

EFRINALIN[®]
(hemitartarato de epinefrina)

Blau Farmacêutica S.A.
Solução injetável
1 mg/mL

MODELO DE BULA DE PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

EFRINALIN®
hemitartarato de epinefrina

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 1 mg/mL. Embalagem com 100 ampolas de 1 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SUBCUTÂNEA, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSA OU INTRACARDÍACA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:

hemitartarato de epinefrina (equivalente a 1 mg de epinefrina base) 1,82 mg
excipientes (bissulfito de sódio, cloreto de sódio, edetato dissódico, ácido clorídrico e água para injetáveis)
q.s.p 1,0 mL

Este medicamento contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas susceptíveis. A prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade aos sulfitos ocorre mais frequentemente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.

D) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

EFRINALIN® é indicado para o alívio do broncoespasmo, das reações de hipersensibilidade a medicamentos e outros alérgenos e dos sintomas da doença do soro, urticária e edema angioneurótico.

EFRINALIN® pode ser utilizado para restabelecer o ritmo cardíaco na parada cardíaca, entretanto não deve ser usado em insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico, traumático ou hemorrágico.

EFRINALIN® também pode ser utilizado, no perioperatório, para ressuscitação na parada cardíaca devido a acidente anestésico, no glaucoma simples (ângulo aberto); e para o relaxamento e inibição da contração da musculatura uterina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Parada cardiorrespiratória e Ressuscitação Cardiopulmonar

O amplo uso da epinefrina (adrenalina) por via intravenosa e/ou intracardíaca na ressuscitação cardiopulmonar (RCP) deve-se principalmente aos efeitos imediatos resultantes da estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos, sendo a vasoconstrição o principal efeito benéfico. O aumento na resistência periférica causada pela vasoconstrição resulta na elevação da pressão aórtica, melhorando a perfusão coronariana e cerebral.^{1,2,3} Muitos estudos demonstram que a pressão de perfusão coronariana está extremamente correlacionada a sobrevivência de parada cardiorrespiratória e que a associação entre administração de epinefrina e o retorno da circulação espontânea (ROSC) é consistente. A epinefrina é recomendada em guias internacionais para a ressuscitação de população pediátrica.^{4,5,6,8}

Os resultados da análise conjunta de 12 estudos mostrou que o uso de epinefrina aumenta o ROSC em comparação ao tratamento sem o uso de epinefrina (20,9% vs. 5,9%; RR = 1,87; IC95% 1,37–2,55; p < 0,001), evidenciado por dados provenientes de um subgrupo de quatro estudos clínicos controlados randomizados (35,9% vs. 12,8%; RR = 2,28; IC95% 1,49-3,49; p < 0,001) e um subgrupo de oito estudos observacionais (19,9% vs. 5,8%; RR = 1,70; IC95% 1,15-2,53; p = 0,009). A incidência de ROSC para ritmos chocáveis com o uso de epinefrina foi de 24,0% e de 28,1% sem o uso de epinefrina (RR = 0,86; IC95% 0,77-0,96; p = 0,007). Para ritmos não chocáveis, a diferença no ROSC foi muito significativa, sendo de 19,4% para o uso de epinefrina e de 4,3% para tratamento sem epinefrina (RR = 3,23; IC95% 1,89-5,53; p < 0,001), sendo observado neste último a inversão de marcha.⁷ Um estudo de coorte com 1.558 pacientes pediátricos com parada cardíaca intra-hospitalar com ritmos iniciais não chocáveis, mostraram que deste total de pacientes, 993 que receberam epinefrina tiveram ROSC.⁶ Os estudos demonstram que a epinefrina administrada na dose recomendada é eficaz na ressuscitação cardíaca e que doses altas de epinefrina não apresentam vantagem sobre

a dose padrão, estando associadas a reações adversas tais como arritmias ventriculares, déficit na oxigenação e defeitos de perfusão.^{9,10,11}

Anafilaxia e asma brônquica

A anafilaxia alérgica é mais comumente causada pela interação de um alergênio com anticorpos específicos da imunoglobulina E (IgE). Esta interação estimula os mastócitos teciduais e os basófilos a liberarem mediadores inflamatórios responsáveis pelos sinais e sintomas clínicos. Os órgãos-alvo incluem normalmente a pele, as mucosas, os sistemas cardiovascular e respiratório e o trato gastrointestinal. A anafilaxia alérgica para algumas substâncias pode ser causada por anticorpos IgG que produzem complexos imunitários com o antígeno e ativam o sistema complemento. As reações não imunes são geralmente consideradas como resultantes de um estímulo farmacológico direto de mastócitos e basófilos, causando a liberação de mediadores inflamatórios; entretanto, não necessariamente está relacionado a um contato prévio com a substância responsável.¹² As reações alérgicas do tipo anafiláticas são severas e potencialmente fatais, e requerem um rápido diagnóstico e suporte imediato, pois podem levar à obstrução fatal das vias respiratórias e culminar em parada cardiorrespiratória. A epinefrina é o tratamento de escolha para anafilaxia para adultos e crianças. A epinefrina aumenta a resistência vascular sistêmica periférica, melhora a cronotropia cardíaca bem como a inotropia (aumentando o débito cardíaco), produz a broncodilatação pulmonar e reduz a liberação do mediador de mastócitos e basófilos.^{13,14,15}

Em um estudo de absorção da epinefrina em adultos verificou-se que as concentrações plasmáticas de epinefrina, após uma injeção intramuscular (IM) na coxa eram significativamente superiores àquelas obtidas após uma injeção IM ou subcutânea (SC) no braço. Assim, recomenda-se a injeção intramuscular na coxa, como via e sítio de administração preferíveis, no tratamento inicial da anafilaxia.¹⁵ A epinefrina administrada por via SC é empregada para controlar episódios severos de asma brônquica. Um estudo comparativo e randomizado incluindo 150 crianças que receberam epinefrina SC ou fenoterol por via inalatória, mostrou que os dois medicamentos são igualmente efetivos no controle da asma brônquica aguda e não houve diferenças significativas nas reações adversas cardiovasculares entre os dois grupos durante todo tratamento.¹⁶ Em outro estudo duplo-cego, 20 pacientes (16-65 anos) com asma grave aguda receberam via SC adrenalina 0,5 mg/0,5 mL (n=10) e terbutalina 0,5 mg/0,5 mL (n=10). O tratamento adicional com salbutamol nebulizado (5 mg), hidrocortisona (200 mg) e aminofilina (0-9 mg/kg/hora) foi iniciado após 15 minutos. Os valores basais médios de pico de fluxo expiratório (PEF) e de volume expiratório forçado em um segundo (VEF₁) não diferiram significativamente entre os grupos de adrenalina (130 L/min e 0,83 L) e o de terbutalina (111 L/min e 0,63 L). Após a administração de adrenalina, o PEF aumentou 21% e o VEF₁ 40% cinco minutos após a injeção e 35% e 64% em 15 minutos. A terbutalina causou um aumento de 23% no PEF e um aumento de 37% no VEF₁ em cinco minutos e um aumento de 40% e 58% em 15 minutos. A adrenalina subcutânea (0,5 mg) e terbutalina (0,5 mg) produziram broncodilatação rápida e eficaz sem efeitos colaterais graves.¹⁷ A epinefrina aquosa diluída 1:1000 (1 mg/1 mL), 0,2-0,5 mg (0,01 mg/kg para crianças; dose máxima de 0,3 mg) administrada intramuscularmente a cada 5-15 minutos ou como necessário, dependendo da gravidade da anafilaxia, deve ser usada para controlar os sintomas e manter ou aumentar a pressão sanguínea.¹⁸

Anafilaxia perioperatória

A anafilaxia perioperatória pode ocorrer devido a intolerância a medicamentos, reações idiossincráticas e reações anafiláticas que podem ser imunes mediadas (alérgicas) ou não mediadas (reações pseudoalérgicas ou anafilactóides). As reações de hipersensibilidade aos medicamentos anestésicos podem estar ou não relacionadas com as propriedades farmacológicas e a dose do fármaco. O uso de epinefrina é recomendado para o tratamento da anafilaxia perioperatória.¹²

Foi constatada que as respostas inibitórias uterinas promovidas pela epinefrina (adrenalina) podem ser evitadas pela fentolamina, um agente bloqueador adrenérgico dos receptores alfa, ou pela dihidroergotamina (DHE), um agente bloqueador dos receptores alfa e beta adrenérgicos. Com base nestas observações, os pesquisadores concluíram que o útero de rato continha receptores alfa e beta, e que ambos os receptores promovem o relaxamento ou a inibição da contração da musculatura uterina.¹⁹

Referências Bibliográficas

1. Palácio MAG, Paiva EF, Azevedo LCP, Timerman A. Tratamento de parada cardíaca experimental com adrenalina, vasopressina ou placebo. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(6):536-44.
2. Pearson JW, Redding JS. Epinephrine in cardiac resuscitation. *Am Heart J.* 1962;66(2):210-4.
3. Yakaitis RW, OTTO CW, Blitt CD. Relative importance of α and β adrenergic receptors during resuscitation. *Critical Care Medicine.* 1979;7(7):293-6.
4. Biarent D, Binghamb R, Eichc C, López-Herced J, Maconochie I, Rodríguez-Núñez A, Rajkag T, Zideman D. European resuscitation council guideline for resuscitation 2010. Section 6. Paediatric life support.

- Resuscitation. 2010;81:1364-88.
5. Kleinmam ME, Chameids L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, Berg MD, de Caen AR, Fink EL, Freid EB, Hickey RW, Marino BS, Nadkarni VM, Proctor LT, Qureshi FA, Sartorelli K, Topjian A, van der Jagt EW, Zaritsky AL. Part 14: Pediatric Advanced Life Support 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(suppl 3):S876-S908.
 6. Andersen LW, Berg KM, Saiton BZ, MAssaro JM, Raymond TT, Berg RA, Nadkarni VM, American Heart Association. Time to Epinephrine and Survival After Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest *JAMA*. 2015;314(8):802-10.
 7. Ludwin K, Safiejko K, Smereka J, Nadolny K, Cyran M, Yakubtsevich R, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ, Szarpak L, Rodríguez-Núñez A. Systematic review and meta-analysis appraising efficacy and safety of adrenaline for adult cardiopulmonary resuscitation. *Cardiology Journal*. 2021;28(2):279-92.
 8. Mick NW, Williamns RJ. Pediatric Cardiac Arrest Resuscitation. *Emerg Med Clin N Am*. 2020;38:819-39.
 9. Brown CG, Martin DR, Pepe PE, Stueve H, Cummins RO, Gonzalez E, Jastremski M, Multicenter high-dose epinephrine study group. A comparison of standard-dose and high dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med*. 1992;327(15):1051-5.
 10. Woodhouse SP, Cox S, Boyd P, Case C, Weber M. High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest. *Resuscitation*. 1995;30:243-9.
 11. Stiell IG, Herbert PC, Weitzman BN, Wells GA, Raman S, Stark RM, Higginson LAJ, Ahuja J, Dickinson GE. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1992;327(15):1045-50.
 12. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Guéant-Rodriguez RM, Malinovsky JM. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin N Am*. 2010;94:761-89.
 13. Lo Verde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest*. 2018;153(2):528-43.
 14. Pongracic JA, Kim JS. Update on epinephrine for treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:94-8.
 15. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):871-3.
 16. Naspitz CK, Solé D, Wandalsen N. Treatment of acute attacks of bronchial asthma. A comparative study of epinephrine (subcutaneous) and fenoterol (inhalation). *Ann Allergy*. 1987;59(1):21-4.
 17. Spiteri MA, Millar AB, Pavia D, Clarke SW. Subcutaneous adrenaline versus terbutaline in the treatment of acute severe asthma. *Thorax*. 1988;43:19-23.
 18. Kemp SF, Lockey RF, Simons FER. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2008;63:1061-70.
 19. Levy B, Tozzi S. The adrenergic receptive mechanism of the rat uterus. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1963;42(2):178-84.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A epinefrina (adrenalina) é um hormônio produzido pela medula suprarrenal classificado como agonista adrenérgico de ação direta e não seletiva nos receptores α_1 , α_2 , β_1 e β_2 . EFRINALIN® atua proeminentemente no coração, o músculo liso vascular ou outros músculos lisos.

Propriedades Farmacodinâmicas

Pressão arterial

A epinefrina (adrenalina) é um dos vasopressores mais potentes, atua por estimulação direta do miocárdio, aumentando a força de contração ventricular (ação inotrópica positiva), aumento da frequência cardíaca (ação cronotrópica positiva), constrição em muitos leitos vasculares, principalmente em vasos de resistência pré-capilares da pele, das mucosas e dos rins, juntamente com acentuada constrição de veias. A absorção de epinefrina (adrenalina) pela via subcutânea é lenta devido a ação vasoconstritora local. Os efeitos da administração de epinefrina (adrenalina) nas doses de 0,5 a 1,5 mg podem ser duplicados pela infusão intravenosa a uma velocidade de 10-30 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Efeitos vasculares

O principal efeito vascular exercido pela epinefrina (adrenalina) é sobre as arteríolas menores e os esfíncteres pré-capilares. A epinefrina (adrenalina) exerce constrição dos vasos pré-capilares e das pequenas vênulas, sendo responsável pela intensa diminuição de fluxo sanguíneo nos pés e nas mãos. Em doses terapêuticas, aumenta o fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos devido, em parte, a uma poderosa ação vasodilatadora mediada pelos receptores β_2 . O efeito sobre a circulação cerebral, está relacionada com a pressão arterial sistêmica. O aumento das pressões pulmonares arterial e venosa ocorrem por vasoconstrição pulmonar direta e redistribuição de sangue da circulação sistêmica para a pulmonar, em consequência da constrição da

musculatura mais potente nas grandes veias sistêmicas. As concentrações elevadas de epinefrina (adrenalina) podem causar edema nesse órgão. A estimulação simpática cardíaca provocada pela epinefrina (adrenalina) aumenta o fluxo sanguíneo coronariano.

Efeitos cardíacos

A epinefrina (adrenalina) é um poderoso estimulante cardíaco, com atuação diretamente sobre os receptores β_1 predominantes no miocárdio e sobre as células marca-passo e do tecido condutor. A frequência cardíaca aumenta e o ritmo quase sempre está alterado. As respostas diretas a epinefrina (adrenalina) incluem aumento da força contrátil, elevação acelerada da tensão isométrica, maior velocidade de relaxamento, diminuição do tempo para alcançar a tensão máxima, aumento da excitabilidade, aceleração da frequência de batimentos espontâneos e indução de automaticidade em regiões especializadas do coração.

Efeitos sobre os músculos lisos

Os efeitos da epinefrina (adrenalina) sobre o músculo liso vascular são de grande importância fisiológica, enquanto aqueles sobre o músculo liso gastrointestinal são relativamente insignificantes. Em geral, o músculo liso gastrointestinal é relaxado pela epinefrina (adrenalina), devido à ativação tanto dos receptores α quanto β . Ocorre redução do tônus intestinal e da frequência e amplitude das contrações espontâneas. As respostas de contração do músculo uterino à epinefrina (adrenalina) é devido a sua interação com os receptores α . Durante o último mês de gravidez e durante o parto, a epinefrina (adrenalina) promove a inibição do tônus e as contrações do útero. A ativação da contração do músculo liso na próstata promove retenção urinária.

Efeitos respiratórios

A epinefrina (adrenalina) afeta a respiração, principalmente ao relaxar o músculo brônquico. Possui poderosa ação broncodilatadora, que se torna mais evidente quando o músculo brônquico está contraído em decorrência de doença, como na asma brônquica, ou em resposta a fármacos ou a vários autacoides.

Na asma, a epinefrina (adrenalina) também pode inibir a liberação de mediadores β_2 dos mastócitos na inflamação induzida por antígenos e, em menor grau, diminuir as secreções brônquicas e congestão na mucosa mediada pelos receptores α .

Efeitos sobre o sistema nervoso central

Devido a polaridade da molécula, a epinefrina (adrenalina) é incapaz de penetrar no SNC, assim, em doses terapêuticas convencionais não atua como estimulante. Embora possa causar inquietação, apreensão, cefaleia e tremor em muitos indivíduos, esses efeitos podem ser, em parte, secundários aos seus efeitos sobre o sistema cardiovascular, o músculo esquelético e o metabolismo intermediário, isto é, podem resultar de manifestações somáticas da ansiedade.

Efeitos metabólicos

A epinefrina (adrenalina) aumenta as concentrações de glicose e de lactato no sangue. A secreção de insulina é inibida pela interação com os receptores α_2 e intensificada pela ativação dos receptores β_2 ; o efeito predominante observado com a epinefrina (adrenalina) consiste em inibição. A secreção de glucagon é aumentada em consequência de sua ação sobre os receptores β das células α das ilhotas pancreáticas. A glicogenólise é estimulada na maioria dos tecidos e na maioria das espécies envolve os β -receptores.

A epinefrina (adrenalina) aumenta as concentrações de ácidos graxos livres no sangue ao estimular os receptores β nos adipócitos.

Outros efeitos

A epinefrina (adrenalina) diminui o volume plasmático circulante pela perda de líquido isento de proteína para o espaço extracelular, com consequente aumento do hematócrito e da concentração de proteínas plasmáticas. A epinefrina (adrenalina) acelera a coagulação sanguínea em animais de laboratório e em humanos e promove a fibrinólise. Na maioria das glândulas, a secreção é habitualmente inibida, devido, em parte, à redução do fluxo sanguíneo causada pela vasoconstrição. Estimula o lacrimejamento, bem como uma secreção mucosa escassa pelas glândulas salivares.

A midríase é facilmente observada durante a estimulação simpática fisiológica, mas não ocorre quando a epinefrina é instilada no saco conjuntival de olhos normais. Todavia, a epinefrina costuma reduzir a pressão intraocular, provavelmente pela redução da produção de humor aquoso, devido à vasoconstrição e ao aumento do efluxo.

A epinefrina (adrenalina) também alivia prurido, urticária e angioedema.

Propriedades farmacocinéticas

A epinefrina (adrenalina) não é eficaz após administração oral, devido à sua rápida conjugação e oxidação na mucosa gastrointestinal e no fígado. A absorção, a partir dos tecidos subcutâneos, ocorre de modo relativamente lento, em razão da vasoconstrição local, podendo a sua taxa ser ainda mais reduzida pela presença de hipotensão sistêmica, como, por exemplo, em paciente em choque.

A absorção é mais rápida após injeção intramuscular. Em situações de emergência, pode ser necessário administrá-la por via intravenosa. Quando soluções relativamente concentradas são nebulizadas e inaladas, as ações do fármaco limitam-se, em grande parte, ao trato respiratório; entretanto, podem ocorrer reações sistêmicas, como arritmias, sobretudo quando são utilizadas quantidades maiores.

A epinefrina (adrenalina) é rapidamente inativada no organismo. O fígado, que é rico em ambas as enzimas COMT (catecol-O-metil transferase) e MAO (monoamina oxidase) responsáveis pela destruição da epinefrina (adrenalina) circulante, é particularmente importante nesse aspecto. Embora só apareçam pequenas quantidades na urina de indivíduos normais, na de pacientes com feocromocitoma pode conter quantidades relativamente grandes de epinefrina (adrenalina), noradrenalina e seus metabólitos.

A epinefrina (adrenalina) é instável em solução alcalina; quando exposta ao ar ou à luz, torna-se rosada em consequência de sua oxidação a adrenocromo e, em seguida, marrom, devido à formação de polímeros.

4. CONTRAINDICAÇÕES

EFRINALIN[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes deste produto.

O uso de EFRINALIN[®] é contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado (congestivo), em choque e durante anestesia com hidrocarbonetos halogenados ou ciclopropano e nas lesões cerebrais orgânicas. Também é contraindicado nas anestésias de certas áreas como dedos das mãos e pés devido à vasoconstrição que pode levar à gangrena no local; no trabalho de parto; em pacientes com dilatação cardíaca e na insuficiência coronariana.

EFRINALIN[®] está contraindicado para pacientes que estão recebendo antagonistas bloqueadores não seletivos dos receptores β , visto que suas ações sobre os receptores α_1 vasculares podem resultar em hipertensão e hemorragia cerebral graves.

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não administrar injeções repetidas de EFRINALIN[®] em um mesmo local. A vasoconstrição resultante pode causar necrose do tecido. A injeção na nádega pode não proporcionar um tratamento eficaz da anafilaxia e tem sido associada ao desenvolvimento de infecções Clostridiais (gangrena gasosa).

A epinefrina é um forte vasoconstritor. A injeção acidental de EFRINALIN[®] nas mãos ou pés pode resultar na perda do fluxo sanguíneo para a área afetada e na necrose dos tecidos.

Evitar extravasamento de EFRINALIN[®] para os tecidos para prevenir a necrose local. Quando a epinefrina (adrenalina) é administrada por via intravenosa, verificar frequentemente o local de infusão para garantir um fluxo livre. O branqueamento ao longo do curso da veia infundida, por vezes sem extravasamento óbvio, pode ser atribuído à constrição do *vasa vasorum* com aumento da permeabilidade da parede da veia, permitindo algumas fugas. Isto também progride, em raras ocasiões, para uma dilatação superficial. Assim, se ocorrer branqueamento, considerar alterar o local de infusão a intervalos regulares para permitir que os efeitos da vasoconstrição local diminuam.

Há potencial para gangrena em extremidade inferior quando são administradas infusões de catecolamina em uma veia do tornozelo.

Hipertensão

A resposta individual à epinefrina pode variar significativamente, devendo-se monitorar a pressão arterial frequentemente e titular a infusão para evitar aumentos excessivos da pressão arterial. Os pacientes que fazem uso de inibidores da monoamina oxidase (IMAO) ou antidepressivos da tríptil ou imipraminéticos podem apresentar hipertensão grave e prolongada ao receberem epinefrina.

Edema Pulmonar

A epinefrina (adrenalina) aumenta o débito cardíaco e provoca vasoconstrição periférica, o que pode resultar em edema pulmonar.

Distúrbio Renal

A epinefrina contrai os vasos sanguíneos renais, o que pode resultar em oligúria ou insuficiência renal.

Arritmias Cardíacas e Isquemia

A epinefrina pode induzir arritmias cardíacas e isquemia miocárdica em pacientes, especialmente naqueles que sofrem de doença arterial coronária ou cardiomiopatia.

Reações alérgicas associadas a sulfito

A adrenalina contém bissulfito de sódio que pode causar reações alérgicas de leves a graves, incluindo anafilaxia ou episódios asmáticos em indivíduos susceptíveis. Contudo, a presença de bissulfito neste produto não deve impedir a sua utilização para o tratamento de alergias graves ou outras emergências mesmo que o paciente seja sensível ao sulfito, uma vez que as alternativas à utilização de epinefrina numa situação de risco de vida podem não ser satisfatórias.

Não utilizar se a solução estiver escurecida ou com precipitado.

Uso em idosos , crianças e outros grupos de risco

Administrar com cautela em pacientes geriátricos, nas doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes mellitus, hipertireoidismo, psicose, asma brônquica de longa duração e enfisema com desenvolvimento de doença cardíaca degenerativa. A superdose ou a injeção intravenosa acidental pode causar hemorragia cerebrovascular. Pode ocorrer edema pulmonar devido à constrição periférica e estimulação cardíaca produzidas. Nestes casos, a utilização imediata de vasodilatadores como nitritos ou agentes alfa-bloqueadores podem reduzir os fortes efeitos pressores da adrenalina.

A epinefrina demonstrou ser eficaz em crianças e, nas doses eficazes, não provocou efeitos secundários ou outros problemas diferentes dos observados em adultos.

O produto pode ser utilizado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que se observem as precauções necessárias. Esses pacientes são mais sensíveis aos efeitos da dose utilizada para adultos. Em um estudo farmacocinético de epinefrina administrada por infusão em 45 minutos em homens saudáveis com idades entre 20 e 25 anos e entre 60 e 65 anos, a taxa de depuração metabólica média de epinefrina em estado de equilíbrio plasmático foi maior entre os homens mais velhos (144,8 contra 78 mL/kg/min para uma velocidade de infusão de 0,0143 µg/kg/min).

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não foram realizados estudos toxicológicos de epinefrina na reprodução e desenvolvimento de animais. Não se sabe também se a epinefrina (adrenalina) pode causar dano ao feto quando administrada a uma mulher grávida ou afetar a capacidade reprodutiva. EFRINALIN® deve ser administrado a mulheres grávidas apenas se for realmente necessário.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A epinefrina (adrenalina) tem interações com os seguintes fármacos:

Fármacos que antagonizam os efeitos pressóricos de epinefrina

- α-bloqueadores, tais como fentolamina;
- Vasodilatadores, tais como nitratos;
- Diuréticos
- Anti-hipertensivos
- Alcalóides Ergot
- Antipsicóticos fenotiazínicos

Fármacos que potencializam os efeitos pressores de epinefrina

- Simpaticomiméticos
- β-bloqueadores, tais como propranolol
- Antidepressivos tricíclicos
- Inibidores da monoamina oxidase (MAO)

- Inibidores da catecol-O-metil transferase (COMT), tais como entacapona
- Clonidina
- Doxapram
- Oxitocina

Fármacos que potencializam os efeitos arritmogênicos de epinefrina

As arritmias cardíacas são mais comuns entre os pacientes que recebem qualquer um dos seguintes medicamentos [ver 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS]

- β -bloqueadores, tais como propranolol
- Ciclopropano ou anestésicos de hidrocarbonetos halogenados, tais como halotano
- Anti-histamínicos (difenidramina, tripelenamina, clorfeniramina)
- Hormônios da tireoide
- Diuréticos mercuriais
- Glicosídeos cardíacos, tais como glicosídeos digitálicos
- Quinidina

Medicamentos que potencializam os efeitos hipocalêmicos de epinefrina

- Diuréticos depletors de potássio
- Corticosteroides
- Teofilina

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenagem

EFRINALIN[®] deve ser conservado na embalagem original, em temperatura entre 2 °C e 8 °C (refrigerador) e proteger da luz.

Prazo de validade: 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.

O restante da solução não utilizada da ampola deve ser desprezado.

Características físicas e organolépticas

Solução límpida, incolor a levemente amarelada, inodora, ligeiramente ácida e isenta de partículas visíveis

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Para reações alérgicas: EFRINALIN[®] deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular.

Para ressuscitação cardíaca: EFRINALIN[®] deve ser administrado por via intravenosa ou intracardíaca.

Cuidados especiais de manuseio

Antes da administração, deve-se inspecionar visualmente o conteúdo da ampola quanto à forma física, presença de material particulado, descoloração ou qualquer alteração no aspecto do medicamento. Não utilize o produto se houver mudança de coloração ou material particulado presente, ou qualquer outra alteração que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. A epinefrina é rapidamente destruída por agentes alcalinos ou oxidantes como oxigênio, cloro, bromo, iodo, permanganatos, cromatos, nitratos e sais de metais facilmente redutíveis, especialmente ferro.

Posologia

EFRINALIN[®] pode ser administrado por via subcutânea, intramuscular, intravenosa ou intracardíaca.

Antes da administração intracardíaca ou intravenosa, a solução injetável de EFRINALIN[®] 1:1000 (1 mg/mL), deve ser diluída.

Para administração intravenosa:

Na parada cardiorrespiratória, 1 mg por via intravenosa em bolus a cada 3-5 minutos.

Para administração via cardíaca:

A injeção intracardíaca direta tem sido limitada à sala de cirurgia, durante a massagem cardíaca direta, ou quando não existe a possibilidade de se utilizar outras vias.

A epinefrina injetável, quando administrada por via intracardíaca, somente deve ser feita por pessoal bem treinado para a técnica.

A administração endotraqueal é feita se o acesso venoso não for estabelecido durante os procedimentos de reanimação cardiorrespiratória. A dose é de 2-2,5 mg para tratamento de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso, em intervalos de 3 a 5 minutos.

A administração intra-arterial não é recomendada, pois a vasoconstrição pode resultar em gangrena.

As repetidas injeções locais podem resultar em necrose no local da injeção por causa da constrição vascular. Os locais das injeções devem ser rotativos.

A injeção de epinefrina por via intramuscular nas nádegas deve ser evitada, pois a vasoconstrição produzida pela epinefrina reduz a tensão do oxigênio nos tecidos, permitindo que o anaeróbio *Clostridium welchii*, que pode estar presente nas nádegas, se multiplique e cause gangrena gasosa.

Adultos e Adolescentes:

Para reações anafiláticas: Por via intramuscular ou subcutânea, inicialmente 0,3 - 0,5 mg (1:1.000) a cada 15 - 20 minutos, se necessário.

Crianças:

Para reações anafiláticas: por via subcutânea ou intravenosa 0,001 mg por kg de peso corporal a cada 20 minutos.

Parada cardiorrespiratória:

- Neonatos: 0,01 - 0,03 mg/kg (0,1 - 0,3 mL/Kg da solução 1:10.000) intravenosa, a cada 3 - 5 minutos se necessário.

- Crianças: 0,01 mg/kg (0,1 mL/kg da solução 1:10.000) intravenosa, a cada 3 - 5 minutos se necessário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer efeitos adversos menores e passageiros, especialmente na presença de hipertireoidismo, como: ansiedade, fobias, cefaleia e palpitações. As injeções locais repetidas podem causar necrose devido à constrição vascular. O uso prolongado pode provocar tolerância.

As reações adversas comuns são ansiedade, apreensão, inquietude, tremor, fraqueza, tontura, transpiração, palpitações, palidez, náusea, cefaleia e dificuldades respiratórias. Estes sintomas podem ocorrer em pessoas recebendo doses terapêuticas de epinefrina (adrenalina), mas são mais susceptíveis de ocorrer em pacientes com doenças cardíacas, hipertensão ou hipertireoidismo [ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

As reações adversas relatadas em estudos observacionais, relatos de casos e estudos são listadas a seguir:

Distúrbios cardiovasculares: angina, arritmias, hipertensão, palidez, palpitações, taquiarritmia, taquicardia, vasoconstrição, ectopia ventricular e cardiomiopatia de estresse. Os aumentos rápidos da pressão arterial associados à utilização de epinefrina produziram hemorragia cerebral, particularmente em doentes idosos com doenças cardiovasculares [ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

Neurológico: desorientação, memória prejudicada, pânico, agitação psicomotora, sonolência, formigamento.

Psiquiátrico: ansiedade, apreensão, inquietação.

Outros: Os pacientes com doença de Parkinson podem experimentar agitação psicomotora ou um agravamento temporário dos sintomas [ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]. Os pacientes diabéticos podem experimentar aumentos transitórios de açúcar no sangue.

A injeção na nádega resultou em casos de gangrena gasosa [ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

Casos raros de infecções graves da pele e dos tecidos moles, incluindo fascite necrosante e mionecroses causadas por Clostridia (gangrena gasosa), foram relatados após injeção de epinefrina na coxa [ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A inativação dos efeitos da epinefrina no organismo é o tratamento primário de suporte, visto ser sua duração de ação menor do que 1 a 4 horas.



Para ansiedade, administrar sedativos.

Para contenção dos efeitos pressores, administrar um vasodilatador de ação rápida ou um bloqueador alfa-adrenérgico, se necessário. Entretanto, se o efeito hipotensor se prolongar após essas medidas, pode ser necessário administrar outro agente pressor como a norepinefrina. Para o tratamento de edema pulmonar induzido pela epinefrina, administrar um bloqueador alfa-adrenérgico de ação rápida como a fentolamina e/ou pressão positiva respiratória intermitente.

Para arritmias, administrar um bloqueador beta-adrenérgico como o propranolol; entretanto, em pacientes asmáticos, os bloqueadores beta-adrenérgicos, como acebutalol, atenolol e metoprolol, podem ser mais apropriados. O betabloqueador deve ser usado com cuidado em pacientes asmáticos, pois pode induzir a um broncoespasmo grave ou ataque asmático.

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

II) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP n° 10.878

Registro M.S. n°: 1.1637.0081

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100 CEP 06705-030 - Cotia – SP

www.blau.com

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, 84

CEP 05566-000 - São Paulo – SP

Indústria Brasileira



Venda sob prescrição médica

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/08/2016	2179768/16-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	Todas
07/03/2023	0228279/23-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/08/2021	3143735/21-4	11111 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Mudança dos cuidados de conservação do medicamento	04/04/2022	7- Cuidados de armazenamento do medicamento	VP	Todas

31/08/2023	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP/VPS	Todas
------------	---	---	---	---	---	---	-------	--------	-------