kg/minuto, mientras que en los pacientes que reciban concomitantemente un agente antihipertensivo se requerirán dosis inferiores. No está aún bien establecido el posible empleo de NITROPRUS en niños de corta edad.

Uso en ancianos:

Los ancianos pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores del nitroprusiato de sodio.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
BRUNO D. LEFASANTI
FARMACÉUTICO
Co-DIRECCIÓN TÉCNICA

LABORATORIO
PABLO CASSARÁ S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARÁ
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.111

CONTRAINDICACIONES

- Hipertensiones compensatorias, como pueden ser las derivaciones arteriovenosas o la coartación de la aorta.
- Riesgo ASA grado 5, equivalente a pacientes moribundos que no se espera que sobrevivan sin ser intervenidos quirúrgicamente.
- Anemia o hipovolemia no corregidas.
- Circulación cerebral inadecuada (insuficiencia cerebrovascular).
- La hipotensión inducida con nitroprusiato de sodio durante la anestesia está contraindicada en pacientes con hepatopatía, enfermedad renal grave, atrofia óptica de Leber, ambliopia tabáquica y enfermedades asociadas con un déficit de vitamina B12.
- Durante el tratamiento con nitratos o donadores de óxido nítrico, no se debe de utilizar riociguat, el estimulador de guanilato ciclasa soluble.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- El nitroprusiato de sodio no se debe administrar nunca directamente, sino en forma de infusión intravenosa diluido en suero glucosado (ver *Posología y forma de administración*).
- Monitorizar constantemente la presión sanguínea (cada 5 minutos al comienzo de la infusión y después cada 15 minutos).
- Controlar la frecuencia cardiaca, el equilibrio ácido-base y la concentración sanguínea de cianuros. En presencia de insuficiencia renal y/o hepática, o cuando el tratamiento sea superior a los 3 días o las dosis superen los 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, se controlarán los niveles sanguíneos de tiocianatos.
- La interrupción brusca de la infusión podría producir una hipertensión de rebote. Interrumpirla de forma progresiva en 15-30 minutos.
- Si el descenso de la presión sanguínea es demasiado rápido, pueden observarse los síntomas típicos de la hipotensión (ver *Reacciones adversas*), que desaparecen gradualmente al disminuir la velocidad de infusión y de forma total al interrumpirla. Si éstos se mantuvieran en pacientes no adecuadamente monitorizados, podrían aparecer lesiones isquémicas irreversibles; debido a ello, la administración de NITROPRUS debe ser obligatoriamente supervisada por personal especializado y realizarse solamente en lugares que dispongan de equipos para la monitorización constante de la presión arterial.
- Los pacientes hipertensos son más sensibles al efecto del nitroprusiato de sodio que los normotensos. También son más sensibles al efecto hipotensor del nitroprusiato de sodio aquellos pacientes que están recibiendo antihipertensivos. En estos casos, se debe reducir la dosis de nitroprusiato.
- Excepto en tratamientos breves y en bajas tasas de infusión ($<2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$), la inyección de nitroprusiato de sodio da lugar a importantes cantidades de ion cianuro, que puede alcanzar niveles tóxicos y potencialmente letales. Por ello, si la presión arterial no obtuviera un adecuado control transcurridos 10 minutos de infusión con 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, se debe interrumpir la infusión (ver *Posología y forma de administración*).

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
BRUNO DI CASARANTO
FARMACIA FARMACIA
FARMACIA TECNICA

LABORATORIO
PABLO CASSARÁ S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.588

- El cianuro y el tiocianato son productos derivados del metabolismo del nitroprusiato; el primero puede producir manifestaciones de anoxia histotóxica, y el tiocianato puede inhibir la capacidad de concentración de yodo de la glándula tiroides y producir síntomas de hipotiroidismo, que podrían empeorar el estado de los pacientes afectados de esta alteración. Dado que el tiocianato inhibe el consumo y la unión de yodo, se debe tener precaución en pacientes con hipotiroidismo y en los que padecen insuficiencia renal grave.
- Cuando se utiliza nitroprusiato de sodio (o cualquier otro vasodilatador) para controlar la hipotensión durante la anestesia, la capacidad del paciente para compensar la anemia o la hipovolemia puede verse reducida. Debido a ello, antes de administrar nitroprusiato de sodio se debería corregir dentro de lo posible la anemia o la hipovolemia.
- Este medicamento contiene sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Embarazo y lactancia

No está aún bien establecido el posible empleo de Nitroprusiato en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se utilizará solamente cuando los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

Se ignora si el nitroprusiato de sodio se excreta en cantidades significativas con la leche materna; debido a ello, se desaconseja su uso durante el periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede producir desorientación, mareos y visión borrosa. Si aparece cualquiera de estos efectos adversos, se recomienda evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización conjunta de nitroprusiato de sodio y otros antihipertensivos puede producir un incremento del efecto hipotensor. El uso de nitroprusiato con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble, está contraindicado (ver *Contraindicaciones*) ya que el uso concomitante puede causar hipotensión.

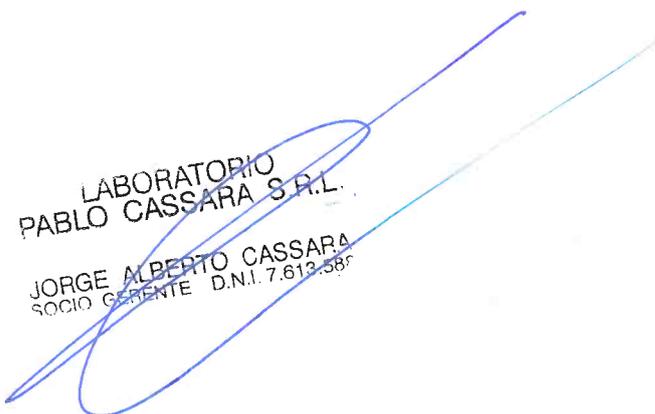
REACCIONES ADVERSAS:

Algunos de los efectos adversos de Nitroprusiato son una consecuencia de la infusión intravenosa demasiado rápida.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

En el cuadro a continuación se describen las reacciones adversas según su frecuencia:


LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
BRUNO D. BARSANTI
FARMACEUTICO
CO-DIRECCION TECNICA


LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.612.588

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 <1/100)	Raras (≥1/10.000 <1/1000)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Metahemoglobinemia*	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Acidosis metabólica*		
Trastornos psiquiátricos		Confusión*, psicosis*		
Trastornos del sistema nervioso	Nerviosismo, agitación, desorientación, cefalea	Ataxia*	Somnolencia, hiperreflexia	
Trastornos oculares		Visión borrosa*	Miosis	
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus*		
Trastornos cardíacos	Hipotensión, cambios ECG, palpitaciones, dolor precordial, bradicardia		Taquicardia, arritmias	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*	Hiperventilación	Hipoxia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Rash	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor abdominal			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Miastenia, calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Debilidad	Sudoración excesiva, pérdida de consciencia*

* Pueden aparecer especialmente en tratamientos repetidos durante varios días y como consecuencia de la toxicidad de sus metabolitos cianuro y tiocianato.

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
FRUNO DI BARSANTI
FARMACUTICO
CO-DIREZIONE TECNICA

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.588

En algunos casos, sobre todo en infusiones demasiado rápidas, pueden presentarse crisis hipotensivas causadas por un descenso demasiado rápido de la presión arterial, que podrían manifestarse en forma de náuseas y vómitos, sudoración excesiva, cefalea, nerviosismo, agitación, calambres musculares, dolor precordial, palpitaciones, mareos, debilidad, rash, dolor abdominal, confusión y somnolencia. Estos síntomas desaparecen rápidamente al reducir la tasa de infusión o suspender temporalmente la administración de nitroprusiato de sodio y no reaparecen si se mantiene una tasa más lenta de administración (ver *Advertencias y precauciones*).

El nitroprusiato de sodio se transforma rápidamente en cianuro y luego en tiocianato (ver *Propiedades farmacocinéticas*). En tratamientos prolongados, a dosis elevadas, o cuando exista una depleción de tiosulfato endógeno, que transforma el cianuro en tiocianato, se puede producir una acumulación de cianuro en plasma que podría manifestarse en forma de taquicardia, sudoración excesiva, acidosis metabólica, hiperventilación y arritmias. También se puede observar metahemoglobinemia e hipotiroidismo. Los efectos secundarios atribuidos a la intoxicación por tiocianato incluyen tinnitus, miosis e hiperreflexia.

SOBREDOSIFICACION

Los signos de sobredosificación pueden manifestarse en forma de hipotensión excesiva o de signos de intoxicación por cianuro o tiocianato (ver, *Reacciones adversas*).

Una sobredosis masiva puede producir un cuadro comatoso con pulso imperceptible, ausencia de reflejos, midriasis, rubefacción, hipotensión y respiración superficial que puede conducir a la muerte del paciente.

Para tratar la intoxicación por cianuro se aplicarán las siguientes medidas:

- Suspender inmediatamente la infusión de nitroprusiato de sodio.
- Si el paciente está consciente, administrar inmediatamente nitrito de amilo por vía inhalatoria a razón de una ampolla durante 30 segundos cada 2 minutos, a menos que la presión arterial sea inferior a 80 mm Hg.
- Inmediatamente después (pero no junto con el nitrito de amilo), administrar 10 ml de nitrito de sodio al 3% por vía intravenosa lenta durante 3 minutos. Es posible que durante la administración del nitrito de amilo se deba administrar noradrenalina en infusión intravenosa para mantener los niveles de presión arterial.
- Seguidamente, administrar 50 ml de tiosulfato de sodio al 25% en infusión intravenosa durante 10 minutos.
- Instaurar medidas de soporte lo más pronto posible (p.e., respiración asistida con oxígeno al 100%).
- En caso de reaparecer la sintomatología, se repetirá la administración de nitrito de sodio y tiosulfato de sodio, pero las dosis se deben reducir un 50%.
- La diálisis peritoneal puede ser de utilidad para reducir los niveles de tiocianato.
- Se monitorizarán constantemente los niveles de cianuro y tiocianato en sangre.

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
BRUNO D. BARSANTI
FARMACÉUTICO
COORDINACIÓN TÉCNICA

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.58

- En caso de producirse una hipoxemia grave y prolongada secundaria a una metahemoglobinemia excesiva, puede ser necesario administrar oxígeno puro por vía inhalatoria o practicar una transfusión de sangre.

Se ha demostrado que los eventuales efectos indeseables del cianuro pueden minimizarse administrando hidroxibalamina (vitamina B12) conjuntamente con nitroprusiato. La vitamina B12 reacciona con el cianuro para formar cianocobalamina, con lo que se impide el paso del cianuro a los tejidos. La vitamina B12 puede administrarse por infusión intravenosa en una dosis aproximada de 12,5 mg durante 30 minutos, preparándose la solución para infusión, por ejemplo, disolviendo 100 mg de hidroxibalamina en 100 ml de solución de dextrosa al 5%. Tanto la infusión del hipotensor como de la vitamina pueden empezar y terminar simultáneamente.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/658-7777

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 1, 5, 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla por 5 ml, siendo de uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Mantener en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

No utilizar superada la fecha de vencimiento.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N° 41.447

Elaborado por:
 LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
 Carhué 1096
 C1408CVB - Ciudad de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO
 FEDERICO MONTES DE OCA
 FARMACÉUTICO

Fecha de la última revisión del Prospecto: / / .

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
 BRUNO D. BARSANTI
 FARMACÉUTICO
 CO-DIRECCIÓN TÉCNICA

LABORATORIO
 PABLO CASSARÁ S.R.L.

JORGE ALBERTO CASSARA
 SOCIO GERENTE D.N.I. 7.613.588



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-131259025- -APN-DGA#ANMAT - Modificación de Prospecto - IF-2023-132006345-APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.05 14:34:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.05 14:34:38 -03:00