

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

EFEDRINA LABESFAL 50 mg/1 ml solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injectável contém 50 mg de sulfato de efedrina.

Lista completa de excipientes: ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A Efedrina injectável está indicada:

- no tratamento ou prevenção da hipotensão arterial associada a anestesia espinal e geral;
- para produzir estimulação cardíaca e vasoconstrição como terapêutica adjuvante nos distúrbios hemodinâmicos do choque que persista após o tratamento com reposição de fluidos;
- como broncodilatador no tratamento sintomático de asma brônquica moderada e do broncospasmo, que pode ocorrer em associação com bronquite crónica, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas.

4.2 Posologia e modo de administração

Sulfato de Efedrina solução injectável pode ser administrado por via Intravenosa, Intramuscular e Subcutânea. Pacientes em estado de choque podem necessitar de administração IV de modo a assegurar a absorção do fármaco.

Tratamento dos estados hipotensivos:

No tratamento das crises hipotensivas secundárias à anestesia espinal, epidural ou geral recomenda-se a administração de 3 a 6mg (injecção intravenosa lenta) ou, no máximo, até 9mg, repetidas cada 3 a 4 minutos de acordo com a situação. A dose total máxima é de 30mg.

Prevenção dos estados hipotensivos:

Para a prevenção dos estados hipotensivos secundários à anestesia durante o parto o sulfato de efedrina deve ser administrado numa injecção de 30mg por via intramuscular. Quando o estado hipotensivo está instalado aconselha-se a utilização de medidas não

farmacológicas. No caso de não reverterem o estado hipotensivo, procede-se à administração de sulfato de efedrina – 0,2mg/kg por via IV em aumentos de 3 mg. Se, mesmo assim a pressão sanguínea não subir, deve-se administrar 30mg por via IM. As doses aconselhadas são de 3mg/ml (adultos de 3 a 6mg) em injecção intravenosa lenta repetidas cada 3 a 4 minutos. A dose total máxima é de 30mg.

Na prevenção das crises hipotensivas secundárias à anestesia espinal ou geral a dose usual no adulto é de 25 a 50 mg (intervalo de 10 a 50 mg) injectados por via subcutânea ou intramuscular.

Tratamento dos distúrbios hemodinâmicos do choque:

Quando utilizado como agente vasopressor, o sulfato de efedrina deve ser administrado na menor dose eficaz e durante o menor período de tempo possível. A dose usual para os adultos é de 25 a 50mg por via subcutânea ou IM. Se necessário, pode ser administrada uma segunda dose por via IM (50mg) ou IV (25mg). Quando da injecção IV directa a administração deve ser feita lentamente. A dose diária por via parentérica não deve exceder 150mg.

As crianças podem receber diariamente 2 a 3 mg/kg ou 67-100mg/m² por via subcutânea, IM ou IV divididas em 4 a 6 doses. Durante a terapêutica com um agente vasoconstritor a pressão sanguínea deve ser elevada a níveis ligeiramente inferiores aos normais.

Tratamento sintomático de asma brônquica moderada e do broncospasmo:

No alívio do broncospasmo agudo deve ser administrada parenteralmente a menor dose efectiva (usualmente 12,5 – 25 mg). Dosagens adicionais devem ser determinadas em função da resposta do paciente.

As doses terapêuticas para os adultos são de 15 a 60mg 3 a 4 vezes ao dia como broncodilatador.

4.3 Contra-indicações

A efedrina está contra-indicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida a aminas simpaticomiméticas e em pacientes com doença cardiovascular, hipertensão arterial, hipertireoidismo, feocromocitoma e glaucoma de ângulo fechado. A efedrina não deve ser administrada a pacientes tratados com inibidores da monoaminoxidase (ou que tenham terminado a terapêutica há menos de 14 dias). Deve ser administrada com precaução em pacientes com hiperтроfia prostática ou com insuficiência renal.

Não deve ser utilizado em pacientes anestesiados com agentes como o ciclopropano ou halotano já que estes agentes podem sensibilizar o coração para a acção arrítmica dos fármacos simpaticomiméticos.

Não deve ser usada habitualmente nos casos onde os fármacos vasopressores estão contra-indicados, por exemplo na tirotoxicose, diabetes, em obstetrícia quando a pressão sanguínea materna excede os 130/80 mm Hg.

A efedrina não deve ser utilizado como agente tocolítico em doentes com cardiopatia isquémica pré-existente ou em doentes com factores de risco significativos para cardiopatia isquémica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização de efedrina como vasopressor não substitui o uso de sangue, plasma, fluidos, e/ou electrólitos. A deplecção do volume sanguíneo deve ser corrigida tanto quanto possível antes de ser instituída a terapêutica com efedrina. O fármaco pode ser usado numa emergência como adjuvante da reposição do volume de fluidos ou como medida temporária de suporte para manter a perfusão arterial coronária e cerebral até que a terapêutica de reposição de volume possa ser completada, mas o sulfato de efedrina não pode ser usado como monoterapia em pacientes hipovolémicos. Uma reposição adicional de volume pode ser necessária durante ou após administração do fármaco, especialmente se ocorre hipotensão. A monitorização da pressão venosa central ou pressão do enchimento ventricular esquerdo podem ser úteis na detecção e tratamento da hipovolémia. Adicionalmente a monitorização da pressão venosa central ou pressão diastólica arterial pulmonar, é necessária para evitar a sobrecarga do sistema cardiovascular e precipitar insuficiência cardíaca congestiva. Hipoxia, hipercapnia e acidose que podem reduzir a eficácia e/ou aumentar a incidência de efeitos adversos da efedrina, devem ser identificados e corrigidos antes ou em conjunto com a administração do fármaco.

A Efedrina pode diminuir o volume de plasma circulante o que pode resultar na perpetuação do estado de choque ou a recorrência da hipotensão quando o fármaco é descontinuado. Pode ainda causar hipertensão que pode resultar em hemorragia intracraniana. Reacções adversas à efedrina são particularmente susceptíveis de ocorrer em pacientes hipertensos ou com hipertiroidismo e o fármaco deve ser administrado com precaução, a estes pacientes. Deve ser administrado com precaução a homens idosos (especialmente com hiperтроfia prostática), diabéticos e pacientes com doença cardiovascular (incluindo insuficiência coronária, angina de peito, arritmias cardíacas e doenças cardíacas orgânicas).

A efedrina pode causar distúrbios do SNC que podem ser prevenidos ou ultrapassados pela administração de um sedativo ou tranquilizante.

Efeitos cardiovasculares podem ser observados com o uso de fármacos simpaticomiméticos, tais como a efedrina. Há alguma evidência, através dos dados pós-comercialização e da literatura, de ocorrência de isquémia do miocárdio associada aos Agonistas Beta.

Tocólise

A efedrina deve ser utilizada com precaução na tocólise, devendo ser considerada a avaliação da função cardiorespiratória, incluindo monitorização através do ECG. O tratamento deve ser descontinuado se aparecerem sinais de isquémia do miocárdio (tais como, dor torácica précordial ou alterações no ECG).

A efedrina não deve ser utilizada como agente tocolítico em doentes com factores de risco significativos ou cardiopatia isquémica pré-existente (ver secção 4.3).

Indicações Respiratórias

Doentes que sofram de doença cardíaca grave (i.e. cardiopatia isquémica, arritmia ou insuficiência cardíaca grave) e que estejam em tratamento com efedrina, devem ser advertidos a procurar assistência médica, em caso de dor torácica ou outros sintomas de agravamento da doença coronária.

Deve ser dada uma especial atenção para o aparecimento de sintomas como a dispneia ou dor torácica, uma vez que as mesmas podem ter origem tanto respiratória como cardíaca.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Agentes simpaticomiméticos:

O Sulfato de efedrina não deve ser administrado concomitantemente com outros agentes simpaticomiméticos devido à possibilidade de ocorrerem efeitos aditivos e toxicidade aumentada. Ex: metilfenidato, doxapram e mazindol.

Antagonistas α- e β- adrenérgicos:

A administração de um fármaco bloqueador α-adrenérgico reduz a resposta vasopressora do sulfato de efedrina. A fentolamina pode, por isso, causar vasodilatação. Contudo, devido ao efeito estimulante cardíaco do sulfato de efedrina, pode ser conseguida uma resposta pressora se forem administradas doses suficientes. A administração de bloqueadores β-adrenérgicos como o propranolol podem bloquear os efeitos cardíacos e broncodilatadores do sulfato de efedrina.

Anestésicos:

A administração de sulfato de efedrina a pacientes que receberam anestésicos gerais como o ciclopropano ou hidrocarbonetos halogenados, que aumentam a irritabilidade cardíaca, pode resultar em arritmias.

Inibidores da monoaminoxidase (MAO):

Ao aumentar a quantidade de norepinefrina no tecido nervoso adrenérgico, os inibidores da monoaminoxidase (MAO) potenciam os efeitos pressores de fármacos simpaticomiméticos que actuam indirectamente como o sulfato de efedrina. Este fármaco deve ser usado com precaução devendo ser preferencialmente evitado em pacientes a receber inibidores da MAO incluindo a furazolidona.

Bloqueadores dos neurónios adrenérgicos: O sulfato de efedrina pode antagonizar o bloqueio neuronal produzido pela guanetidina, resultando em perda da eficácia anti-hipertensiva. Pacientes a receber guanetidina devem ser cuidadosamente monitorizados se for dado sulfato de efedrina concomitantemente e se necessário a dosagem de guanetidina deve ser aumentada ou adicionado outro fármaco anti-hipertensivo ao regime de tratamento.

Reserpina: o efeito vasopressor da efedrina é reduzido ou anulado pela reserpina.

Bloqueadores ganglionares: a efedrina diminui o efeito hipotensor do trimetafano e mecamilamina e estes podem, por outro lado, diminuir o efeito vasopressor da efedrina.

Antiácidos e acidificantes e alcalinizantes urinários: A alcalinização da urina (a pH aprox. 8) com bicarbonato de sódio provoca retenção da efedrina (diminuição da excreção) levando ao desenvolvimento de toxicidade – tremores, ansiedade, insónias, taquicardia. Pelo contrário, a acidificação da urina, com cloreto de amónio, por ex., provoca um aumento da excreção.

Psicodepressores e antipsicóticos: (Haloperidol, Clorpromazina, Flufenazina) antagonismo da acção vasopressora.

Outros fármacos:

O sulfato de atropina bloqueia a bradicardia reflexa e acentua a resposta pressora do sulfato de efedrina.

A administração concomitante de um derivado da teofilina como a aminofilina, com o sulfato de efedrina, produz uma maior incidência de efeitos adversos que os provocados pelos fármacos usados separadamente.

Glicosídeos cardíacos podem sensibilizar o miocárdio para os efeitos de fármacos simpaticomiméticos; o sulfato de efedrina deve ser usado com cautela em pacientes a receber estes fármacos.

A administração da furosemida ou outros diuréticos pode diminuir a resposta arterial a fármacos pressores como o sulfato de efedrina.

A clonidina oral administrada como pré-medicação aumenta a resposta vasopressora à efedrina administrada por via I.V. durante a anestesia espinal.

A metildopa pode diminuir os efeitos da efedrina e esta diminuir os efeitos hipotensores da metildopa.

Propoxifeno: a efedrina não deve ser utilizada na intoxicação por propoxifeno porque pode induzir, teoricamente, o início das convulsões induzidas por este.

4.6 Gravidez e aleitamento

A efedrina passa para o leite materno. Foi referida irritabilidade e perturbação do sono das crianças a serem amamentadas por mães tratadas com efedrina.

Sulfato de efedrina só deve ser usado durante a gravidez se for claramente necessário. Existem relatos de taquicardia do feto quando a efedrina é administrada por via parentérica às mães parturientes.

Não foram realizados estudos em animais para avaliação do potencial teratogénico da efedrina (ver ponto 5.3.).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Recomenda-se precaução na condução e utilização de máquinas, dado os efeitos indesejáveis descritos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sintomas gerais: Palidez, febre ou sensação de calor, secura do nariz, boca e garganta.

Sistema Cardiovascular: angina de peito, palpitações, extrassístoles, bradicardia, taquicardia, hipertensão, hipotensão. Arritmias incluindo fibrilação ventricular podem ocorrer, especialmente em doentes com doença cardíaca orgânica ou aqueles a receber outros fármacos que sensibilizam o coração para arritmias.

Frequência desconhecida: Isquémia do Miocárdio (ver secção 4.4)*

* notificações espontâneas pós-comercialização com uma frequência desconhecida

Sistema digestivo: náuseas, vômitos, dor epigástrica moderada.

Sistema nervoso: nervosismo, cefaleias transitórias, ansiedade, inquietação, apreensão, tensão, insónia, alterações mentais e de humor, medo, irritabilidade, tremores, astenia, anorexia. Doses elevadas podem causar tonturas, vertigens, confusão delírio, euforia.

Terapêutica a longo prazo em doses elevadas pode conduzir a psicose caracterizada por paranóia, alucinações, depressão e pensamentos bizarros.

Sistema Genito-urinário: dificuldade ou dor ao urinar, retenção urinária aguda (especialmente na presença de hipertrofia prostática).

Sistema Respiratório: dificuldade respiratória, dispneia.

Pele e Anexos: Rubor facial, suores.

4.9 Sobredosagem

A dose letal provável no homem é de cerca de 50 mg/kg. Quando administrada em doses elevadas pode causar tremores e mesmo convulsões, sendo esta última a principal manifestação da sobredosagem com efedrina. Podem também ocorrer: náuseas, vômitos, cianose, irritabilidade, ansiedade, febre, comportamento suicida, taquicardia, midríase, visão turva, espasmos musculares, edema pulmonar, coma e paragem respiratória. Pode desenvolver-se hipertensão arterial de início, seguida de hipotensão acompanhada de anúria.

Injecções repetidas de sulfato de efedrina (depois da deplecção de norepinefrina das terminações nervosas, com a perda do efeito vasopressor) podem resultar em hipotensão mais acentuada que a que existia anteriormente ao uso de sulfato de efedrina. Na ausência da deplecção de norepinefrina uma dose parentérica excessiva produz taquicardia, um aumento exagerado na pressão sanguínea e possível hemorragia cerebrovascular, e efeitos adicionais no sistema nervoso central. Como consequência de efeitos adversos na pressão sanguínea, o fármaco deve ser suspenso e instituída uma medida correctiva apropriada.

Após uma sobredosagem com efedrina a maioria dos pacientes requer apenas observação durante um período de 4 a 8 horas. A intervenção farmacológica é necessária apenas nos casos de pacientes com sintomas severos – arritmias cardíacas, crises hipertensivas, convulsões e hipertermia.

As medidas de primeiros socorros e o manuseamento das intoxicações incluem medidas de suporte e tratamento sintomático – pode ser necessária a administração de propranolol nos pacientes com hipertensão arterial severa.

O tratamento recomendado nos casos de sobredosagem consiste no seguinte:

- proteger as vias respiratórias do paciente e ventilação assistida;
- monitorizar e manter dentro dos limites aceitáveis os sinais vitais, a gasometria e os electrólitos;
- monitorizar continuamente com ECG;
- na taquicardia supraventricular ou ventricular, administrar um bloqueador adrenérgico beta tal como o propranolol por via IV lenta. Nos casos de pacientes asmáticos pode ser mais apropriado um bloqueador adrenérgico beta cardiosseletivo (acebutolol, atenolol, metoprolol);
- na hipertensão arterial marcada administrar por infusão nitroprussiato de sódio ou fentolamina;
- na hipotensão arterial administrar fluidos por via IV ou vasopressores inotrópicos tal como a norepinefrina;

- nas convulsões, administrar diazepam. Nas convulsões refractárias, pode ser necessário induzir a anestesia com tiopental e usar um agente bloqueador neuromuscular;
- hipertermia: pode ser necessária a administração por via IV de 1mg de dexametasona por kg de peso corporal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.1 – Aparelho Respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Agonistas adrenérgicos beta.

Código ATC: R03CA02

A efedrina é um agonista dos receptores adrenérgicos alfa e beta. Os efeitos adrenérgicos beta resultam da estimulação da produção do AMPc por activação da enzima adenilciclase, os efeitos adrenérgicos alfa resultam da sua inibição. Além desta acção directa a efedrina também tem um efeito indirecto na libertação de noradrenalina dos seus reservatórios. Se a efedrina for administrada por um período longo ou se forem administradas doses repetidas, as reservas de noradrenalina sofrem depleção nos terminais simpáticos com taquifiliaxia nos efeitos cardíaco e vasopressor. A nível pulmonar, o principal efeito de doses terapêuticas da efedrina é o relaxamento do músculo liso dos brônquios, consequente à estimulação dos receptores adrenérgicos beta-2, sem depleção das reservas de noradrenalina.

No coração, a efedrina em doses únicas estimula os receptores adrenérgicos beta-1, produzindo um efeito inotrópico positivo. Este efeito contribui (e pode ser uma das principais causas) para a acção vasopressora da efedrina. Contudo, em experiências animais a administração repetida de efedrina produziu um efeito inotrópico negativo. Embora o fármaco também produza um efeito crontrópico positivo através da estimulação do nódulo sino-auricular, este efeito pode ser suplantado pelo aumento da actividade vagal, reflexo do aumento da pressão sanguínea. O débito cardíaco pode aumentar, especialmente após administração IV mas pode diminuir de seguida como resultado da bradicardia reflexa.

A efedrina pode produzir quer vasodilatação, através da estimulação dos receptores adrenérgicos beta-2, quer vasoconstrição através da estimulação dos receptores adrenérgicos alfa. O fármaco contrai as arteríolas na pele, nas membranas mucosas e nas vísceras mas dilata as arteríolas no músculo esquelético. O fármaco pode causar quer constrição quer dilatação das veias pulmonares e cerebrais, bem como aumento ou diminuição da resistência vascular periférica. As condições que levam a cada uma das situações ainda não foram claramente esclarecidas. A efedrina aumenta as pressões sistólica e diastólica. Os efeitos vasopressores da efedrina administrada por via IV iniciam-se mais tarde mas são mais prolongados do que os atingidos com a noradrenalina ou adrenalina.

A constrição das veias renais, provocada pela efedrina administrada por via parentérica diminui o fluxo sanguíneo renal.

A efedrina aumenta a resistência vascular periférica, o ritmo e o débito cardíacos. Como resultado, a efedrina aumenta a pressão sanguínea. A estimulação dos receptores

adrenérgicos alfa do músculo liso das vias urinárias e da bexiga pode aumentar a resistência ao débito urinário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A efedrina é rápida e completamente absorvida após administração subcutânea ou IM. A duração da acção vasoconstritora e da resposta cardíaca é de cerca de 1 hora após administração IV, IM ou subcutânea.

A efedrina atravessa a placenta e é distribuída no leite.

Uma reduzida percentagem de efedrina é metabolizada no fígado por desaminação oxidativa, desmetilação, hidroxilação aromática e conjugação. Os metabolitos identificados: p-hidroxiefedrina, p-hidroxinorefedrina, norefedrina, e conjugados desses compostos.

A efedrina e os seus metabolitos são excretados na urina, sendo a maior parte do fármaco excretado na foram inalterada. A taxa de excreção urinária dependente do pH urinário sendo aumentada com a acidificação da urina.

A semi-vida de eliminação é de cerca de 3 horas quando a urina é acidificada a pH 5 e cerca de 6 horas quando o pH é 6,3.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O sulfato de efedrina não foi mutagénico nem induziu aberrações cromossómicas num conjunto de testes in vitro.

Nos estudos efectuados em ratos e ratinhos, com duração de 2 anos, não houve evidência de carcinogenicidade.

Não são conhecidos estudos de toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Água para preparações injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

Sulfato de efedrina em solução 50 mg/L tem uma compatibilidade condicionada com hidrocortisona succinato de sódio 250 mg/L. A combinação é compatível com a maioria das soluções para infusão intravenosa normalmente disponíveis, no entanto verificou-se precipitação ocasional quando são usadas soluções de infusão não usuais.

Evitar contacto com materiais muito oxidantes.

6.3 Prazo de validade

24 meses após a data de fabrico.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C e ao abrigo da luz.

APROVADO EM 21-01-2010 INFARMED

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro âmbar tipo I, contendo 1 ml de solução injectável, acondicionadas em embalagens de 10 e 50 ampolas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não administrar a não ser que a solução se apresente límpida.
Rejeitar a porção não usada.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Labesfal –Laboratórios Almiro S.A.
Campo de Besteiros

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

Embalagem de 10ampolas de 1 ml
Embalagem de 50ampolas de 1 ml

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

Data da autorização: 14 de Outubro de 2004
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO