

hemitartarato de norepinefrina

Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

8 mg/4 mL

hemitartarato de norepinefrina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: hemitartrato de norepinefrina

APRESENTAÇÃO

Solução injetável

hemitartarato de norepinefrina 8 mg/4 mL: caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 4 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola com 4 mL contém 8 mg de hemitartrato de norepinefrina.

Cada mL da solução contém 2 mg de hemitartrato de norepinefrina equivalente a 1 mg de norepinefrina base.

Excipientes: cloreto de sódio, metabissulfito de sódio, ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado e água para injetáveis.

Para ajuste de pH pode ser utilizado o ácido cítrico e/ou hidróxido de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hemitartarato de norepinefrina 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 fármacos). 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 $20 \mu\text{g}$ por quilograma de peso corporal por minuto para os pacientes do braço da dopamina ou uma dose de $0,19 \mu\text{g}$ 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 norepinephrinedobutamine 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 ($C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$). A norepinefrina é um fármaco simpaticomimético. 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; a epinefrina, com funções metabólicas, predominantemente; e a 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 1_receptores, localizados, predominantemente, nas pós-sinapses dos músculos lisos e glândulas e são envolvidos nas ações vasoconstritoras dos simpaticomiméticos.

- Alfa 2_receptores, acredita-se existirem nas terminações nervosas pré-sinápticas, e pensa-se que estejam envolvidos, através de um mecanismo de feed-back, na inibição da liberação neurotransmissora e que possam ser responsáveis pela inibição da atividade intestinal observada com os agonistas alfa-adrenérgicos.

- Beta 1_receptores, que estão envolvidos nos efeitos dos simpaticomiméticos sobre o coração.

- Beta 2_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

Hemitartarato de norepinefrina é contraindicado para pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade a quaisquer componentes de sua formulação.

Hemitartarato de norepinefrina 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 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.

Hemitartarato de norepinefrina 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 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 em pacientes com hipóxia profunda ou hipercarbica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Em razão da potência de hemitartarato de norepinefrina 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 hemitartarato de norepinefrina.

Cefaleia pode ser um sintoma de hipertensão devido à superdosagem.

Sempre que possível, as infusões de hemitartarato de norepinefrina 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 hemitartarato de norepinefrina 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 hemitartarato de norepinefrina 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 hemitartarato de norepinefrina. É também desconhecido se hemitartarato de norepinefrina pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Logo, hemitartarato de norepinefrina somente deve ser administrado a mulheres grávidas se absolutamente necessário.

Amamentação: é desconhecido se hemitartarato de norepinefrina é excretado no leite humano, uma vez que muitos medicamentos são excretados por esta via, deve-se ter cuidado quando da administração a lactantes.

Uso pediátrico: a segurança e a efetividade de hemitartarato de norepinefrina em crianças ainda não foram estabelecidas.

Uso em idosos: hemitartarato de norepinefrina 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.

Categoria de risco durante a gravidez 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

Hemitartarato de norepinefrina deve ser usado com extrema cautela em pacientes em tratamento com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) 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. Conseqüentemente, o uso de hemitartarato de norepinefrina 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 hemitartarato de norepinefrina em pacientes com hipóxia ou hipercarbica profunda.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Hemitartarato de norepinefrina deve ser armazenado em sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Após diluição em solução de glicose 5%, a solução é estável em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 24 horas.

Hemitartarato de norepinefrina, sob a forma de solução injetável, destina-se a administração em dose única. As soluções não utilizadas deverão ser descartadas.

Atenção: medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

Hemitartarato de norepinefrina apresenta-se como solução límpida, incolor a praticamente incolor. Após diluição a solução apresenta-se límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento deve ser utilizado conforme prescrição médica. O volume disponível em cada unidade não pode ser inferior ao volume declarado. Para retirada do conteúdo total do medicamento deve-se aspirar o volume declarado no item "Composição", podendo permanecer solução remanescente na ampola devido à presença de um excesso mínimo para permitir a retirada e administração do volume declarado.

Recomenda-se que as soluções de hemitartrato de norepinefrina sejam preparadas imediatamente antes do uso.

A injeção de hemitartrato de norepinefrina é um medicamento concentrado potente, que deve ser diluído em soluções contendo glicose antes da infusão. A infusão de hemitartrato de norepinefrina deve ser realizada em veias de largo calibre. Hemitartarato de norepinefrina 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. Hemitartarato de norepinefrina pode ser administrado antes ou conjuntamente com a reposição do volume sanguíneo.

Diluinte: hemitartrato de norepinefrina deve ser diluído em solução para injeção de glicose 5%. 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 (8 mg) de hemitartrato de norepinefrina a 1.000 mL de uma solução contendo 5% de glicose.

Cada mL desta diluição conterà: 8 µg de hemitartrato de norepinefrina (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 40mmHg 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 hemitartrato de norepinefrina 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 permanece hipotenso, mas deve-se sempre suspeitar da depleção de volume de sangue oculto, que deve ser 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 hemitartrato de norepinefrina devem ser reduzidas gradualmente, evitando-se uma retirada abrupta. Em alguns dos casos reportados de colapso vascular devido a infarto agudo do miocárdio, foi necessário 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 hemitartrato de norepinefrina 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 do hemitartrato de norepinefrina 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, hemitartrato de norepinefrina 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. Hemitartrato de norepinefrina é uma solução límpida, incolor a praticamente incolor. 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.

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 e 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 e de reposição de líquido e eletrólitos. Se o volume plasmático não é corrigido, a hipotensão pode recidivar quando hemitartrato de norepinefrina 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdosagem com hemitartrato de norepinefrina 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 do hemitartrato de norepinefrina 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.

Registro MS 1.1402.0058

Farmacêutico Responsável: Daniel de Castro
CRF-GO: 14205

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

ME – 2000119704V

Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda
Av. Brasil Norte, 1255, Bairro Cidade Jardim - Anápolis-GO
CNPJ: 06.629.745/0001-09 - Indústria Brasileira



SAC 0800 7073855
fresenius.br@fresenius-kabi.com



Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
27/10/2015	0945615/15-5	10459 – Genérico – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	Alteração do texto de bula em adequação a RDC 47/2009	VPS	2 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 4 ML (EMB HOSP)
26/01/2018	0064874/18-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 4 ML (EMB HOSP)
16/03/2018	0204565/18-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP	2 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 4 ML (EMB HOSP)
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE	VPS	

							USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
29/11/2018	-----	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	2 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 4ML (EMB HOSP
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	