



HYPONOR<sup>®</sup>

Hemitartarato de Norepinefrina

## APRESENTAÇÕES

Solução estéril e injetável. Embalagem com 50 ampolas com 4 mL ou cartucho com 10 ampolas com 4mL.

## VIA INTRAVENOSA USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada ampola com 4 mL contém:

Hemitartarato de norepinefrina..... 8,0 mg (equivalente a 4 mg de norepinefrina base).

Excipiente q.s.p.....4mL

Excipientes: cloreto de sódio, bissulfito de sódio, água para injeção.

---

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao controle da pressão sanguínea em certos estados hipotensivos agudos (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. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Hemitartarato de norepinefrina, quimicamente o (R)-2-amino-1 (3,4-dihidroxifenil) etanol hidrogen (2R, 3R)- hemitartarato monohidratado ( $C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$ ), tem peso molecular de 337,3. É um pó cristalino, branco ou quase branco, sem odor. Pouco solúvel em água, muito pouco solúvel em etanol a 96%, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter e prontamente solúvel em ácidos. 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<sub>1</sub>receptores**, localizados, predominantemente, nas pós-sinapses dos músculos lisos e glândulas, e que são envolvidos nas ações vasoconstritoras dos simpaticomiméticos.

**Alfa<sub>2</sub>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 vista com os agonistas alfa-adrenérgicos.

**Beta<sub>1</sub>receptores**, que estão envolvidos nos efeitos dos simpaticomiméticos sobre o coração.

**Beta<sub>2</sub>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 supra-renal, 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. Solução aplicada topicamente têm sido usadas para controlar o sangramento na hemorragia gastrointestinal superior e desordens similares.

### **3. CONTRA-INDICAÇÕES**

Hyponor® é contra-indicado em pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade a quaisquer componentes de sua formulação.

Hyponor® 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 Hyponor® para manutenção da pressão sanguínea, na ausência de volume sanguíneo adequado, pode acarretar severa vasoconstrição periférica visceral, diminuição da perfusão renal e de débito urinário, fluxo sanguíneo sistêmico insuficiente apesar de pressão sanguínea “normal”, hipóxia tissular e acidose láctica.

Hyponor® 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 essemotivo parecem sensibilizar o miocárdio à ação da epinefrina ou norepinefrina administrada intravenosamente. Portanto, o uso de Hyponor® durante anestesia com esses anestésicos é geralmente considerado contra-indicado em razão do risco de surgimento de taquicardia ventricular ou fibrilação.

Os mesmos tipos de arritmias cardíacas podem resultar do uso de Hyponor® em pacientes com hipóxia profunda ou hipercarbida.

### **4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Hemitartarato de norepinefrina contém em sua formulação metabissulfito 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 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 Hyponor®.

Cefaléia pode ser um sintoma de hipertensão devido a superdosagem.

Sempre que possível, as infusões de Hyponor® 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 tem indicado que a veia femoral é também uma via de administração aceitável. Uma técnica de catéter 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 administraram-se infusões de Hyponor® 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 Hyponor® 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 regridam.

***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 Hyponor®. É também desconhecido se o Hyponor® pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Logo, Hyponor® somente deve ser administrado a mulheres grávidas se absolutamente necessário.

*Amamentação:* É desconhecido se esta droga (hemitartrato de norepinefrina) 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 a lactantes.

**Uso pediátrico**

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

**Uso em idosos**

Hemitartrato 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.

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.**

**5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Hyponor® 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. O uso desses anestésicos juntamente com Hyponor® não deve ser realizado.

**6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar à temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C) e proteger da luz.

O prazo de validade do produto é de 24 meses à contar da data de sua fabricação impressa na embalagem, desde que sejam observados os cuidados de armazenamento.

**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.**

A solução deve ser límpida e incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**7. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Hyponor® 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. Hyponor® pode ser administrado antes ou

conjuntamente com a reposição do volume sanguíneo (neste último caso, administrar as soluções separadamente - em recipientes separados - e lançando mão de uma conexão em Y).

**Dose média:** Adicionar uma ampola de 4 mL de Hyponor® a 1000 mL de uma solução contendo 5% de glicose.

**Cada mL desta diluição conterá:** 8 mcg de hemitartrato de norepinefrina (equivalente a 4mcg 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 - 29<sup>th</sup> edition - pág. 1470 e Handbook on injectable drugs 11<sup>a</sup> edition).

**Obs.:** É primordial o controle do débito de perfusão, pois a sensibilidade ao produto varia consideravelmente de pessoa à pessoa. Administrar esta solução por infusão intravenosa. Inserir um catéter 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 mm Hg 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 mm Hg abaixo da pressão sistólica pré-existente. As doses médias de manutenção variam de 0,5 mL a 1 mL por minuto de (0,5 mg a 1 mg 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 grandes ou mesmo elevadas, 68 mg de norepinefrina base (17 ampolas por 24Hs), podem ser administradas desde que a pressão venosa central do paciente seja monitorada.

**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 requerido tratamento por até seis dias.

**Ingestão 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 pode ser utilizada.

#### **Tratamento adjuvante da parada cardíaca:**

Infusões de Hyponor® 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 restabelecidos. Admite-se também que o poder da ação estimuladora beta-adrenérgica de 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, Hyponor® 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. Hyponor® é uma solução incolor ou praticamente incolor (podendo-se aceitar até uma coloração levemente amarelada). Portanto, caso a cor da mesma seja diferente da especificada, ou contiver precipitado, não utilizar.

## **8. 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, cefaléia 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 Hyponor® 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 cefaléia 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 <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 9. SUPERDOSE

Superdosagem com Hyponor® pode resultar em cefaléia, 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 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 propanolol na ocorrência de arritmias.

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

---

## DIZERES LEGAIS

MS 103870030

Farmacêutico responsável: Dra. Sinara Portes Araújo Lopes

CRF MG 8993

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – M.G

C.G.C: 17.174.657/0001-78

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800-7045144

COD: 12090012-999 Versão B

