

hemitartarato de norepinefrina monoidratada

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

2 mg/mL

hemitartarato de norepinefrina monoidratada

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:

2mg/mL - Caixa contendo 50 ampolas de 4mL

USO ADULTO • USO INTRAVENOSO (I.V.)**COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de solução injetável contém:

hemitartarato de norepinefrina monoidratada.....2 mg*

*equivalente a 1 mg de norepinefrina base

Veículo q.s.p.....1 mL

(cloreto de sódio, bissulfito de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao controle da pressão sanguínea em certos estados hipotensivos agudos (por exemplo, feocromocitomectomia, simpatectomia, poliomielite, infarto do miocárdio, septicemia, transfusão sanguínea e reações a drogas). É indicado também como coadjuvante no tratamento da parada cardíaca e hipotensão profunda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto, realizado em uma unidade de terapia intensiva foi delineado para comparar dopamina à norepinefrina como o vasopressor inicial após reposição de volume líquido em 252 pacientes adultos com choque séptico.

O endpoint primário de eficácia foi todas as causas de mortalidade em 28 dias. Os endpoints secundários incluíram disfunção orgânica, tempo de permanência em hospital ou na UTI, e segurança (principalmente ocorrência de arritmias). A taxa de mortalidade em 28 dias foi de 50% (67/134) com a dopamina como vasopressor inicial em comparação com 43% (51/118) para o tratamento da norepinefrina ($p = 0,282$). Houve uma incidência significativamente maior de taquicardia sinusal com dopamina [27,5% (33/120)] do que com norepinefrina [5,3% (7/132)] e arritmias observado com o tratamento de dopamina [23,3% (18/120)] quando comparada ao tratamento norepinefrina [5,3% (7/132)] ($p < 0,0001$), respectivamente. A análise de regressão logística identificou o escore APACHE II ($p < 0,0001$) e arritmia ($p < 0,015$) como preditores significativos de resultado.

Nesta estratégia de suporte vaso pressórica para pacientes em choque séptico, dopamina e norepinefrina foram igualmente eficazes como agentes iniciais para taxas de mortalidade em 28 dias. No entanto, houve um número significativamente maior de arritmias cardíacas com o tratamento dopamina. Os doentes que recebem dopamina devem ser monitorizados para o desenvolvimento de arritmias cardíacas. (PATEL,2010)

Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, pacientes que tiveram choque séptico e estavam recebendo um mínimo de 5 µg de norepinefrina por minuto foram randomizados para receber uma dose baixa de vasopressina (0,01 a 0,03 UI por minuto) ou norepinefrina (5 a 15 µg por minuto), além dos vasopressores do período “open-label”. Todas as infusões vasopressoras foram tituladas e infundidas de acordo com protocolos vigentes para manter uma pressão arterial alvo. O desfecho primário foi a taxa de mortalidade de 28 dias após o início das infusões.

Um total de 778 pacientes foi submetido à randomização e infundido com o fármaco em estudo (396 doentes receberam vasopressina e 382 norepinefrina) e incluído na análise. Não houve diferença significativa entre os grupos vasopressina e norepinefrina na taxa de mortalidade em 28 dias (35,4% e 39,3%, respectivamente; $P = 0,26$) ou na mortalidade de 90 dias (43,9% e 49,6%, respectivamente; $P = 0,11$). Não houve diferenças significativas nas taxas globais de eventos adversos graves (10,3% e 10,5%, respectivamente; $P = 1,00$). No estrato definido prospectivamente como choque séptico menos grave, a taxa de mortalidade foi significativamente menor no grupo de vasopressina do que no grupo norepinefrina aos 28 dias (26,5% versus 35,7%, $P = 0,05$); no estrato de choque séptico mais grave, não houve diferença significativa na mortalidade de 28 dias (44,0% e 42,5%, respectivamente; $P = 0,76$). Um teste para heterogeneidade entre estes dois estratos do estudo não foi significativo ($P = 0,10$).

Em relação à análise de subgrupos, a significância estatística destas observações é incerta, especialmente pela realização de múltiplos testes estatísticos realizados, este achado deve ser considerado apenas como um gerador de hipótese para ser testado em futuros ensaios.

Os autores concluíram que, vasopressina em baixa dose não reduziu as taxas de mortalidade quando comparado com a norepinefrina entre os pacientes com choque séptico que foram tratados com catecolaminas vasopressores (RUSSEL, 2008).

Em estudo randomizado e controlado, delineado para comparar os efeitos da dopamina, noradrenalina, adrenalina, e a combinação de noradrenalina e dobutamina sobre o metabolismo da mucosa gástrica e oxigenação sistêmica em pacientes com choque séptico. Cada paciente recebeu dopamina, em primeiro lugar, em seguida, numa sucessão aleatória epinefrina, norepinefrina, ou norepinefrina-dobutamina, a pressão arterial sistêmica média foi mantida a $> 9,31$ kPa. Após 120 minutos de cada tratamento, os parâmetros, hemodinâmicos, taxa de oxigênio metabólico e da mucosa gástrica foram obtidos.

Epinefrina induziu um aumento significativo na frequência cardíaca em comparação com os outros três grupos ($P < 0,05$), e um índice cardíaco significativamente maior em comparação com a noradrenalina sozinha e norepinefrina-dobutamina ($P < 0,05$). Os valores da relação de extração de oxigênio foram menores com infusão de epinefrina, em comparação com os outros três grupos ($P < 0,05$). As concentrações de lactato arterial diminuíram

significativamente com norepinefrina-dobutamina, em comparação com as infusões de dopamina e epinefrina ($P < 0,05$). Em comparação com a infusão de epinefrina, os valores de pH gástricos intramucosa foram maiores com infusão de noradrenalina-dobutamina ($7,25 \pm 0,09$ vs $7,14 \pm 0,07$, $P < 0,05$).

Dopamina, noradrenalina, adrenalina, ou norepinefrina-dobutamina melhoraram a pressão arterial. Epinefrina e dopamina apresentaram efeito deletério sobre o metabolismo do oxigênio, enquanto a norepinefrina acrescida de uma dose baixa de dobutamina melhorou a perfusão e utilização de oxigênio na mucosa gástrica e nos tecidos (ZHOU, 2002).

Em estudo multicêntrico, randomizado, foram incluídos pacientes com choque para receber dopamina ou norepinefrina como terapia vasopressora de primeira linha para restaurar e manter a pressão arterial. Quando a pressão arterial não pode ser mantida com uma dose de 20 μg por quilograma de peso corporal por minuto para os pacientes do braço da dopamina ou uma dose de 0,19 μg por quilograma por minuto para a norepinefrina, noradrenalina, adrenalina, ou vasopressina foram adicionadas (fase open-label). O desfecho primário foi a taxa de mortalidade em 28 dias após a aleatorização; desfechos secundários incluíram o número de dias sem necessidade de suporte de órgãos (sistêmico) e a ocorrência de eventos adversos.

O estudo incluiu 1679 doentes, dos quais 858 no braço da dopamina e 821 no da norepinefrina. As características basais dos grupos foram semelhantes. Não houve diferença significativa entre os grupos na taxa de mortalidade aos 28 dias (52,5% no grupo de dopamina e de 48,5% no grupo de norepinefrina; odds ratio com dopamina, 1,17; 95% intervalo de confiança, 0,97-1,42; $P = 0,10$). No entanto, ocorreu maior número de eventos arritmicos entre os pacientes tratados com dopamina do que entre aqueles tratados com noradrenalina (207 eventos [24,1%] versus 102 eventos [12,4%], $P < 0,001$).

Uma análise de subgrupo mostrou que a dopamina, em comparação com norepinefrina, foi associada com um aumento da taxa de morte de 28 dias entre os 280 pacientes com choque cardiogênico, mas não entre os 1044 pacientes com choque séptico ou os 263 com choque hipovolêmico ($P = 0,03$ para choque cardiogênico, $P = 0,19$ para choque séptico, e $P = 0,84$ para choque hipovolêmico, em análises de Kaplan-Meier).

Os autores concluíram que, embora não tenha havido diferença significativa na taxa de mortalidade entre os pacientes com choque que foram tratados com dopamina como agente vasopressor de primeira linha e aqueles que foram tratados com norepinefrina, a utilização de dopamina foi associada com um maior número de eventos adversos (DE BACKER, 2010).

Com o objetivo de determinar se havia diferença entre epinefrina e norepinefrina na tentativa de estabilizar a pressão arterial média (PAM) em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) com o diagnóstico de choque, os autores conduziram um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado.

População do estudo: pacientes que necessitaram de vasopressor para qualquer etiologia foram aleatorizados. Pacientes com choque séptico e insuficiência circulatória aguda foram analisados separadamente.

Intervenções: Infusões “cegas” de epinefrina ou norepinefrina para alcançar uma pressão arterial ≥ 70 mmHg durante a internação na UTI.

O desfecho primário foi alcançar e manter a PAM por mais de 24 h sem vasopressores. Os desfechos secundários foram a taxa de mortalidade em 28 e 90 dias. Duzentos e oitenta pacientes foram randomizados para receber epinefrina ou norepinefrina. O tempo médio para atingir a meta PAM foi de 35.1 h (intervalo interquartil (IQR) 13,8-70,4 h) com epinefrina e 40,0 h (IQR 14,5-120 h) com norepinefrina (risco relativo (RR) 0,88; Intervalo de confiança de 95% (IC) 0,69-1,12; $P = 0,26$). Não houve diferença no tempo para atingir as metas da PAM nos subgrupos de pacientes com sepse grave ($n = 158$; RR de 0,81; IC de 95% 0,59-1,12; $P = 0,18$) ou aqueles com falência circulatória aguda ($n = 192$; RR 0,89; IC de 95% 0,62-1,27; $P = 0,49$) entre epinefrina e norepinefrina. A epinefrina foi associada com o desenvolvimento de significativos efeitos metabólicos transitórios, mas que os justificaram a retirada de 18/139 (12,9%) pacientes do estudo para procedimentos clínicos complementares. Não houve diferença na mortalidade de 28 e 90 dias.

Apesar do desenvolvimento de eventos adversos potencialmente relacionados com epinefrina, não houve diferença no atingimento da meta de PAM entre epinefrina e norepinefrina em uma população heterogênea de pacientes de UTI (MYBURGH, 2008).

REFERÊNCIAS

- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010; 362(9):779-89.
- Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34(12):2226-34.
- Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock.* 2010; 33(4):375-80.
- Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008; 358(9):877-87.
- Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin.* 2002; 23(7):654-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Hemitartarato de norepinefrina, quimicamente o (R)-2-amino-1 (3,4-dihidroxifenil) etanol hidrogen (2R, 3R)- hemitartarato monohidratado ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$). A norepinefrina é uma droga simpaticomimética. Os agentes simpaticomiméticos mimetizam as ações produzidas pela estimulação dos nervos simpáticos pós-ganglionares ou adrenérgicos, incluindo a estimulação do coração e sistema nervoso central, vasoconstrição dos vasos sanguíneos que irrigam a pele e as membranas mucosas, dilatação dos brônquios e dos vasos sanguíneos que irrigam os músculos esqueléticos, e modulação do metabolismo. No corpo, conhecem-se 3 (três) catecolaminas simpáticas: a norepinefrina, que é o neurotransmissor endógeno ao nível dos nervos simpáticos pós-ganglionares e no interior do sistema nervoso central; epinefrina, com funções metabólicas, predominantemente; e dopamina, que é, predominantemente, um neurotransmissor central.

Os agentes simpaticomiméticos diferem em suas ações em concordância com os receptores nos quais atuam.

A subdivisão básica é entre alfa e beta-receptores adrenérgicos, que podem ser, além disso, categorizados em:

Alfa-receptores, localizados, predominantemente, nas pós-sinapses dos músculos lisos e glândulas, e que são envolvidos nas ações vasoconstritoras dos simpaticomiméticos.

Alfa-receptores, acredita-se existirem nas terminações nervosas pré-sinápticas, e pensa-se que estejam envolvidos, através de um mecanismo de feedback, na inibição da liberação neurotransmissora e que possam ser responsáveis pela inibição da atividade intestinal vista com os agonistas alfa-adrenérgicos.

Beta₁-receptores, que estão envolvidos nos efeitos dos simpatomiméticos sobre o coração.

Beta₂-receptores, que, entre outros efeitos, mediam a broncodilatação e o relaxamento uterino.

A norepinefrina, uma catecolamina, é um agente simpaticomimético de ação rápida com pronunciados efeitos sobre os receptores *alfa-adrenérgicos* e menos pronunciados sobre os *receptores beta-adrenérgicos*.

A norepinefrina é um neurotransmissor, armazenado em grânulos nos axônios nervosos, que é liberado nas terminações das fibras nervosas adrenérgicas pós-ganglionares, quando da estimulação destas.

Um pouco dela está também presente na medula suprarrenal, da qual é liberada junto com a epinefrina. O mais importante efeito da norepinefrina é elevar as pressões sanguíneas sistólica e diastólica (que se faz acompanhar por uma diminuição reflexa do ritmo cardíaco). Isto é um resultado de seus efeitos alfa-estimulantes, que causam vasoconstrição, com redução do fluxo sanguíneo nos rins, fígado, pele e, frequentemente, musculatura esquelética. O útero grávido também se contrai; altas doses liberam glicose do fígado e tem outros efeitos hormonais similares aos da epinefrina. Existe pequena estimulação do sistema nervoso central. Os efeitos beta-estimulantes da norepinefrina tem uma ação inotrópica positiva sobre o coração, mas se traduzem em pequeno efeito broncodilatador. A norepinefrina é usada na recuperação emergencial da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável é contraindicado para pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade a quaisquer componentes de sua formulação.

O hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável não deve ser administrado a pacientes que se encontram hipotensos por déficit no volume sanguíneo, exceto como medida emergencial para manter a perfusão arterial coronariana e cerebral até que a terapia de reposição do volume sanguíneo possa ser completada. A administração contínua de hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável para manutenção da pressão sanguínea na ausência de volume sanguíneo adequado pode acarretar severa vasoconstrição periférica e visceral, diminuição da perfusão renal e de débito urinário, fluxo sanguíneo sistêmico insuficiente apesar de pressão sanguínea “normal”, hipóxia tissular e acidose láctica.

O hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável também não deve ser administrado a pacientes com trombose vascular mesentérica ou periférica (em razão do risco de aumento da isquemia e extensão da área de infarto) a menos que, na opinião do médico assistente, sua administração seja necessária como procedimento salva-vidas.

Os anestésicos ciclopropano e halotano aumentam a irritabilidade autonômica cardíaca e por esse motivo parecem sensibilizar o miocárdio à ação da epinefrina ou norepinefrina administrada intravenosamente. Portanto, o uso de hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável durante anestesia com esses anestésicos é geralmente considerado contraindicado em razão do risco de surgimento de taquicardia ventricular ou fibrilação.

Os mesmos tipos de arritmias cardíacas podem resultar do uso de hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução em pacientes com hipóxia profunda ou hipercarbúria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável contém em sua formulação bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar, em pessoas suscetíveis, reações do tipo alérgico, incluindo sintomas anafiláticos com risco à vida ou episódios asmáticos menos graves. A prevalência total da sensibilidade ao sulfito, na população geral, é desconhecida. Esta sensibilidade é vista mais frequentemente em asmáticos do que na população não asmática.

Em razão da potência do hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável e das respostas variadas às substâncias pressoras, sempre existe a possibilidade de que possa ocorrer elevação da pressão sanguínea a um nível perigosamente alto com doses excessivas deste agente pressor. É, portanto, recomendável, registrar a pressão sanguínea a cada 2 (dois) minutos a partir do início da administração até que a pressão sanguínea almejada seja obtida e, em seguida, a cada 5 (cinco) minutos se a administração for continuada.

A velocidade do fluxo deve ser vigiada ininterruptamente e o paciente nunca deve ser deixado desassistido enquanto receber hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável.

Cefaleia pode ser um sintoma de hipertensão devido à superdosagem.

Sempre que possível, as infusões de hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável devem ser feitas numa veia de grande porte, particularmente numa veia antecubital porque, quando administrado nesta veia, o risco de necrose da pele suprajacente, por vasoconstrição prolongada, é, aparentemente, muito pequeno. Alguns autores têm indicado que a veia femoral é também uma via de administração aceitável. Uma técnica de cateter preso deve ser evitada, quando possível, uma vez que a obstrução do fluxo sanguíneo ao redor do tubo pode causar êxtase e aumento da concentração local da droga. Doenças vasculares oclusivas (por exemplo, arteriosclerose, endarterite diabética, doença de Buerger) ocorrem com maior frequência nas extremidades inferiores que nas superiores; portanto, deve-se evitar as veias da perna em pacientes idosos ou naqueles que sofrem de tais distúrbios. Foi reportada gangrena numa extremidade inferior quando se administraram infusões de hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável em uma veia do tornozelo.

O local da infusão deve ser observado constantemente quanto ao fluxo livre. Deve-se ter cuidado para evitar o extravasamento de hemitartrato de norepinefrina monoidratada solução injetável nos tecidos, uma vez que pode surgir necrose local devido a ação vasoconstritora do medicamento. Palidez no curso da veia onde é infundido o medicamento, às vezes sem extravasamento óbvio, tem sido atribuído à constrição da vasa vasorum, com permeabilidade da parede da veia aumentada, permitindo algum vazamento. Isto também pode progredir, em raras ocasiões, para escara superficial, particularmente durante infusão em veias da perna em pacientes idosos ou naqueles sofrendo de doença vascular obliterante. Assim, se ocorrer embranquecimento (palidez), deve-se considerar a conveniência de mudar o local da infusão a intervalos, para possibilitar que os efeitos da vasoconstrição local regredam.

IMPORTANTE - Antídoto para isquemia por extravasamento:

Para evitar escarificação e necrose em áreas nas quais tenha ocorrido extravasamento, o local deve ser infiltrado, tão logo seja possível, com 10 a 15 mL de solução salina contendo de 5 a 10 mg de fentolamina, um agente bloqueador adrenérgico. Uma seringa com uma agulha hipodérmica deve ser usada, com a solução sendo infiltrada com abundância por toda a área, que é facilmente identificada pela sua baixa temperatura, dureza e aparência pálida. O bloqueio

simpático com fentolamina causa imediata e evidente alteração hiperêmica local, se a área é infiltrada dentro de 12 horas. Portanto, a fentolamina deverá ser administrada tão logo seja possível, após verificação do extravasamento.

Uso na gravidez e lactação

Não existem, em animais, estudos disponíveis sobre a reprodução, conduzidos com hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável. É também desconhecido se o hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Logo, hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável somente deve ser administrado a mulheres grávidas se absolutamente necessário.

Amamentação: É desconhecido se esta droga (hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável) é excretada no leite humano, uma vez que muitas drogas são excretadas por esta via, deve-se ter cuidado quando da administração de hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável a lactantes.

Uso pediátrico

A segurança e a efetividade de hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável em crianças ainda não foram estabelecidas.

Uso em idosos

O hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável deve ser administrado com cautela em pacientes com idade superior a 65 anos, por serem mais sensíveis aos efeitos do medicamento, assim como naqueles com circulação coronariana ou cerebral debilitadas, a diminuição do débito cardíaco poderá ser prejudicial.

Risco na gravidez: Grau C - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável deve ser usado com extrema cautela em pacientes em tratamento com inibidores da monoamino-oxidase (MAO), ou antidepressivos dos tipos triptilina ou imipramina, porque pode causar grave e prolongada hipertensão.

Os anestésicos ciclopropano e halotano aumentam a irritabilidade autonômica cardíaca e por esse motivo parecem sensibilizar o miocárdio à ação da epinefrina ou norepinefrina administrada intravenosamente. Consequentemente o uso do hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável durante a anestesia por ciclopropano e halotano é geralmente contraindicado devido ao risco de produzir taquicardia ou fibrilação ventricular. O mesmo tipo de arritmia pode resultar do uso de hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável em pacientes com hipóxia ou hiper carbida profunda.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 4mL.

Características organolépticas: solução incolor a levemente amarelada, inodora.

Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação e validade impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A injeção de hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável é um medicamento concentrado, potente que deve ser diluído em soluções contendo glicose antes da infusão. A infusão de hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável deve ser realizada em veias de largo calibre.

O hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável deve ser utilizado apenas em infusão intravenosa. Deve-se diluir antes do uso e descartar as porções não utilizadas.

Restabelecimento da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos:

A depleção do volume sanguíneo deve ser corrigida completamente, sempre que possível, antes que qualquer vasopressor seja administrado. Como medida emergencial, a pressão intra-aórtica deve ser mantida, para evitar isquemia arterial cerebral ou coronariana. O hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável pode ser administrado antes ou conjuntamente com a reposição do volume sanguíneo.

Diluinte: O hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável deve ser diluído em solução para injeção de glicose 5% ou solução para injeção de glicose 5% + cloreto de sódio. O conteúdo de glicose nessas soluções é a proteção contra significantes perdas de potência devido à oxidação. **Não é recomendada a administração apenas em solução salina.** Sangue ou plasma, se indicados para aumentar o volume sanguíneo, devem ser administrados separadamente (por exemplo, pelo uso de conexões em Y e recipientes distintos se administrados simultaneamente).

Dose média: Adicionar uma ampola de 4 mL de hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável a 1000 mL de uma solução contendo 5% de glicose.

Cada mL desta diluição conterá: 8 µg de hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável (equivalente a 4 µg de norepinefrina base.)

A solução diluída em glicose 5% é estável por 24 horas em temperatura ambiente, com pequena perda de atividade, desde que protegida da luz e calor. Portanto, utilize equipo âmbar ou envolva-o em papel alumínio (Martindale / The Extra Pharmacopoeia - 29th edition - pág. 1470 e Handbook on injectable drugs 11ª edition).

Obs.: É primordial o controle do débito de perfusão, pois a sensibilidade ao produto varia consideravelmente de pessoa a pessoa. Administrar esta solução por infusão intravenosa. Inserir um cateter plástico para uso intravenoso com uma agulha de calibre apropriado, firmemente fixado com fita adesiva, evitando, sempre que possível, a técnica de cateter preso, já que esta provoca êntase e concentração maior do medicamento. Um gotejador IV ou outro dispositivo adequado de medir é essencial para permitir uma acurada avaliação da velocidade do fluxo, em gotas por minuto. Após a observação da resposta a uma dose inicial de 2 a 3 mL (de 2 a 6 mg de norepinefrina base), por minuto, ajustar a velocidade do fluxo até estabelecer e manter uma pressão sanguínea baixa (normalmente de 80 a 100 mmHg de pressão sistólica), suficiente para manter a circulação nos órgãos vitais. Em pacientes previamente hipertensos, recomenda-se que a pressão sanguínea não deva ser elevada a mais que 40 mmHg abaixo da pressão sistólica pré-existente. As doses médias de manutenção variam de 0,5 mL a 1 mL por minuto (de 2 µg a 4 µg de norepinefrina base).

Dose alta: Ocorre grande variação individual na dose necessária para se atingir e manter uma adequada pressão sanguínea. Em todos os casos, as doses do hemitartarato de norepinefrina monodratada solução injetável devem ser determinadas de acordo com a resposta do paciente. Ocasionalmente, doses diárias muito maiores ou mesmo doses enormes (como 68 mg de norepinefrina base ou 17 ampolas) podem ser necessárias se o paciente permanecer hipotensivo, mas deve-se sempre suspeitar da depleção de volume de sangue oculto e corrigida quando presente. Monitoramento da pressão do sistema venoso central normalmente auxilia na detecção e tratamento dessa situação.

Duração da terapia: A infusão deve ser continuada até que a pressão sanguínea e a perfusão tissular estejam nos parâmetros normais e possam ser mantidas sem terapia. As infusões de hemitartarato de norepinefrina monodratada solução injetável devem ser reduzidas gradualmente, evitando-se uma retirada abrupta. Em alguns dos casos reportados de colapso vascular devido a infarto agudo do miocárdio, foi requerido tratamento por até seis dias.

Administração de fluido: O grau de diluição depende das necessidades clínicas de volume de fluido. Se grandes volumes de fluido (glicose) forem necessários a uma taxa de fluxo que envolva uma dose excessiva do agente pressor por unidade de tempo, uma solução mais diluída que 4 µg/mL pode ser utilizada. Por outro lado, se grandes volumes de fluido são clinicamente indesejados, uma concentração superior a 4 µg/mL pode ser necessária.

Tratamento adjuvante da parada cardíaca:

Infusões de hemitartarato de norepinefrina monodratada solução injetável são usualmente administradas intravenosamente durante a ressuscitação cardíaca, para restaurar e manter uma pressão sanguínea adequada, depois que a pulsação cardíaca e a ventilação tenham sido restabelecidas. Admite-se também que o poder da ação estimuladora beta-adrenérgica de hemitartarato de norepinefrina monodratada solução injetável aumenta a força e a efetividade das contrações sistólicas, desde que elas ocorram.

Dose média: Para a manutenção da pressão sanguínea sistêmica durante o manejo da parada cardíaca, hemitartarato de norepinefrina monodratada solução injetável é usado da mesma forma como descrito anteriormente, no item Restabelecimento da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos.

Obs.: Sempre as soluções para uso parenteral devem ser examinadas visualmente antes do uso, com vistas à presença de partículas estranhas e mudança de cor. O hemitartarato de norepinefrina monodratada solução injetável é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelado. Portanto, caso a cor da mesma seja diferente da especificada, ou contiver precipitado, não utilizar.

Evitar contato com sais de ferro, álcalis ou agentes oxidantes.

Modo de usar

Orientações para abertura da ampola:

A ampola de hemitartarato de norepinefrina monodratada solução injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.

No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.

Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

Anel de ruptura (Vibrac):

1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



Ponto único (OPC):

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para baixo para realizar a abertura da ampola.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

As seguintes reações podem ocorrer:

No corpo como um todo: lesões isquêmicas devidas à potente ação vasoconstritora e hipóxia tissular.

Sistema cardiovascular: bradicardia, provavelmente como um resultado reflexo de uma subida da pressão sanguínea, arritmias.

Sistema nervoso: ansiedade, cefaleia transitória.

Sistema respiratório: dificuldade respiratória.

Pele e anexos: necrose por extravasamento no local da injeção.

A administração prolongada de qualquer vasopressor potente pode resultar em depleção do volume plasmático, a qual deve ser continuamente corrigida por terapia apropriada de reposição de líquido e eletrólitos. Se o volume plasmático não é corrigido, a hipotensão pode recidivar quando hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável for descontinuado, ou a pressão sanguínea pode ser mantida ao risco de severa vasoconstrição periférica e visceral (por exemplo, perfusão renal diminuída) com diminuição no fluxo e na perfusão sanguínea tissulares com subsequente hipóxia tissular e acidose láctica e provável lesão isquêmica.

Raramente tem sido reportada gangrena nas extremidades; doses muito altas ou doses convencionais em pessoas hipersensíveis (por exemplo, pacientes hipertireoideos) causam severa hipertensão com cefaleia violenta, fotofobia, dor retroesternal pungente, palidez, sudorese intensa e vômitos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdosagem com hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável pode resultar em cefaleia, severa hipertensão, bradicardia reflexa, aumento marcado da resistência periférica e diminuição do débito cardíaco. Em caso de superdosagem acidental, evidenciada por excessiva elevação da pressão sanguínea, o uso de hemitartrato de norepinefrina monodratada solução injetável deve ser descontinuado até que as condições do paciente se estabilizem.

O tratamento clínico da superdosagem, inclui medidas de suporte adequadas, recomendando-se o uso de atropina no caso de bradicardia reflexa, fentolamina para o caso de extravasamento e propranolol na ocorrência de arritmias.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0126

Farm Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

USO RESTRITO A HOSPITAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/05/2021.

Rev.08



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	NA	21/02/2006	08980806/2	1538 - Notificação da alteração no texto de bula	Anuído	- Composição (Inclusão da equivalência sal/base)	VPS	2 mg/mL - Caixa contendo 10 ampolas x 4 mL - Caixa contendo 50 ampolas x 4 mL - Caixa contendo 100 ampolas x 4 mL
NA	NA	NA	27/12/2006	69506906/8	1538 - Notificação da alteração no texto de bula	Aditado ao processo	- Identificação do medicamento	VPS	2 mg/mL - Caixa contendo 10 ampolas x 4 mL - Caixa contendo 50 ampolas x 4 mL - Caixa contendo 100 ampolas x 4 mL
NA	NA	NA	01/06/2010	448034/10-1	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Aguardand o análise	-Harmonização do texto de bula conforme bula padrão	VPS/VP	2 mg/mL - Caixa contendo 10 ampolas x 4 mL - Caixa contendo 50 ampolas x 4 mL - Caixa contendo 100 ampolas x 4 mL
07/05/2018	0361891/18-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão	VPS	2 mg/mL - Caixa contendo 50 ampolas x 4 mL
31/07/2019	1912415/19-5	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Composição - 8. Posologia e modo de usar	VPS	2 mg/mL - Caixa contendo 50 ampolas x 4 mL
09/04/2021	1363196/21-9	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão - Reações adversas	VPS	2 mg/mL - Caixa contendo 50 ampolas x 4 mL

25/04/2023	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2023	0374020/23-0	11103 – GENÉRICO – Redução do prazo de validade do medicamento	14/04/2023	- Cuidados de armazenamento do medicamento. - Posologia e modo de usar.	VPS	2 mg/mL - Caixa contendo 50 ampolas x 4mL
------------	--	--	------------	--------------	--	------------	--	-----	--