

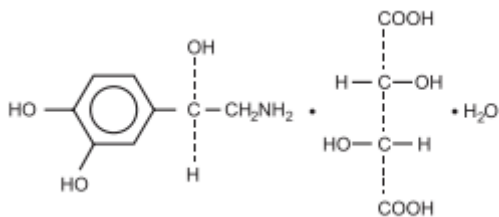
bitartarato de norepinefrina
solução injetável
1 mg/mL

BITARTARATO DE NOREPINEFRINA SOLUÇÃO INJETÁVEL, USP

DESCRIÇÃO

Norepinefrina (também conhecida como l-arterenol/Levarterenol ou l-norepinefrina) é uma amina simpaticomimética que difere da epinefrina pela ausência de um grupo metil no átomo de nitrogênio.

O bitartarato de norepinefrina USP é um tartarato do álcool (-)-alfa-(aminometil)-3,4-diidroxibenzil monoidratado (sal) (1:1) e tem a seguinte fórmula estrutural:



Bitartarato de norepinefrina solução injetável USP é fornecida em solução aquosa estéril sob a forma de bitartarato de sódio a ser administrado por infusão intravenosa após diluição. A norepinefrina é moderadamente solúvel em água, muito ligeiramente solúvel em álcool e éter, e facilmente solúvel em ácidos. Cada mL contém o equivalente a 1 mg de base de norepinefrina, cloreto de sódio para a isotonicidade e não mais de 0,2 mg de metabissulfito de sódio como antioxidante. Tem um pH de 3 a 4.5. O ar nos frascos foi substituído por gás nitrogênio.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Bitartarato de norepinefrina solução injetável funciona como um vasoconstritor periférico (ação alfa - adrenérgica) e como um estimulador inotrópico do coração e dilatador das artérias coronárias (ação beta-adrenérgica).

INDICAÇÕES E USO

Para o controle da pressão arterial em certos estados agudos hipotensores (por exemplo, feocromocitomectomia, simpatectomia, poliomielite, anestesia espinal, infarto do miocárdio, septicemia, transfusão sanguínea e reações à droga).

Como adjuvante no tratamento de parada cardíaca e hipotensão profunda.

CONTRAINDICAÇÕES

Bitartarato de norepinefrina solução injetável não deve ser administrada em pacientes hipotensos devido a défices de volume sanguíneo, exceto como medida de emergência para manter a perfusão das artérias coronárias e cerebrais até que a terapia de reposição do volume sanguíneo possa ser concluída. Se bitartarato de norepinefrina solução injetável for continuamente administrada para manter a pressão arterial na ausência de reposição do volume sanguíneo, podem ocorrer os seguintes efeitos: vasoconstrição periférica e visceral grave, diminuição da perfusão renal e da produção urinária, fluxo sanguíneo sistêmico fraco apesar de pressão arterial "normal", hipóxia tecidual e acidose láctica.

Bitartarato de norepinefrina solução injetável também não deve ser administrada em pacientes com trombose vascular mesentérica ou periférica (devido ao risco de aumento da isquemia e ampliação da área de infarto) a menos que, na opinião do médico, a administração de bitartarato de norepinefrina solução injetável seja necessária para salvar vidas.

Os anestésicos ciclopropano e halotano aumentam a irritabilidade autonômica cardíaca e, portanto, parecem sensibilizar o miocárdio para a ação da epinefrina ou norepinefrina administrada por via intravenosa. Assim, a utilização de bitartarato de norepinefrina solução injetável durante a anestesia com ciclopropano e halotano é geralmente considerada contraindicada devido ao risco de provocar taquicardia ventricular ou fibrilação.

O mesmo tipo de arritmias cardíacas pode resultar da utilização de bitartarato de norepinefrina solução injetável em pacientes com hipóxia profunda ou hipercarbida.

ADVERTÊNCIAS

Bitartarato de norepinefrina solução injetável deve ser utilizada com extrema precaução em pacientes que estejam recebendo inibidores da monoamino oxidase (IMAO) ou antidepressivos dos tipos triptina ou imipramina, uma vez que pode resultar em hipertensão grave e prolongada.

Bitartarato de norepinefrina solução injetável contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida ou menos graves, em certos pacientes suscetíveis. A prevalência geral de sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida. A sensibilidade a sulfito é vista mais frequentemente em asmáticos do que em pessoas não-asmáticas.

PRECAUÇÕES

Gerais

Evitar a Hipertensão: devido à potência de bitartarato de norepinefrina solução injetável e devido à variação da resposta a substâncias pressoras, existe sempre a possibilidade de que uma pressão arterial perigosamente alta possa ocorrer com superdoses desse agente pressor. Por conseguinte, é desejável registrar a pressão arterial de dois em dois minutos a partir do momento em que a administração é iniciada até se obter a pressão arterial desejada, e então de cinco em cinco minutos se a administração for continuada.

A taxa de fluxo deve ser vigiada constantemente, e o paciente nunca deve ser deixado sem vigilância enquanto recebe bitartarato de norepinefrina solução injetável. Dor de cabeça pode ser um sintoma de hipertensão devido a superdose.

Local de infusão: sempre que possível, as infusões de bitartarato de norepinefrina devem ser feitas em uma veia larga, particularmente em uma veia antecubital porque, quando administrado nesta veia, o risco de necrose da pele sobrejacente devido a vasoconstrição prolongada é, aparentemente, muito pequeno. Alguns autores indicaram que a veia femoral é também uma via de administração aceitável. Uma técnica de ligação por cateter deve ser evitada, se possível, uma vez que a obstrução do fluxo sanguíneo em torno do tubo pode causar estase e aumento da concentração local da droga. As doenças vasculares oclusivas

(por exemplo, aterosclerose, arteriosclerose, endarterite diabética, doença de Buerger) têm maior probabilidade de ocorrer na extremidade inferior do que na extremidade superior. Assim, deve-se evitar as veias da perna em pacientes idosos ou em pacientes que sofram de tais distúrbios. Foi notificada gangrena numa extremidade inferior quando foram administradas infusões de bitartarato de norepinefrina solução injetável em uma veia do tornozelo.

Extravasamento: o local de infusão deve ser verificado com frequência para verificar o fluxo livre. Deve ter-se cuidado para evitar o extravasamento de bitartarato de norepinefrina solução injetável nos tecidos, uma vez que a necrose local pode ocorrer devido à ação vasoconstritora da droga. A descoloração ao longo do curso da veia perfundida, por vezes sem extravasamento óbvio, tem sido atribuída à constrição dos vasa vasorum com maior permeabilidade da parede da veia, permitindo algum vazamento.

Isto também pode progredir, em raras ocasiões, para descamação superficial, particularmente durante a infusão nas veias da perna em pacientes idosos ou em pacientes com doença vascular obliterante. Assim, se ocorrer descoloração, deve considerar-se a oportunidade de alterar o local de infusão a intervalos que permitam atenuar os efeitos da vasoconstrição local.

IMPORTANTE - Antídoto para Isquemia por Extravasamento: para prevenir a descamação e necrose em áreas nas quais houve extravasamento, a área deve ser infiltrada, tão logo quanto possível, com 10 mL a 15 mL de solução salina contendo de 5 mg a 10 mg de fentolamina, um agente de bloqueio adrenérgico. Deve ser utilizada uma seringa com uma agulha hipodérmica fina, sendo a solução infiltrada generosamente por toda a área, que é facilmente identificada pela sua aparência fria, dura e pálida. O bloqueio simpático com a fentolamina causa mudanças hiperêmicas locais imediatas e visíveis se a área for infiltrada dentro de 12 horas. Assim, a fentolamina deve ser administrada o mais rapidamente possível após a identificação do extravasamento.

Interações medicamentosas: os anestésicos ciclopropano e halotano aumentam a irritabilidade autonômica cardíaca e, por conseguinte, parecem sensibilizar o miocárdio para a ação da epinefrina ou norepinefrina administrada por via intravenosa. Assim, a utilização de bitartarato de norepinefrina solução injetável durante a anestesia com ciclopropano e halotano é geralmente considerada contraindicada devido ao risco de provocar taquicardia ventricular ou fibrilação. O mesmo tipo de arritmias cardíacas pode resultar da utilização de bitartarato de norepinefrina solução injetável em pacientes com hipóxia profunda ou hipercarbica.

Bitartarato de norepinefrina solução injetável deve ser utilizada com extrema precaução em pacientes que estejam recebendo inibidores da monoamino oxidase (IMAO) ou antidepressivos dos tipos triptina ou imipramina, uma vez que pode resultar em hipertensão grave e prolongada.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade: não foram realizados estudos.

Gravidez Categoria C: não foram realizados estudos de reprodução em animais com bitartarato de norepinefrina solução injetável. Também não se sabe se bitartarato de norepinefrina solução injetável pode causar danos fetais quando administrado em uma mulher grávida ou pode afetar a capacidade de

reprodução. Bitartarato de norepinefrina solução injetável só deve ser administrada em uma mulher grávida se for claramente necessário.

Mães lactantes: desconhece-se se este medicamento é excretado no leite humano. Uma vez que muitas drogas são excretadas no leite humano, deve ter-se precaução quando bitartarato de norepinefrina solução injetável é administrada em uma mulher lactante.

Uso pediátrico: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: os estudos clínicos de bitartarato de norepinefrina solução injetável não incluíram um número suficiente de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica notificada não identificou diferenças nas respostas entre os pacientes idosos e os pacientes mais jovens. De um modo geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, iniciando-se normalmente no ponto baixo do intervalo posológico, refletindo a maior frequência da diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou de outra terapia medicamentosa.

As infusões de bitartarato de norepinefrina não devem ser administradas nas veias da perna em pacientes idosos (ver PRECAUÇÕES, Gerais).

REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as seguintes reações:

Corpo como um todo: lesão isquêmica devido à ação do vasoconstritor patente e hipoxia tecidual.

Sistema cardiovascular: bradicardia, provavelmente como resultado de um aumento da pressão arterial, arritmias.

Sistema nervoso: ansiedade, dores de cabeça transitórias.

Sistema respiratório: dificuldade respiratória.

Pele e apêndices: 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 uma terapia adequada de reposição de fluidos e eletrólitos. Se os volumes plasmáticos não estiverem corrigidos, a hipotensão pode reaparecer quando bitartarato de norepinefrina solução injetável for interrompida, ou a pressão arterial pode ser mantida em risco de vasoconstrição periférica e visceral grave (p.ex., perfusão renal diminuída) com diminuição do fluxo sanguíneo e perfusão tecidual com subsequente hipóxia tecidual e acidose láctica e possível lesão isquêmica. Foi notificada raramente gangrena das extremidades.

Superdose ou doses convencionais em pessoas hipersensíveis (por exemplo, pacientes com hipertireoidismo) causam hipertensão grave com dores de cabeça violentas, fotofobia, dor retrosternal acentuada, palidez, sudorese intensa e vômitos.

SUPERDOSE

A superdose com bitartarato de norepinefrina solução injetável pode resultar em dores de cabeça, hipertensão grave, bradicardia reflexa, aumento acentuado da resistência periférica e diminuição do débito cardíaco. Em caso de superdose acidental, como evidenciado por aumento excessivo da pressão arterial, descontinuar bitartarato de norepinefrina solução injetável até que a condição do paciente estabilize.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Bitartarato de norepinefrina solução injetável é uma droga concentrada e potente que deve ser diluída em soluções contendo dextrose antes da infusão. Deve administrar-se uma infusão de bitartarato de norepinefrina solução injetável em uma veia larga (ver PRECAUÇÕES).

Restabelecimento da Pressão Arterial em Estado Hipotenso Agudo

A depleção do volume sanguíneo deve ser sempre corrigida o mais completamente possível antes da administração de qualquer vasopressor. Quando, como medida de emergência, as pressões intraórticas devem ser mantidas para prevenir isquemia cerebral ou arterial coronária, bitartarato de norepinefrina solução injetável pode ser administrada antes e concomitantemente com a reposição do volume sanguíneo.

Diluyente: bitartarato de norepinefrina solução injetável deve ser diluída em 5% de dextrose ou 5% de dextrose e cloreto de sódio. Estes fluidos contendo dextrose são proteção contra perda significativa de potência devido à oxidação. A administração em solução salina isolada não é recomendada. O sangue total ou o plasma, se indicado para aumentar o volume sanguíneo, devem ser administrados separadamente (por exemplo, através da utilização de um tubo Y e recipientes individuais, se administrados simultaneamente).

Dosagem média: adicionar o conteúdo do frasco de (4 mg/4 mL) de bitartarato de norepinefrina solução injetável a 1.000 mL de uma solução contendo 5% de dextrose. Cada mL desta diluição contém 4 mcg da base de bitartarato de norepinefrina solução injetável. Administrar esta solução por infusão intravenosa. Insira um cateter intravenoso de plástico através de uma agulha de perfuração adequada bem avançada a nível central na veia e firmemente fixada com fita adesiva, evitando, se possível, uma técnica de ligação do cateter, uma vez que isto promove a estase. É essencial uma câmara de gotejamento intravenoso ou outro dispositivo de medição adequado para permitir uma estimativa precisa do fluxo em gotas por minuto. Depois de observar a resposta a uma dose inicial de 2 mL a 3 mL (de 8 mcg 12 mcg de base), por minuto, ajustar a taxa de fluxo para estabelecer e manter uma baixa pressão arterial normal (geralmente 80 mm Hg para 100 mm Hg de pressão sistólica), suficiente para manter a circulação para os órgãos vitais. Em pacientes previamente hipertensos, recomenda-se que a pressão arterial não seja aumentada mais de 40 mm Hg abaixo da pressão sistólica pré-existente. A dose média de manutenção varia entre 0,5 mL e 1 mL por minuto (de 2 mcg a 4 mcg de base).

Dose elevada: ocorre uma grande variação individual na dose necessária para atingir e manter uma pressão arterial adequada. Em todos os casos, a dose de bitartarato de norepinefrina solução injetável deve ser titulada de acordo com a resposta do paciente. Ocasionalmente, podem ser necessárias doses diárias muito maiores ou mesmo enormes (até 68 mg de base ou 17 frascos) se o paciente permanecer hipotenso, mas a depleção do volume do sangue oculto deve ser sempre deduzida e corrigida quando presente. A monitoração da pressão venosa central é geralmente útil para detectar e tratar esta situação.

Ingestão de líquidos: o grau de diluição depende das necessidades clínicas de volume de fluidos.

Se forem necessários grandes volumes de fluido (dextrose) a um fluxo que envolva uma dose excessiva do agente pressor por unidade de tempo, deve utilizar-se uma solução mais diluída do que 4 mcg por mL. Por outro lado, quando grandes volumes de fluido são clinicamente indesejáveis, pode ser necessária uma concentração superior a 4 mcg por mL.

Duração do tratamento: a infusão deve ser continuada até que se mantenha a pressão arterial e a perfusão tecidual adequadas sem terapia. As infusões de bitartarato de norepinefrina devem ser reduzidas gradualmente, evitando a suspensão abrupta. Em alguns dos casos notificados de colapso vascular devido a infarto agudo do miocárdio, o tratamento foi necessário durante um período de até seis dias.

Tratamento Adjuvante em Parada Cardíaca

As infusões de bitartarato de norepinefrina solução injetável são geralmente administradas por via intravenosa durante a ressuscitação cardíaca para restaurar e manter uma pressão arterial adequada após o batimento cardíaco e ventilação eficazes terem sido estabelecidos por outros meios. Pensa-se que a potente ação estimulante beta-adrenérgica de bitartarato de norepinefrina solução injetável aumenta a intensidade e a eficácia das contrações sistólicas.

Dosagem média: para manter a pressão arterial sistêmica durante o controle da parada cardíaca, bitartarato de norepinefrina solução injetável é utilizada da mesma forma que a descrita no **Restabelecimento da Pressão Arterial em Estado Hipotenso Agudo.**

As drogas para uso parentérico devem ser inspecionadas visualmente para detecção de partículas e descoloração antes da utilização, sempre que a solução e o recipiente o permitam.

Não utilize a solução se a sua cor for rosada ou mais escura do que ligeiramente amarelada ou se contiver um precipitado.

Evitar o contato com sais de ferro, alcalinos ou agentes oxidantes.

FORMA FARMACÊUTICA

Bitartarato de norepinefrina solução injetável USP contém o equivalente a 1 mg de base de bitartarato de norepinefrina por 1 mL (4 mg/4 mL).

Forma farmacêutica:

Frascos-ampola de dose única de 4 mg/4 mL em caixas de 10
NDC No. 67457-852-04

Conservar de 20° C a 25° C (68° F a 77° F); excursões autorizadas de 15° C a 30°C (59° F a 86°F). Proteger da luz.

Fabricado para:

Mylan Institutional LLC
Rockford, IL61103 E. U. A.

Fabricado por:

Mylan Laboratories Limited
Bangalore, Índia

1030149 MAIO DE 2018

Importado por:

Mylan Brasil Distribuidora de Medicamentos Ltda.
Avenida Talma Rodrigues Ribeiro, 147, Galpão 3, sala 12
Portal de Jacaraípe - Serra - ES - CEP: 29173795
CNPJ: 05.656.727/0001-45

www.mylan.com.br

SAC: 0800 020 0817

sac@mylan.com

O produto não foi avaliado pela Anvisa quanto aos critérios de qualidade, eficácia e segurança. O referido produto possui aprovação em agência reguladora sanitária estrangeira (FDA).

PRODUTO AUTORIZADO CONFORME A RDC 483/2021.

Bula de acordo com o país de origem, traduzida para o português

 **Mylan®**