

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

L-Noradrenalina Braun 1 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de L-Noradrenalina Braun 1 mg/ml solução injetável contém 1 mg de bitartarato de noradrenalina.

Excipientes:

Cada ml de L-Noradrenalina Braun 1 mg/ml solução injetável contém 8,7 mg de cloreto de sódio, que corresponde a 3,42 mg de sódio e 0,05 mg de metabissulfito de sódio, que corresponde a 0,012 mg de sódio, ou seja, a quantidade total de sódio por ml é 3,43 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A noradrenalina está indicada como fármaco vasopressor no tratamento da hipotensão aguda, para restaurar a pressão arterial em certos estados como os que ocasionalmente ocorrem depois de:

- enfarte de miocárdio;
- by-pass cardiopulmonar;
- choque anafilático;
- pós-operatório;
- durante anestesia espinal.

É ainda utilizada com sucesso no tratamento do colapso circulatório, na insuficiência circulatória periférica e nos choques hemorrágico e cardiogénico.

Desde 1987, o seu papel no tratamento do choque séptico conheceu alterações profundas, em especial no que concerne à dose a administrar. Deste modo, pode afirmar-se que, de um modo geral, o esquema terapêutico de um choque séptico segue os passos seguintes:

Tratamento da causa;

Reposição do volume plasmático;
Dopamina, 7-20 µg/kg/min.

AUSÊNCIA DE RESPOSTA

Dobutamina, falência cardíaca;
Noradrenalina em doses elevadas, 0,5 - 1 µg/kg/min;
Dopamina em baixa dosagem, 2 - 3 µg/kg/min.

4.2 Posologia e modo de administração

Antes da administração deve-se diluir a noradrenalina injetável com glucose a 5% em cloreto de sódio 0,9 % (solução para perfusão), porque a glucose nestes líquidos protege contra a perda significativa da potência da noradrenalina devida à oxidação. Para preparar uma solução contendo 4 µg (0,004 mg) de noradrenalina por ml, diluir 4 mg de noradrenalina em 1 litro de dextrose a 5%.

ADULTOS

a) Inicial: perfusão intravenosa, administrada a uma velocidade de 8 a 12 µg (de 0,008 a 0,012 mg) (base) por minuto, ajustando a velocidade de administração para estabelecer e manter pressão arterial desejada.

b) Manutenção: perfusão intravenosa, administrada a uma velocidade de 2 a 4 µg (de 0,002 a 0,004 mg) (base) por minuto, ajustando a dosagem de acordo com a resposta do doente.

NOTA: podem ser necessários até 68 mg de noradrenalina (base) se o doente permanece hipotenso; no entanto, deve-se sempre suspeitar de uma depleção oculta do volume sanguíneo e deve-se corrigir caso exista.

DOSES PEDIÁTRICAS USUAIS

Hipotensão aguda: perfusão intravenosa, inicialmente administrada a uma velocidade de 2 µg (0,002 mg) (base) por minuto ou 2 µg/m² de superfície corporal por minuto, ajustando a velocidade de administração para estabelecer e manter a pressão arterial desejada.

Hipotensão grave, em paragem cardíaca: perfusão intravenosa administrada inicialmente a uma velocidade de 0,1 µg (0,0001 mg) (base) por kg de peso corporal por minuto, ajustando a velocidade de administração para estabelecer e manter a pressão arterial desejada.

4.3 Contraindicações

L-Noradrenalina está contraindicada no caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1..

O tratamento com noradrenalina está contraindicado nos doentes com insuficiência coronária, hipertensão, hipertiroidismo e arteriosclerose grave.

Os doentes que não toleram outros simpaticomiméticos podem também ser intolerantes à noradrenalina.

Os doentes que não toleram os sulfitos podem também não tolerar a noradrenalina injetável que contém, na sua composição, metabissulfito de sódio como conservante.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A noradrenalina não é um substituto do plasma pelo que deve ser corrigida a depleção do volume sanguíneo antes de iniciar a terapêutica com noradrenalina.

Se está indicada a administração de sangue ou plasma para aumentar o volume sanguíneo, a administração simultânea de noradrenalina poderá ser efetuada desde que administrada separadamente (por exemplo, usar um tubo em Y e administrar os frascos individuais de forma simultânea).

A noradrenalina só se administra por via intravenosa. Não se recomenda a administração por via subcutânea ou intramuscular devido ao potente efeito vasoconstritor da noradrenalina.

Para reduzir o risco de necrose devido à vasoconstrição prolongada, a noradrenalina deve administrar-se mediante perfusão intravenosa na veia antecubital do braço, embora também se possa utilizar a veia femoral.

Preferencialmente, deve ser utilizada perfusão através de cateterismo de veias centrais.

Deve evitar-se a técnica do catéter com ligadura, se possível porque a obstrução do fluxo sanguíneo em redor do tubo pode produzir estase e aumento da concentração local de noradrenalina.

Deve-se utilizar um sistema de gotejo controlado para conseguir uma estimulação precisa da velocidade de fluxo em gotas/minuto.

A dose a administrar deve ser titulada, de preferência com recurso a dispositivos eletrónico (seringas ou bombas perfusoras).

Deve-se ter precaução para evitar o extravasamento da noradrenalina nos tecidos porque a ação vasoconstritora da noradrenalina pode produzir necrose local.

No tratamento de doentes com hipotensão grave depois de enfarte de miocárdio, pode-se prevenir a trombose na veia de perfusão, as reações perivenosas e a necrose, adicionando

10 mg de heparina a cada 500 ml de líquido de perfusão (glucose a 5%) que contem noradrenalina.

Não se deve utilizar a noradrenalina durante períodos prolongados de tempo, porque pode produzir isquemia de órgãos vitais e pode originar a depleção do volume plasmático, ocasionando hipotensão depois da suspensão.

Além disso, o uso prolongado ou de grandes doses de noradrenalina pode diminuir o trabalho cardíaco, o que pode resultar especialmente prejudicial para os idosos ou aqueles que previamente padeçam de uma circulação cerebral ou coronária reduzida.

Se é necessária uma terapêutica prolongada, a alteração local da cor da pele (palidez) deverá levar à mudança do local de perfusão.

Não se deve continuar a perfusão de noradrenalina logo que se consiga manter uma pressão arterial e perfusão tecidual adequadas, sem terapêutica. Não se deve interromper a administração, mas sim reduzir gradualmente com o objetivo de evitar uma queda brusca e grave da pressão arterial.

O doente deve ser monitorizado de forma rigorosa com recurso à avaliação da pressão arterial continuamente (de preferência de forma invasiva), da pressão venosa central, e em situação mais complexas, recorrendo a métodos mais eficazes para avaliar as pressões endovitárias cardíacas (Ex: cateterismo de coração direito) e avaliação do débito cardíaco.

Este medicamento contém cloreto de sódio e metabissulfito de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os antidepressivos tricíclicos e os anti-hipertensivos provocam uma hipersensibilidade à noradrenalina com aumento marcado da ação vasopressora.

Fármacos bloqueadores alfa e beta

Embora nos animais a resposta à noradrenalina seja eliminada por uma pré-administração de um agente bloqueador alfa adrenérgico (como a fentolamina, por exemplo), tal caso não se verifica nos humanos. Com efeito, a adição de 5-10 mg de fentolamina a cada litro de solução de perfusão contendo noradrenalina poderá prevenir a necrose tecidual, no caso de se dar extravasão, mas o efeito vasopressor da catecolamina não se altera.

Em relação aos bloqueadores beta, o propranolol pode ser utilizado para tratar arritmias cardíacas que ocorrem por administração da noradrenalina. Deve ainda considerar-se uma potenciação do efeito hipertensor da noradrenalina nos doentes submetidos à terapêutica com bloqueadores beta, dado estarem inibidos os mecanismos de dilatação arteriolar beta dependentes.

Anestésicos gerais

A administração de noradrenalina a doentes submetidos a anestesia geral com ciclopropano ou hidrocarbonetos halogenados, aumenta a irritabilidade cardíaca e pode culminar em arritmia. No caso de esta ocorrer, deve administrar-se um bloqueador beta, como o propanolol. Deve ainda ter-se em consideração o facto de os digitálicos aumentarem a sensibilidade do miocárdio à ação da noradrenalina.

De um modo geral, sempre que é necessário administrar um fármaco vasopressor a um doente submetido a anestesia geral com os compostos acima mencionados, deve optar-se por um que tenha um efeito estimulante cardíaco mínimo, como é o caso da metoxamina ou da fenilefrina.

Outros fármacos

O sulfato de atropina contraria a bradicardia de reflexo induzida pela noradrenalina e potencia o efeito vasopressor desta.

Os antidepressivos tricíclicos (ex: imipramina), alguns anti-histamínicos (em especial a difenidramina, a tripelenamina, e a dexclorfeniramina), a ergotamina, a guanetidina ou a metildopa poderão potenciar os efeitos vasopressores da noradrenalina, de que resulta uma hipertensão longa e grave. Deste modo, a noradrenalina deverá ser dada com especial cuidado a doentes submetidos a terapêutica com estes fármacos.

A administração de furosemida ou outros diuréticos pode diminuir a resposta arteriolar aos fármacos vasopressores como a noradrenalina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A noradrenalina atravessa facilmente a placenta. Pode determinar vasoconstrição dos vasos sanguíneos do útero e reduzir o fluxo sanguíneo uterino, produzindo desta forma anóxia ou hipóxia fetal.

Durante a lactação não foram observados problemas nos seres humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis da noradrenalina são similares aos da adrenalina, mas geralmente são menos acentuados e frequentes, agregando-se a estes, as manifestações locais.

A - ACIDENTES LOCAIS:

Vasoconstrição local com aparecimento de necrose tecidual (gangrena) e escaras no local da injeção intravenosa, pelo extravasamento da solução de noradrenalina. No caso

de extravasão, deve infiltrar-se a zona com uma solução de procaína a 2% bem como 5 mg de fentolamina “in locu” (agente bloqueador alfa-adrenérgico).

B - REAÇÕES ADVERSAS SISTÉMICAS

B.1 - ALTERAÇÕES NERVOSAS:

Ansiedade, cefaleia e dificuldade respiratória.

B.2 - MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES:

Em doses altas, hipertensão arterial manifesta, cefaleias violentas, fortes palpitações, palidez intensa e vômitos, pelo que a sua administração deve ser estritamente vigiada.

A noradrenalina pode produzir vasoconstrição periférica e visceral grave, reduzir o fluxo sanguíneo aos órgãos vitais, diminuir o volume de urina e a perfusão renal, hipóxia tecidual e acidose metabólica, especialmente em doentes hipovolémicos.

O uso prolongado de noradrenalina pode dar lugar à depleção do volume plasmático, o que pode produzir uma potenciação do estado de choque ou recidiva da hipotensão quando se suspende a administração da noradrenalina.

Além disso, o uso prolongado ou doses elevadas de noradrenalina podem diminuir o trabalho cardíaco, já que se pode reduzir o retorno venoso ao coração devido ao aumento da resistência vascular periférica. Isto pode ser especialmente prejudicial para os idosos ou para aqueles doentes com circulação previamente escassa a nível cerebral ou coronário.

A presença de metabissulfito pode raramente causar reações de hipersensibilidade e broncospasmo.

Frequência desconhecida: Cardiomiopatia de stress

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

No caso de sobredosagem podem surgir os seguintes sintomas: convulsões, cefaleias intensas e contínuas, hipertensão grave, vômitos e ruídos cardíacos lentos.

O tratamento recomendado para o tratamento da intoxicação pela noradrenalina inclui:

- suspensão gradual da administração;
- reposição adequada de líquidos e eletrólitos;
- para os efeitos hipertensivos, administração intravenosa dum bloqueador alfa-adrenérgico (5 a 10 mg de fentolamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.3 – Aparelho cardiovascular. Simpaticomiméticos
Código ATC: C01CA03

A noradrenalina é uma catecolamina que produz efeitos similares aos produzidos por estimulação das fibras pós-ganglionares simpáticas. As suas ações farmacológicas relacionadas com o seu emprego terapêutico estão quase exclusivamente limitadas aos efeitos exercidos sobre o sistema cardiovascular.

Destaque-se a sua ação vasoconstritora (efeito sobre os recetores α), não só a nível cutâneo como também do músculo esquelético. Tal facto aumenta o fluxo sanguíneo das artérias coronárias e a pressão arterial, tanto sistólica como diastólica (efeito vasopressor), principalmente devido ao aumento da resistência vascular periférica.

A sua ação estimulante cardíaca, devida ao efeito sobre os recetores β , aumenta a força de contração, a excitabilidade e a contractilidade do coração. No entanto a frequência cardíaca não aumenta, uma vez que se produz uma bradicardia como resposta à elevação da pressão arterial. As necessidades do coração aumentam, sem que contudo isso se verifique com a eficiência cardíaca (relação entre o trabalho e o consumo de oxigénio).

Aumenta também o volume sistólico, ainda que não aumente o caudal, dada a bradicardia reflexa. O fluxo sanguíneo diminui em todas as zonas, exceto no coração e no cérebro. Pode reduzir-se o volume de plasma circulante, especialmente com a administração prolongada, como resultado da perda de líquidos para o espaço extracelular provocada pela vasoconstrição pós-capilar.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

A noradrenalina é escassamente absorvida após injeção subcutânea. Se administrada por via oral, toda a catecolamina é destruída no trato gastrointestinal. A via de eleição é, a intravenosa.

Distribuição:

Distribui-se sobretudo pelo sistema nervoso simpático. Atravessa a placenta mas não a barreira hematoencefálica.

Biotransformação:

A noradrenalina é metabolizada no fígado e noutros tecidos através de uma cadeia de reações enzimáticas em que participam as catecol-orto-metiltransferases (COMT) e as mono-amino-oxidases (MAO). Os metabolitos resultantes destas reações são inativos. A ação farmacológica da noradrenalina termina essencialmente na captação e metabolização pelas terminações nervosas simpáticas.

Início da ação (administração intravenosa): rápida

Duração de ação (administração intravenosa): de 1 a 2 minutos após interrupção da perfusão.

Eliminação:

A eliminação faz-se por via renal. Os metabolitos da noradrenalina são excretados na urina principalmente na forma sulfoconjugada, e, em menor quantidade, na forma glucoroconjugada. Apenas uma quantidade muito pequena de noradrenalina é excretada de forma inalterada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os diversos dados toxicológicos, farmacológicos e farmacocinéticos da noradrenalina permitem concluir que a solução de L-Noradrenalina Braun (noradrenalina bitartarato doseada a 1 mg/ml), se utilizada nas situações descritas e nas doses recomendadas, constitui um agente vasopressor adequado, revelando-se de grande interesse nos casos de hipotensão aguda.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio, metabissulfito de sódio, ácido clorídrico (para ajuste de pH) e água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

A noradrenalina é incompatível com os sais de ferro, álcalis, e agentes oxidantes.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não necessita de condições especiais de conservação.
Manter os frascos e as ampolas dentro da embalagem exterior.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem com 10 ampolas de vidro tipo I incolor de 1 ml
Embalagem com 10 ampolas de vidro tipo I incolor de 4 ml
Embalagem com 100 ampolas de vidro tipo I incolor de 4 ml
Embalagem com 10 ampolas de vidro tipo I incolor de 5 ml
Embalagem com 10 ampolas de vidro tipo I incolor de 10 ml
Embalagem com 100 ampolas de vidro tipo I incolor de 1 ml
Embalagem com 10 ampolas de vidro tipo I incolor de 10 ml

Embalagem com 1 frascos para injetáveis de vidro tipo I incolor de 50 ml
Embalagem com 20 frascos para injetáveis de vidro tipo I incolor de 50 ml
Embalagem com 25 frascos para injetáveis de vidro tipo I incolor de 50 ml
Embalagem com 50 frascos para injetáveis de vidro tipo I incolor de 50 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Rejeitar a solução caso esta se apresente turva ou com sedimento.
Utilizar um sistema de gotejo controlado para conseguir uma velocidade de fluxo precisa.
A perfusão deve realizar-se em veias das extremidades superiores.

Deve evitar-se a técnica do catéter com ligadura, se isto for possível, visto que a obstrução do vaso sanguíneo em redor do catéter pode produzir estase e aumento da concentração local de noradrenalina.

A solução remanescente não deverá ser reutilizada.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

B|Braun Medical, Lda.
Est. Consiglieri Pedroso, 80
Queluz de Baixo
2730-053 Barcarena
Portugal
Tel.: 214 368 200
Fax: 21 436 82 87

8. NÚMERO (S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3810488 – 1 ml de solução injetável, 1mg/ml, 10 ampolas de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 2336980 – 1 ml de solução injetável, 1mg/ml, 100 ampolas de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 3810587 – 4 ml de solução injetável, 1mg/ml, 10 ampolas de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 3117686 – 4 ml de solução injetável, 1mg/ml, 100 ampolas de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 3810686 – 5 ml de solução injetável, 1mg/ml, 10 ampolas de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 3117785 – 5 ml de solução injetável, 1mg/ml, 100 ampolas de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 3810785 – 10 ml de solução injetável, 1mg/ml, 10 ampolas de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 3117884 – 10 ml de solução injetável, 1mg/ml, 100 ampolas de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 5200332 – 50 ml de solução injetável, 1mg/ml, 1frasco para injetáveis de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 5200340 – 50 ml de solução injetável, 1mg/ml, 20 frascos para injetáveis de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 5200357 – 50 ml de solução injetável, 1mg/ml, 25 frascos para injetáveis de vidro tipo I incolor

Nº de registo: 5200365 – 50 ml de solução injetável, 1mg/ml, 50 frascos para injetáveis de vidro tipo I incolor

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08 de fevereiro de 1995

Data da última renovação: 08 de fevereiro de 2005