

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                              |                                                        |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                  | <b>DOKETROL®</b><br>(Nitroprusiato de sodio)           |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                   | Polvo liofilizado para inyección IV.                   |
| <b>Fortaleza:</b>                            | 50,0 mg                                                |
| <b>Presentación:</b>                         | Estuche por 50 bulbos de vidrio ámbar.                 |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b> | P.L. RIVERO Y CIA. S. A., Argentina.                   |
| <b>Fabricante, país:</b>                     | P.L. RIVERO Y CIA. S. A., Argentina.                   |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>         | 055-14D1                                               |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                 | 3 de septiembre de 2014                                |
| <b>Composición:</b>                          |                                                        |
| Cada bulbo contiene:                         |                                                        |
| Nitroprusiato de sodio dihidratado           | 50,0 mg                                                |
| <b>Plazo de validez:</b>                     | 18 meses                                               |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>        | Almacenar por debajo de 30 °C.<br>Protéjase de la luz. |

### Indicaciones terapéuticas:

Está indicado para la reducción inmediata de la presión sanguínea en las crisis hipertensivas. Puede emplearse en cirugía para lograr un estado de hipotensión controlada que permite reducir la pérdida de sangre.

### Contraindicaciones:

Doketrol no debe ser usado como tratamiento de hipertensión compensatoria cuando la principal lesión hemodinámica es shunting arteriovenoso o coartación de la aorta.

El uso de nitroprusiato de sodio durante la anestesia general está contraindicado en pacientes con insuficiente irrigación cerebral

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Los principales riesgos de la administración de Doketrol son la hipotensión excesiva y la acumulación de cianuro.

Hipotensión excesiva. Cesa entre 1 y 10 minutos luego de discontinuar la droga.

Puede ayudar colocar al paciente en posición cabeza abajo (Trendelenburg), para maximizar el retorno venoso. Si la hipotensión continúa, no se debe a la acción del nitroprusiato y se debe investigar la causa.

Cianotoxicidad: cuando la droga se administra en cantidades y velocidades superiores a las recomendadas los efectos tóxicos del cianuro pueden manifestarse rápidamente e incluso ser letales.

General:

No usar por vía endovenosa sin diluir. Como otros vasodilatadores Doketrol puede elevar la presión intracraneal. No excederse de la dosis máxima recomendada de 10 mcg/kg/minuto. Si aparecen signos de acidosis metabólica, primera evidencia de toxicidad debida al cianuro, interrumpir la medicación.

El uso prolongado de nitroprusiato de sodio puede producir una excesiva formación de tiocianato. Se considera tóxicos niveles de tiocianato en plasma mayores de 10 mg/100 mL y fatales niveles mayores de 20 mg/100 mL.

Uso en ancianos. Usar con cuidado y con dosis bajas en pacientes ancianos, que son más sensibles al efecto hipotensivo de la droga.

Insuficiencia hepática: usar con cuidado en pacientes con esta condición.

#### **Efectos indeseables:**

Por reducción muy brusca de la presión sanguínea pueden aparecer los siguientes síntomas: náuseas, sudoración, jaqueca, insomnio, contracción muscular, palpitaciones, desmayos y dolores abdominales. Los síntomas desaparecen en forma inmediata por interrupción temporaria o reducción de la velocidad de administración de la medicación.

Otras reacciones son rash cutáneo, irritación en el sitio de aplicación, bradicardia, cambios electrocardiográficos, taquicardia, metahemoglobinemia, íleo, presión intracraneana elevada, toxicidad al tiocianato, disminución de la agregación plaquetaria.

#### **Posología y método de administración:**

Doketrol debe ser reconstituido en 2 ó 3 mL de dextrosa al 5% (solución concentrada) y luego diluida según la concentración deseada. No usar por vía intravenosa directa sin diluir.

| Doketrol frasco ampolla (50 mg) | Dextrosa 5% | mcg/mL |
|---------------------------------|-------------|--------|
|                                 | 250 mL      | 200    |
|                                 | 500 mL      | 100    |
|                                 | 1000 mL     | 50     |

Tanto la solución concentrada como la solución diluida deben ser preparadas en el momento de su uso y descartar cualquier sobrante.

Una vez preparada la solución se debe proteger inmediatamente con el estuche fotoprotector ya que se degrada en presencia de la luz.

La solución reconstituida tiene un leve tinte amarronado, si la solución presenta otra tonalidad (azul, verde o rojo oscuro), indica que el ion nitroprusiato reaccionó con alguna sustancia y por lo tanto debe descartarse.

Aunque se recomienda no usar la solución después de 4 horas de reconstituida, la misma es estable durante 24 horas siempre que este correctamente protegida de la luz.

No usar la solución como vehículo para la administración de otras drogas.

Adultos y niños:

La dosis promedio de Doketrol, en pacientes sin tratamiento antihipertensivo concomitante es de 3 mcg/kg/minuto (rango: 0.5 a 10 mcg/kg/minuto).

Las dosis mayores de 10 mcg/kg/minuto deben usarse excepcionalmente para evitar niveles excesivos de tiocianato y disminuir la posibilidad de una brusca caída de la presión arterial. En caso de administrarse en esa dosis y no lograr la respuesta deseada a los 10 minutos, suspender la administración de Doketrol.

La dosificación debe ser ajustada para mantener el efecto hipotensivo deseado, realizando frecuentes determinaciones de la presión sanguínea. Debe evitarse una caída rápida de la presión sanguínea y la presión sistólica no debe descender por debajo de 60 mmHg.

Modo de administración:

Debe administrarse siempre en goteo y no en inyección intravenosa directa

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Usar dosis menores en pacientes tratados con otras drogas antihipertensivas.

Los agentes bloqueantes ganglionares, los anestésicos volátiles (halotano) y los vasodilatadores potencian el efecto hipotensivo de nitroprusiato.

Puede ser empleado simultáneamente con los antihipertensivos orales.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

No se conoce aún si Doketrol produce deterioro en la fertilidad o daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, por esta razón solo se debe administrar cuando sea absolutamente necesario.

Debido a que no se conoce aún si el nitroprusiato es excretado en la leche materna, y por las reacciones adversas que produce nitroprusiato en los lactantes se debe suspender la lactancia mientras dure el tratamiento.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

**Sobredosis:**

Los primeros síntomas de sobredosificación son una profunda hipotensión, acidosis metabólica. Los mismos van asociados a disnea, jaquecas, vómitos, vértigo, ataxia y pérdida de conocimiento.

Otros signos de toxicidad son pulso imperceptible, coma, ausencia de reflejos, pupilas muy dilatadas, color rosado, ruidos cardíacos disminuidos, respiración poco profunda.

Tratamiento para la sobredosificación:

Suspender la administración de Doketrol.

Inhalaciones de nitrito de amilo durante 15 a 30 segundos por cada minuto hasta la administración endovenosa de 0.2 mL/kg de una solución de nitrito de sodio al 3%, con una velocidad de administración no mayor de 2.5 a 5 mL/minuto. Monitorear la presión sanguínea.

Inyectar por vía intravenosa tiosulfato de sodio a razón de 150-200 mg/kg. Una dosis típica para adultos es 12.5 g en 50 mL de Dextrosa al 5% administrada durante un período de 10 minutos.

Realizar un control médico del paciente por varias horas.

De ser necesario puede repetirse el régimen nitritotiosulfato a la mitad de las dosis mencionadas luego de dos horas.

Se espera que la infusión de nitritos convierta en metahemoglobina aproximadamente el 10% de la hemoglobina del paciente. Estos niveles de metahemoglobina no ocasionan

riesgo para el paciente. Durante y después de la administración de nitritos puede ocurrir una caída de presión, la misma puede ser corregida con agentes vasopresores.

Ante la posibilidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Ver Farmacocinéticas.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Luego de ser infundido, el nitroprusiato de sodio se distribuye rápidamente en un volumen que es aproximadamente coextensivo con el espacio extracelular.

La droga es removida de este compartimiento por reacción intraeritocitaria con la hemoglobina. La vida media de circulación del nitroprusiato es de aproximadamente 2 minutos.

Los rasgos principales del metabolismo del nitroprusiato son:

Una molécula de nitroprusiato de sodio se metaboliza por combinación con hemoglobina produciendo una molécula de cianometahemoglobina y cuatro iones cianuro.

La metahemoglobina, formada a partir de la hemoglobina, puede secuestrar un ión cianuro como cianometahemoglobina.

El tiosulfato reacciona con cianuro produciendo tiocianato.

El tiocianato se elimina por orina.

El cianuro no removido puede reaccionar con los citocromos.

El ión cianuro se encuentra normalmente en suero, derivado de la dieta y del humo del tabaco. Se une con avidéz, pero en forma reversible, al ión férrico ( $\text{Fe}^{+++}$ ) que se encuentra principalmente en la metahemoglobina de eritrocitos y citocromos mitocondriales.

Si el ión férrico de los citocromos se une con el ión cianuro éstos quedan fuera del metabolismo oxidativo. Algunas células pueden cubrir las necesidades energéticas siguiendo la vía anaerobia, pero esto aumenta los niveles de ácido láctico. Otras células no pueden seguir esa vía alternativa y mueren.

Cuando se infunde el ión cianuro o cuando se genera en la corriente sanguínea, reacciona primero con la metahemoglobina hasta que ésta se satura. Un paciente con una masa normal de células rojas ( $35 \text{ mL/kg}$ ) y niveles normales de metahemoglobina puede procesar aproximadamente  $175 \text{ mcg/kg}$  de  $\text{CN}^-$ , que equivalen a algo menos de  $500 \text{ mcg/kg}$  de nitroprusiato infundido.

La reacción de cianuro con tiosulfato es catalizada por una enzima mitocondrial, normalmente en exceso. El factor limitante de la reacción es la disponibilidad de dadores de grupos sulfuro: tiosulfato, cisteína y cistina. El tiosulfato es un componente normal del suero, derivado de la cisteína a partir de la vía del  $\beta$ -mercaptopiruvato. Los niveles fisiológicos se encuentran en  $0.1 \text{ mmol/L}$  aproximadamente. El tiosulfato infundido se elimina del cuerpo principalmente por vía renal con una vida media de 20 minutos.

Si el tiosulfato es provisto sólo por vía fisiológica la conversión de cianuro a tiocianato sucede a  $1 \text{ mcg/kg/min}$ . Esta tasa de metabolización del ión  $\text{CN}^-$  corresponde al procesamiento de una infusión de  $2 \text{ mcg/kg/min}$  de nitroprusiato de sodio. Si la infusión excede esta velocidad, el ión  $\text{CN}^-$  comienza a acumularse.

El tiocianato es un componente normal del suero, con niveles normales de  $50$  a  $250 \text{ } \mu\text{mol/L}$ . El clearance es principalmente renal, con una vida media de aproximadamente 3 días. En caso de falla renal, la vida media se duplica o triplica.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 3 de septiembre de 2014.