



# NITROPRUS®

## Nitroprusiato de sodio

### Polvo Liofilizado Inyectable - 50 mg

#### ATENCIÓN:

EL NITROPRUS debe ser empleado en el preparado de soluciones diluidas para infusión usándose preferentemente solución de glucosa al 5%. Los frascos de infusión y los tubos deben ser inmediatamente envueltos en el sobre protector adjunto para proteger a la solución de infusión de la acción de la luz.

Para alcanzar la dosis ideal de NITROPRUS, se necesita control continuo de la presión sanguínea.

#### FORMA FARMACÉUTICA Y DE PRESENTACIÓN:

##### Polvo Liofilizado Inyectable + Solución Diluyente:

• Caja con 5 cartuchos conteniendo 1 frasco-ampolla de color ámbar con 50 mg + 1 ampolla con 2 mL de diluyente + sobre fotoprotector.

##### USO PEDIÁTRICO Y ADULTO COMPOSICIÓN:

###### Polvo Liofilizado Inyectable:

Cada frasco-ampolla contiene:

Nitroprusiato de sodio dihidratado ..... 50 mg

###### Solución Diluyente:

Cada ampolla contiene:

solución de glucosa al 5% ..... 2 mL

#### INFORMACIONES TÉCNICAS:

El plazo de validez del producto es de 18 meses a partir de la fecha de fabricación, impresa en el rotulo y caja. El producto debe ser conservado en temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, protegido de la luz. Los frascos-ampolla de nitroprusiato deben ser mantenidos alejados de la luz, en lugar oscuro. El color de la solución después de la reconstitución es castaño o ligeramente anaranjado. Si el color de la solución se presenta rojo, azul, verde o descolorido, la solución deberá ser desechada. La solución preliminar es estable por 4 horas al abrigo de la luz. La solución para infusión es estable por hasta 24 horas protegida de la luz.

Las soluciones de nitroprusiato deben ser preparadas extemporáneamente y mantenidas protegidas de la luz. El sobre fotoprotector debe ser colocado sobre el equipo de infusión para proteger al nitroprusiato de la acción de la luz.

Durante la administración, tener precaución para evitar el extravasamiento, ya que podrá causar irritación. No utilice medicamento con la validez vencida.

El médico debe ser informado sobre a ocurrencia de embarazo durante la vigencia del tratamiento o luego de su término y si la paciente está amamantando.

#### TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

##### Mecanismo de acción

Administrado en infusión intravenosa, el nitroprusiato de sodio es un potente vasodilatador. Su efecto sobre los vasos sanguíneos comienza inmediatamente después del inicio de la infusión, es fácil de ser controlado y cesa inmediatamente después que haya terminado la infusión.

La droga ejerce su efecto inicialmente sobre los vasos sanguíneos contraídos por espasmo, mientras la dilatación generalizada de los vasos periféricos ocurre con dosis mucho más elevadas. Esos vasos incluyen tanto a las arteriolas como el lecho de capacitancia (venoso) postcapilar.

El nitroprusiato de sodio actúa exclusivamente en la musculatura vascular, independientemente del sistema nervioso autónomo.

El nitroprusiato de sodio baja la presión sanguínea a cualquier nivel deseado durante la infusión.

Existe una relación directa entre dosis y efecto, fundamentado en el estado hemodinámico inicial del paciente y su edad. Pacientes jóvenes requieren dosis nítidamente más elevadas que pacientes mayores para obtener la misma reducción en la presión sanguínea. Debido a su efecto vasodilatador, el nitroprusiato de sodio, aún cuando es administrado en dosis relativamente bajas, disminuye la resistencia a la eyección ventricular izquierda (postcarga) y disminuye la mayor presión de llenado ventricular (pre-carga). De esa manera, la droga reduce la necesidad de oxígeno del miocardio especialmente en el infarto de miocardio.

##### Farmacocinética

El nitroprusiato de sodio se acumula en las células de los músculos vasculares, donde disminuye el tono muscular por sí mismo o formando nitrito "activo". En dosis terapéuticas, la sustancia es completamente metabolizada en pocos minutos. La degradación ocurre en los eritrocitos, donde el nitroprusiato de sodio se desintegra luego de entrar en contacto con la hemoglobina, con la formación de ciano metahemoglobina, Fe2+ y cianuro.

Cianuro y cianometahemoglobina quedan retenidos en los eritrocitos (cianuro fijado) sin alterar significativamente a la función de estos últimos, y sólo son liberados a baja velocidad en el plasma (cianuro libre). En el hígado, el cianuro libre es transformado muy rápidamente en tiocianato relativamente no tóxico en presencia de tiosulfato y rodanasis, una enzima de alta capacidad.

La toxicidad del nitroprusiato de sodio, que ha sido observada en casos de Sobredosis y/o ausencia de tiosulfato endógeno, se debe casi enteramente a la presencia de concentraciones excesivamente elevadas (> 8 µg por 100 mL) de cianuro plasmático "libre".

Como consecuencia de su semejanza físico-química con el ion yoduro, el tiocianato está sujeto a repetida recirculación enterohepática antes de ser eliminado por los riñones. En personas con riñones funcionalmente normales, la vida media biológica de la sustancia es de varios días.

En pacientes con insuficiencia renal, su vida media puede ser considerablemente más larga. Cuando el nitroprusiato de sodio es administrado en dosis elevadas por más de tres días, pueden resultar niveles tóxicos de tiocianato (> 6 mg/100 mL).

#### INDICACIONES:

NITROPRUS está indicado para:

- estimular el débito cardiaco y para reducir las necesidades de oxígeno de miocardio en la insuficiencia cardiaca secundaria al infarto agudo de miocardio, así como en la enfermedad valvular mitral y aórtica y en la cardiomiopatía, incluyendo tratamiento intra y post-operatorio de pacientes sometidos a cirugía cardiaca;
- producir hipotensión controlada durante intervenciones quirúrgicas, mientras el paciente está bajo anestesia, con el fin de reducir la pérdida sanguínea intra-operatoria y disminuir el flujo sanguíneo en el campo operatorio;
- reducir rápida y eficazmente la presión sanguínea en crisis hipertensivas;
- situaciones que requieren reducción inmediata de la presión sanguínea como: encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral, descompensación cardiaca aguda acompañada por edema pulmonar, aneurisma disecante, síndrome de sufrimiento respiratorio idiopático en recién nacidos, nefritis glomerular aguda, en la resección quirúrgica de feocromocitoma;
- espasmo arterial grave y para rápida corrección de la isquemia de los vasos periféricos provenientes de envenenamiento con drogas conteniendo ergotamina;

#### CONTRAINDICACIONES:

**El producto no debe ser usado en el tratamiento de hipertensión compensatoria, es decir, en pacientes con shunt arteriovenoso o coartación de la aorta. 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. Pacientes con anemia o hipovolemia no corregidas. En pacientes con hipersensibilidad a la droga o a los componentes de la fórmula.**

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Si fueren usadas cantidades excesivas de nitroprusiato de sodio y si las provisiones de azufre, normalmente tiosulfato, están reducidas, puede ocurrir toxicidad por cianuro.

Si la infusión del producto es prolongada, principalmente si hubiere disfunción renal, la dosis recomendada no puede exceder la velocidad máxima de infusión de 10 mcg/kg/minuto. Si durante la terapia hay tolerancia aumentada a la droga, mostrado por la necesidad de aumento de la velocidad de infusión, se debe monitorizar el balanceo sanguíneo ácido-base, pues la acidosis metabólica es una de las primeras evidencias de toxicidad por cianuro. Si esas señales aparecen, la administración del producto debe ser interrumpida, reemplazándola por droga alternativa.

En pacientes con disturbios conocidos del flujo sanguíneo cerebral, se debe reducir la presión arterial con extrema precaución y emplear solamente dosis por debajo del máximo.

Habiendo acentuada alteración de la función hepática, sólo se deben administrar dosis bajas, o administrar tratamiento profiláctico usando los antidotos recomendados (Ver Sobredosis).

En pacientes con hipotiroidismo, se debe tener en cuenta que concentraciones más elevadas de tiocianato inhiben la absorción de yoduro. En experiencias con animales, se ha observado que el nitroprusiato de sodio nos es especialmente embriotóxico ni teratogénico, aún administrado en las más altas dosis posibles. Sin embargo, los beneficios terapéuticos potenciales para mujeres embarazadas deben ser cuidadosamente evaluados respecto a los posibles riesgos para el niño. La relación riesgo-beneficio deberá ser evaluada en presencia de anemia, insuficiencia cerebrovascular, hipotiroidismo, disfunción hepática o renal, déficit de vitamina B12, encefalopatías u otros estados de hipertensión intracraneana.

El nitroprusiato de sodio debe ser administrado exclusivamente a través de infusión intravenosa y en dosis no superior a 10 mcg/kg/ minuto. La acidosis metabólica puede ser síntoma prematuro de toxicidad. Niños pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores de la droga.

En tratamientos prolongados (superiores a 3 días), conviene hacer la determinación del nivel de tiocianato en la sangre, el cual no debe sobrepasar 100 mcg/mL.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Para aumentar el efecto hipotensor de NITROPRUS se pueden administrar otras drogas anti-hipertensivas. Para administración en corto plazo, el agente concomitante empleado debe demostrar duración comparablemente corta de acción (vida media biológica). Las principales ventajas de NITROPRUS están en su facilidad de control y en su rápida reversibilidad. No son, por lo tanto, recomendados tratamientos simultáneos con bloqueadores ganglionares de larga duración o con la clonidina.

La administración auxiliar de beta-bloqueadores sólo se indica si ya se prevé tratamiento prolongado con NITROPRUS.

En hipotensión deliberada, se debe tener en cuenta la acción hipotensiva intrínseca de gran número de anestésicos (por ejemplo, halotano, etc.). En pacientes con deficiencia del bombeo (síndrome de bajo débito) y congestión capilar pulmonar, en general se indica la administración auxiliar de una droga inotrópica positiva, como la dopamina. En esos casos, la co-infusión de NITROPRUS (0,5 - 1,8 µg/kg de peso corporal/min) y dopamina en baja dosis (3,5 µg/kg de peso corporal/min) provoca una caída de la presión capilar pulmonar, de la presión arterial pulmonar y de la velocidad de consumo específico de oxígeno por el miocardio. El débito cardiaco aumenta y la función circulatoria general queda sinérgicamente estimulada.

## REACCIONES ADVERSAS / COLATERALES:

Reduciendo la presión arterial demasiado rápido, pueden ocurrir los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, sudores, cefalea, vértigo, palpitaciones, aprehensión, temblores musculares, incomodidad retroesternal y dolor abdominal. Esos síntomas desaparecen si la velocidad de la infusión es más lenta o si la infusión es interrumpida temporalmente.

Otras reacciones adversas observadas son:

**cardiovascular:** bradicardia, cambios electrocardiográficos, taquicardia.

**dermatológica:** rash cutáneo **hematológica:** metahemoglobinemia

**neurrológica:** presión intracraneana elevada

**diversas:** flushing, estrías venosas, irritación en el lugar de infusión.

## POSOLÓGIA:

### Preparación de la solución para infusión

Reconstituir el contenido del frasco-ampolla ámbar conteniendo nitroprusiato de sodio con el diluyente, solución de glucosa a 5% (2 mL) contenida en la ampolla; la solución preliminar así obtenida debe ser diluida en 1000, 500 o 250 mL de glucosa a 5%.

La solución para infusión, levemente marrón, debe ser protegida de la luz y usada inmediatamente. Cualquier solución remanente luego del término de la infusión debe ser desconsiderada, así como toda solución que tenga su color alterado.

### Observaciones generales relativas a la posología

La velocidad de infusión tendrá que ser determinada para cada paciente a través de control continuo de la presión sanguínea, no siendo permitido que la dosis exceda las dosis máximas relacionadas a continuación. El nitroprusiato de sodio debe ser administrado usándose un regulador de microgotas.

Para evitar una acentuada reacción compensatoria que ocurre especialmente en pacientes jóvenes asociada a un aumento abrupto de los niveles de catecolamina y renina, y con taquicardia, la dosis debe ser aumentada lentamente hasta alcanzar el efecto deseado. No se debe interrumpir súbitamente la infusión. La interrupción debe hacerse en un intervalo de tiempo de 10 a 30 minutos, para evitar aumento excesivo de la presión arterial (efecto rebote).

Siendo mayor la edad del paciente, la dosis necesaria para alcanzar la misma reducción de presión arterial disminuye.

### Posología Estándar

Para infusión que dure hasta tres horas, se recomiendan las siguientes dosis:

µg NITROPRUS / kg / minuto

Dosis inicial ..... 0,3 a 1 µg

Dosis media ..... 3 µg

Dosis máxima: Adultos ..... 8 µg

Dosis máxima: Niños..... 10 µg

En pacientes bajo anestesia o que están recibiendo concomitantemente medicación anti-hipertensiva, una posología general de menos de 1 mg por kg de peso corporal administrada durante un periodo de 3 horas en general es suficiente para alcanzar el nivel deseado de hipotensión.

En una velocidad de infusión de 3 µg por kg de peso corporal por minuto, se puede en general reducir la presión arterial diastólica entre un 30 y 40 % del nivel pre-tratamiento y mantenerla en esa franja.

La tabla abajo muestra la cantidad de sustancia activa contenida en las diferentes soluciones de NITROPRUS.

( 1 mL= 17 gotas = 50 micro gotas )			
50 mg de NITROPRUS disuelto en	Cantidad de sustancia activa contenida en		
	1 ml	1 gota	1 micro gota
1.000 mL de glucosa a 5%	50 µg	3 µg	1 µg
500 mL de glucosa a 5%	100 µg	6 µg	2 µg
250 mL de glucosa a 5%	200 µg	12 µg	4 µg

### Adaptación de la dosis a la sensibilidad individual

Para adaptar la dosis individualmente a cada paciente, se puede diluir primero la solución concentrada en 1.000 mL (1 gota tendrá cerca de 3 µg de NITROPRUS); o si se prefiere realizar la dilución ya en 500 mL infundiendo la solución resultante inicialmente en una velocidad 2 veces menor que la calculada para el caso en cuestión, según la fórmula a continuación. Dicha velocidad deberá ser aumentada gradualmente hasta alcanzar un goteo tal que propicie la deseada reducción de la presión.

Caso se haya utilizado un frasco de 1.000 mL de solución de glucosa a 5%, una vez alcanzada la dosis de NITROPRUS adecuada a la reducción deseada de la presión, se reemplaza a la solución por otra de concentración de NITROPRUS más elevada (en frasco de 250 mL o 500 mL de glucosa a 5%) con la reducción correspondiente del número de gotas por minuto (para ¼ o para ½ ). El frasco de 1000 mL deberá ser entonces eliminado.

Fórmula para calcular el número de gotas por minuto a ser administradas:

$$1 - (\text{Valor posológico } \mu\text{g/kg/min.}) \times (\text{Peso del paciente en kg}) = \text{número } \mu\text{g/min.}$$

$$2 - \frac{\text{n.º } \mu\text{g/min.}}{\mu\text{g/gotas}} = \text{número de gotas/minuto}$$

La infusión con NITROPRUS debe prolongar hasta que el paciente esté en condiciones de seguir, con seguridad, el tratamiento solamente con hipotensores orales. El efecto hipotensor de NITROPRUS se instala muy rápidamente, y al ser interrumpida la infusión la presión arterial vuelve inmediatamente a los valores anteriores al tratamiento. Por causa de la rápida instalación del efecto y de su intensidad, se debe infundir la solución de NITROPRUS con un microrregulador de gotas o una bomba de infusión que permita establecer la velocidad adecuada de la infusión.

La velocidad de administración debe ser ajustada mediante frecuentes mensuraciones de la presión arterial a fin de se obtener el deseado efecto hipotensor.

### Instrucciones para posología especial

#### Posología de larga duración:

En la terapéutica de larga duración (días y/o semanas), no se debe exceder la velocidad media de infusión de 2,5 µg/kg de peso corporal/min., (equivalente a 3,6 mg/kg de peso corporal/día).

En infusiones lentas, los niveles de cianuro tanto en el plasma como en la sangre tienen de ser controlados: los límites de tolerancia son 100 µg/100 mL para concentraciones sanguíneas de cianuro y/o 8 µg/100 mL para concentraciones plasmáticas de cianuro.

Si estos valores son excedidos o siempre que sean administradas dosis superiores a las recomendadas, se debe emplear a los antidotos recomendados en la parte que dice respecto a la Sobredosis como terapéutica o tratamiento preventivo.

Administrándose una infusión por más de 3 días, se debe controlar también a los valores de tiocianato en el suero: ellos no deben exceder 6 mg/100 mL. Niveles excesivamente elevados de tiocianato pueden ser rápidamente disminuidos con hemodiálisis.

#### Posología en el espasmo vascular debido al envenenamiento por ergotamina:

Las dosis a ser administradas se encuentran en los límites inferiores de la dosis recomendada (0,3 - 2,5 µg/kg de peso corporal/min.). La duración de la infusión es en general de 10 a 30 horas.

## SOBREDOSIS:

Si NITROPRUS fuere administrado en dosis elevada durante largos períodos, o si ocurre sobredosis de corta duración, los niveles del tiosulfato endógeno disponible pueden ser disminuidos y, consecuentemente, la velocidad de desintoxicación de cianuro quedará reducida. Si, como consecuencia, los niveles plasmáticos (libres) de cianuro exceden el valor tolerable de 8 µg/100 mL, pueden aparecer los siguientes síntomas de intoxicación por cianuro: Frecuencia respiratoria aumentada, aún taquipnea, en presencia de complejión rosada y buena circulación sanguínea cutánea; vómitos; vértigo; elevación de los cocientes de O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> en la sangre; elevación de las concentraciones sanguíneas de lactato, y hasta acidosis (olor de HCN en el aire expirado); respiración corta con pulso imperceptible; reflejo pupilar ausente; y pupilas dilatadas.

### Tratamiento

Si se diagnostica envenenamiento por cianuro a la luz de síntomas antes descritos, deben ser inmediatamente tomadas las siguientes providencias:

1- Interrumpir la infusión de NITROPRUS;

2- Infundir solución de hidroxocobalamina durante 15 minutos en cantidad equivalente a, por lo menos el doble de la cantidad de NITROPRUS empleado. Se obtiene la solución para infusión diluyéndose 100 mg de hidroxocobalamina en 100 mL de solución de glucosa al 5%. Debe ser preparada nuevamente, a cada vez, y ser protegida de la luz. En emergencias, la hidroxocobalamina también puede ser administrada por vía intramuscular. La hidroxocobalamina reacciona con cianuro "libre" resultando en cianocobalamina no tóxica (vitamina B12) que es rápidamente eliminada;

3- Simultánea o inmediatamente después, se debe infundir tiosulfato de sodio (12,5 g en 50 mL de solución de glucosa a 5%) durante 15 minutos. En casos graves se puede repetir la infusión. Como consecuencia del paso lento del tiosulfato a través de las membranas celulares, él solo reacciona completamente después de 15 a 30 minutos. Los dos antidotos pueden ser administrados como co-infusión. Como ninguna de las dos sustancias perjudica la acción del nitroprusiato de sodio, también se pueden administrar hidroxocobalamina y/o tiosulfato, profilácticamente, mientras se infunde el producto. El uso recomendado hasta hoy, de agentes formadores de metemoglobina (por ejemplo nitrito de amilo), no se aconseja, ya que la formación de grandes cantidades de metemoglobina afectará más negativamente todavía a la utilización ya críticamente baja de oxígeno del paciente envenenado con cianuro.

## PACIENTES AÑOSOS:

Los pacientes añosos pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores de la droga.

### USO RESTRINGIDO A HOSPITALES

N.º del lote, fecha de fabricación y validez: Véase rotulo/cartucho/ caja. MS N.º 1.0298.0218

Farm. Resp.: Dr. Joaquim A. dos Reis - CRF-SP N.º 5061

SAC (Servicio de Atención al Cliente): 0800 701 19 18

**CRISTALIA**

PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP - CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Representa en Uruguay **RINQUE PHARMA S.A.**

Sanlúcar1545 - Montevideo - CP11500

E-mail: info@rinque.com - Telefax (+598) 26000106

Ley 15443 - Aut. MSP Nº 42338

D.T.: Q.F. Lucía Muxí

ME12909-01

