

EFORTIL[®]

(cloridrato de etilefrina)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimido 5 mg

Solução oral 7,5 mg/mL

Efortil®
cloridrato de etilefrina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 5 mg: embalagem com 20 comprimidos
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

Solução oral (gotas) de 7,5 mg/mL: frasco com 20 mL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

EFORTIL comprimidos: cada comprimido contém 5 mg de cloridrato de etilefrina, correspondentes a 4,2 mg de etilefrina.

Excipientes: lactose monoidratada, amido, dióxido de silício, metabissulfito de sódio, óleo de colza hidrogenado e monoestearato de glicerila.

EFORTIL solução oral: cada mL (15 gotas) contém 7,5 mg de cloridrato de etilefrina (0,5 mg/gota), correspondentes a 6,2 mg de etilefrina.

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, metabissulfito de sódio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

EFORTIL é indicado para o tratamento da hipotensão sintomática ou ortostática, associada geralmente com sintomas como tonturas, sensação de fadiga inexplicável, visão embaçada ou perda da visão, sensação de fraqueza.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo multicêntrico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com comparação de grupos paralelos, foram observados 3 grupos: (3x5 mg etilefrina, 3x10 mg etilefrina e 3x placebo por dia). O objetivo do estudo foi o de determinar a eficácia e tolerabilidade de etilefrina no tratamento de hipotensão ortostática sintomática:

- a) Tratamento agudo: eficácia e tolerabilidade da dose de 5 e 10 mg de etilefrina;
- b) Tratamento crônico: eficácia e tolerabilidade após 14 dias de tratamento com doses diárias de 15 e 30 mg de etilefrina.

A casuística do referido estudo foi de 366 pacientes randomizados incluídos na análise de eficácia (intenção de tratamento - ITT): 362 pacientes; 3x10 mg etilefrina: 124 (123); 3x5 mg etilefrina: 121 (119) placebo: 121 (120). Os principais critérios de inclusão foram: Hipotensão ortostática sintomática, determinada por: pressão arterial sistólica: redução de pelo menos 20 mm Hg após 5 minutos na posição ereta no teste de Schellong; frequência cardíaca: aumento não superior a 10 batimentos por minuto durante 5 minutos na posição ereta no teste de Schellong.

Todos os 3 tratamentos, incluindo o esquema placebo, produziram efeitos clinicamente visíveis sobre a pressão arterial, com vantagem para o esquema etilefrina, conforme avaliado pela resposta da pressão arterial. Esses efeitos foram confirmados (e foram mais pronunciados) no julgamento, por parte dos investigadores, dos sintomas associados com a hipotensão ortostática sintomática (IHBS-A / IHBS/C) e na avaliação global de eficácia.

- Pacientes que responderam ao tratamento: Na análise de “intenção de tratamento” (ITT) do parâmetro primário “taxa de resposta” 82,9% dos pacientes tratados com 3x10 mg e 78,2% dos pacientes no esquema 3x5mg etilefrina conseguiram resposta em comparação com 73,3% dos pacientes que responderam ao esquema placebo (p=0,087 e 0,451).

O efeito agudo de uma dose adicional isolada de 10 mg de etilefrina após 14 dias de tratamento crônico (4º teste de Schellong) resultou em uma maior taxa de resposta de 88,6% comparado com 82,9% no 2º teste de Schellong. O valor-p para o 4º teste Schellong, comparando o esquema 3x10 mg de etilefrina ao esquema placebo pelo Teste Exato de Fischer (bi-caudal) foi 0,699.

A análise de “intenção de tratamento (ITT)” com 362 pacientes avaliados quanto aos parâmetros secundários revelaram os seguintes achados principais:

- Pressão arterial sistólica: corresponde aos resultados relacionados com a dose na variável primária responsiva, onde os resultados da pressão arterial sistólica na posição ereta foram dose-dependentes, correspondendo a um aumento de 15,0 mm Hg na dose de 10 mg, 13,8 mm Hg na dose de 5 mg, e 12,6 mm Hg no grupo placebo, enquanto que a pressão arterial sistólica na posição supina demonstrou uma ligeira redução de aproximadamente 5 – 7 mm Hg, comparável em todos os três grupos.

- Sintomas clínicos: os sintomas clínicos avaliados mostraram uma redução clinicamente relevante na “Soma Total da Pontuação por Paciente” do IHBS-A (8 itens, avaliados pelos sintomas durante cada teste de Schellong) e IHBS-C (22 itens, avaliados por períodos de tempo de 14 dias antes do estudo e durante o tratamento), questionários mostrando vantagens estatisticamente significantes para o esquema etilefrina nos testes de exploração.

- Avaliação global: A avaliação global de eficácia mostrou vantagens marcantes e significantes na avaliação de cada esquema etilefrina com 85% dos casos avaliados como “bom” ou “satisfatório”, comparado com apenas 68% no esquema placebo.

Em conclusão, todos os 3 tratamentos mostraram uma melhora clínica da doença durante o período do estudo. Este efeito clinicamente visível foi mais pronunciado para etilefrina, especificamente no esquema 3x10. Foram também confirmados e marcadamente mais pronunciados os efeitos distintos no questionário para os pacientes, avaliando os sintomas clínicos associados à hipotensão ortostática e a avaliação global de eficácia pelos investigadores.

Nos parâmetros subjetivos (os mais importantes critérios para os pacientes acometidos por hipotensão ortostática), as pontuações dos sintomas e a avaliação global, as vantagens para o tratamento com etilefrina (maior na maioria dos casos na dosagem mais alta de etilefrina) foram mais claramente observadas do que nos parâmetros objetivos e atingiu significância exploratória nas análises das diferenças entre grupos.

Assim sendo, os investigadores relataram um bom efeito terapêutico com vantagens clínicas para etilefrina, na comparação do tratamento com etilefrina ao placebo.

1. Eberhardt R, Hege H. Efficacy and Tolerability of Etilerfrine in Comparison to Placebo in Patients with Symptomatic, Orthostatic Hypotension.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

EFORTIL contém a etilefrina, um agente simpatomimético de ação direta, com elevada afinidade pelos receptores alfa-1 e beta-1. Receptores beta-2 também podem ser ativados em doses elevadas. Por este motivo é capaz de aumentar a contratilidade cardíaca e melhorar o desempenho cardíaco, elevando o volume sistólico; adicionalmente, eleva o tônus venoso e a pressão venosa central, provocando um aumento do volume sanguíneo circulante. Demonstrou-se um efeito inotrópico positivo em pacientes com função cardíaca normal ou ligeiramente alterada. O fármaco eleva a pressão sistólica em maior grau que a diastólica e foi observado um discreto efeito cronotrópico. Consequentemente, em caso de alterações cardiovasculares funcionais, o fármaco pode proporcionar uma melhora dos sintomas tais como tontura, cansaço e tendência a desmaio, assim como estabilizar os parâmetros hemodinâmicos.

Farmacocinética

Absorção

Como resultado do efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade da solução oral é de aproximadamente 8% e a dos comprimidos é de aproximadamente 12%.

Distribuição

Cerca de 23% do fármaco se fixam às proteínas do plasma. Após dose única oral de 10 mg (comprimidos e solução oral), as concentrações máximas (medianas) no plasma são alcançadas após cerca de 20 minutos para os comprimidos (8 ng/mL) e cerca de 30 minutos para a solução oral (5 ng/mL).

Não se constatou a passagem do fármaco através da barreira hematoencefálica, ao administrá-lo sob forma marcada com isótopo radioativo a ratos. Desconhece-se até o momento se a etilefrina atravessa a barreira placentária ou se passa para o leite materno.

Biotransformação

A etilefrina é principalmente eliminada pelo metabolismo. O principal metabólito em humanos é ácido sulfúrico conjugado. Não há evidências sugerindo a existência de metabólitos ativos.

Eliminação

A meia vida de eliminação terminal é de aproximadamente 2 horas. Depois da administração de etilefrina marcada com trítio, recuperaram-se na urina 75-80% da radioatividade total. Já que a etilefrina e seus conjugados são excretados principalmente por via renal, é possível que os conjugados possam acumular-se nos rins em pacientes que apresentam insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

EFORTIL é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à etilefrina ou a qualquer um dos excipientes da fórmula e em pacientes com desregulação hipotensora, a qual produz uma reação hipertensiva ao levantar.

Como ocorre com outros agentes simpatomiméticos, EFORTIL é contraindicado em pacientes com:

- hipertensão
- tireotoxicose
- feocromocitoma
- glaucoma de ângulo fechado
- hipertrofia prostática ou adenoma prostático com retenção urinária
- doença arterial coronária
- insuficiência cardíaca descompensada
- cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica
- estenose das artérias centrais ou válvulas cardíacas
- EFORTIL comprimidos: intolerância à galactose

EFORTIL está contraindicado no primeiro trimestre de gravidez e durante a lactação (vide item “Advertências e Precauções”).

EFORTIL está classificado na categoria C de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se proceder com precaução em pacientes com taquicardia, arritmias cardíacas, distúrbios cardiovasculares graves, diabetes mellitus (vide item “Interações Medicamentosas”) e com hipertireoidismo.

O uso de etilefrina durante competição atlética leva a resultados positivos em testes para o uso de substâncias não clínicas, por exemplo, substâncias para melhorar o desempenho atlético.

Um comprimido de EFORTIL contém 31,8 mg de lactose, correspondentes a 190,8 mg de lactose por dose diária máxima, de 6 comprimidos, recomendada (adultos).

Pacientes com rara condição hereditária de intolerância à galactose, por exemplo, galactosemia, não devem tomar esse medicamento.

EFORTIL comprimidos e solução oral contêm o excipiente metabissulfito de sódio que pode raramente causar reações de hipersensibilidade grave e broncoespasmo.

EFORTIL solução oral contém metilparabeno e propilparabeno que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

O uso de EFORTIL solução oral deve ser realizado com precaução em crianças menores de dois anos, devido a sua capacidade limitada para metabolizar o excipiente propilparabeno. Não existem dados suficientes sobre os possíveis efeitos, por exemplo, no sistema reprodutor masculino, e nenhuma recomendação de exposição máxima diária está disponível para essa faixa etária. O uso de uma formulação contendo propilparabeno para crianças com menos de dois anos deve ser justificada caso a caso, avaliando a necessidade do tratamento e o risco potencial.

Este medicamento pode causar doping.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

EFORTIL está contraindicado no primeiro trimestre da gravidez, porque os dados clínicos são insuficientes e os não clínicos demonstraram um efeito teratogênico (vide item “Contraindicações”). Durante o segundo e terceiro trimestres,

somente poderá ser utilizado após cuidadosa avaliação sobre os riscos e benefícios do tratamento. A etilefrina pode prejudicar a perfusão útero-placentária e provocar um relaxamento uterino. Como não se pode excluir a possibilidade de o fármaco passar para o leite materno, EFORTIL está contraindicado durante o período de lactação.

Não foram realizados estudos pré-clínicos com etilefrina com relação à fertilidade. Não foram realizados estudos sobre o efeito na fertilidade humana.

EFORTIL está classificado na categoria C de risco na gravidez.

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

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito de dirigir e operar máquinas, no entanto, o paciente deve ser advertido que poderá sentir efeitos indesejáveis, como tontura, durante o tratamento com EFORTIL. Portanto, deve-se recomendar cuidado ao realizar estas tarefas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos de EFORTIL podem ser potencializados pela administração concomitante de guanetidina, mineralocorticóides, reserpina, hormônios tireoidianos, outros simpatomiméticos ou outras substâncias com atividade simpatomimética (como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, anti-histamínicos).

Os hidrocarbonetos alifáticos halogenados em anestésicos inalatórios e glicosídeos cardíacos em doses mais elevadas podem aumentar os efeitos dos agentes simpatomiméticos sobre o coração, provocando, assim, o desenvolvimento de arritmias cardíacas.

A di-hidroergotamina aumenta a absorção enteral de EFORTIL, aumentando a sua ação. A atropina pode potencializar o efeito de EFORTIL e aumentar a frequência cardíaca.

Agentes bloqueadores adrenérgicos (alfa-bloqueadores e beta-bloqueadores) podem suprimir parcial ou totalmente os efeitos da etilefrina. O tratamento com beta-bloqueadores pode induzir bradicardia reflexa.

O efeito dos medicamentos hipoglicemiantes pode ser diminuído.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e da umidade. O prazo de validade de EFORTIL comprimidos é de 24 meses e de EFORTIL gotas de 36 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.

Os comprimidos são brancos, redondos, biplanos, bordas com cortes na diagonal. Odor perceptível. A face superior apresenta ranhura central e gravação bilateral "05E" e a parte inferior apresenta o símbolo da empresa.

A solução oral é límpida e incolor, com um fraco odor desagradável de dióxido de enxofre.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

EFORTIL comprimidos e solução oral devem ser ingeridos por via oral, com um pouco de líquido. Obtém-se um efeito especialmente rápido se forem ingeridos antes das refeições. Recomenda-se a seguinte posologia:

EFORTIL comprimidos 5 mg:

Adultos e crianças acima de 6 anos: 1 a 2 comprimidos, 3 vezes ao dia.

Crianças entre 2 e 6 anos: 1/2 a 1 comprimido, 3 vezes ao dia.

EFORTIL solução oral (10 gotas = 5 mg):

Adultos e crianças acima de 6 anos: 10 a 20 gotas (5 - 10 mg), 3 vezes ao dia.

Crianças entre 2 e 6 anos: 5 a 10 gotas (2,5 - 5 mg), 3 vezes ao dia.

Crianças menores de 2 anos: 2 a 5 gotas (1,25 - 2,50 mg), 3 vezes ao dia. (vide item "Advertências e Precauções").

O frasco de EFORTIL solução oral vem acompanhado de um moderno tipo de gotejador, de fácil manuseio: basta colocar o frasco em posição vertical e deixar gotejar a quantidade desejada: (1) romper o lacre da tampa (2) virar o frasco (3) manter o frasco na posição vertical; para começar o gotejamento, bater levemente com o dedo no fundo do frasco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): cefaleia.
- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): ansiedade, insônia, tremor, inquietação, tontura, palpitação, taquicardia, arritmia, náusea.
- Reações com frequência desconhecida (não foi possível calcular com base nos dados disponíveis): hipersensibilidade (reação alérgica), angina pectoris, aumento da pressão arterial, hiperidrose.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: uma superdose aguda acentua as reações adversas previamente descritas. Adicionalmente, podem ocorrer agitação e vômito. Em lactentes e crianças pequenas, a superdose pode causar depressão respiratória central e coma.

Tratamento: deve-se instituir um tratamento sintomático adequado. Em caso de superdose grave devem ser adotadas medidas de terapia intensiva. Os sintomas devidos à atividade beta-1-simpatomimética devem ser tratados com beta-bloqueadores, administrados de acordo com as normas terapêuticas habituais para esta classe de fármacos.

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

MS 1.0367.0023

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286 - Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800-7016633

Venda sob prescrição médica



20141016

CS 14-00

Histórico de alteração para a 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
11/04/2013	0275575131	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/04/2013	0275575131	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS	Comprimidos 5mg x 20 Solução oral 7,5 mg/mL x 20 mL
19/11/2014	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2014	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2014	-“APRESENTAÇÕES” -“COMPOSIÇÃO” -“CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS” -“CONTRAINDICAÇÕES” -“ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES” -“INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS” -“CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO” -“POSOLOGIA E MODO DE USAR” -“REAÇÕES ADVERSAS” -“DIZERES LEGAIS”	VPS	Comprimidos 5mg x 20 Solução oral 7,5 mg/mL x 20 mL

EFORTIL[®]

(cloridrato de etilefrina)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

10 mg/mL

Efortil®
cloridrato de etilefrina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável: embalagens com 5 ampolas de 1 ml

**USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO:**

Cada ampola de 1 ml contém 10 mg de cloridrato de etilefrina correspondes a 8,3 mg de etilefrina.

Excipiente: água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

EFORTIL é indicado para o tratamento da hipotensão normovolêmica aguda, síncope cardiovascular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O efeito da etilefrina administrada intravenosamente foi investigado em um estudo em voluntários sãos tendo-se observado o aumento da frequência de pulso, do débito cardíaco, do volume sistólico, da pressão venosa central e da pressão arterial média. A resistência vascular periférica começou a cair com a infusão de 1-8 mg de etilefrina, porém passou a aumentar nas doses mais altas.

Após a administração intravenosa de propranolol 2,5 mg, observou-se acentuada queda na frequência de pulso, no débito cardíaco, no volume sistólico, na perfusão periférica acompanhado de uma ascensão da pressão arterial média. Estes achados indicam que a etilefrina tem efeitos tanto β_1 como α adrenérgico.

Em um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com comparação de grupos paralelos, multicêntrico foram observados 3 grupos: (3x5 mg etilefrina, 3x10 mg etilefrina 3xplacebo por dia). O objetivo do estudo foi o de determinar a eficácia e tolerabilidade de etilefrina no tratamento de hipotensão ortostática sintomática:

a) Tratamento agudo: eficácia e tolerabilidade da dose de 5 e 10 mg de etilefrina;

b) Tratamento crônico: eficácia e tolerabilidade após 14 dias de tratamento com doses diárias de 15 e 30 mg de etilefrina.

A casuística do referido estudo foi de 366 pacientes randomizados: incluídos na análise de eficácia (intenção de tratamento - ITT): 362 pacientes; 3x10 mg etilefrina: 124 (123); 3x5 mg etilefrina: 121 (119), placebo: 121 (120). Os principais critérios de inclusão foram: Hipotensão ortostática sintomática, pressão arterial sistólica: redução de pelo menos 20 mm Hg após 5 min na posição ereta no teste Schellong; frequência cardíaca: aumento não superior a 10 batimentos por minuto 5 min na posição ereta no teste Schellong.

Todos os 3 tratamentos, incluindo o esquema placebo, produziram efeitos clinicamente visíveis sobre a pressão arterial, com vantagem para o esquema etilefrina, conforme avaliado pela resposta da pressão arterial. Esses efeitos foram confirmados (e foram mais pronunciados) no julgamento, por parte dos investigadores, dos sintomas associados com a hipotensão ortostática sintomática (IHBS-A / IHBS/C) e na avaliação global de eficácia.

- Pacientes que responderam ao tratamento: Na análise de “intenção de tratamento” (ITT) do parâmetro primário “taxa de resposta” 82,9% dos pacientes tratados com 3x10 mg e 78,2% dos pacientes no esquema 3x5mg etilefrina conseguiram resposta em comparação com 73,3% dos pacientes que responderam no esquema placebo ($p=0,087$ e $0,451$).

O efeito agudo de uma dose adicional isolada de 10 mg de etilefrina após 14 dias de tratamento crônico (4º teste Schellong) resultou em uma maior taxa de resposta de 88,6% comparado com 82,9% no 2º teste Schellong. O valor-p para o 4º teste Schellong, comparando o esquema 3x10 mg de etilefrina ao esquema placebo com o Teste Exato de Fischer (bi-caudal) foi 0,699.

A análise de “intenção de tratamento” (ITT) com 362 pacientes avaliados quanto aos parâmetros secundários revelaram os seguintes achados chave:

- Pressão arterial sistólica: corresponde aos resultados relacionados com a dose na variável primária responsiva onde os resultados da pressão arterial sistólica na posição ereta foram dose-dependente, correspondendo a um aumento de 15,0 mm Hg na dose de 10 mg, 13,8 mm Hg na dose de 5 mg, e 12,6 mm Hg no grupo placebo, enquanto a pressão arterial

sistólica na posição supina tenha mostrado uma ligeira redução de aproximadamente 5 – 7 mm Hg, comparável em todos os três grupos.

- Sintomas clínicos: os sintomas clínicos avaliados mostraram uma redução clinicamente relevante na “Soma Total da Pontuação por Paciente” do IHBS-A (8 itens, avaliados pelos sintomas durante cada teste Schellong) e IHBS-C (22 itens, avaliados por períodos de tempo de 14 dias antes do estudo e durante o tratamento), questionários mostrando vantagens estatisticamente significantes para o esquema etilefrina nos testes de exploração.

- Avaliação global: A avaliação global de eficácia mostrou vantagens marcantes e exploratoriamente significantes na avaliação de cada esquema etilefrina com 85% dos casos avaliados com “bom” ou “satisfatório”, comparado com apenas 68% no esquema placebo.

Em conclusão, Todos os 3 tratamentos mostraram uma melhoria clínica da doença durante o período do estudo. Este efeito clinicamente visível foi mais pronunciado para etilefrina, especificamente no esquema 3x10. Foi também confirmado e marcadamente mais pronunciado por efeitos distintos no questionário para os pacientes, avaliando os sintomas clínicos associados à hipotensão ortostática e na avaliação global de eficácia pelos investigadores. Nos parâmetros subjetivos (os mais importantes critérios para os pacientes acometidos por hipotensão ortostática), as pontuações dos sintomas e a avaliação global, as vantagens para o tratamento com etilefrina (mais aumentada na maioria dos casos na dosagem mais alta de etilefrina) foi mais claramente observada do que nos parâmetros objetivos e atingiu significância exploratória nas análises das diferenças entre grupos. Assim sendo, os investigadores relataram um bom efeito terapêutico com vantagens clínicas para etilefrina, na comparação do tratamento com etilefrina ao placebo.

1. Coleman AJ, Leary WP, Asmal AC. The cardiovascular effects of etilefrine. Eur J Clin Pharmacol 1975;8:41-45.
2. Eberhardt R, Hege H. Efficacy and Tolerability of Etilefrine in Comparison to Placebo in Patients with Symptomatic, Orthostatic Hypotension.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

EFORTIL contém a etilefrina, um agente simpatomimético de ação direta, com elevada afinidade pelos receptores alfa-1, beta-1 e beta-2. Por este motivo é capaz de potencializar a contratilidade cardíaca e aumentar o desempenho cardíaco, elevando o volume sistólico; adicionalmente eleva o tônus venoso e a pressão venosa central, provocando um aumento do volume sanguíneo circulante. Demonstrou-se um efeito inotrópico positivo em pacientes com função cardíaca normal ou ligeiramente alterada.

O fármaco eleva a pressão sistólica em maior grau que a diastólica. Consequentemente, em caso de alterações cardiovasculares funcionais, o fármaco pode proporcionar uma melhora dos sintomas tais como tontura, cansaço e tendência a desmaio, assim como estabilizar os parâmetros hemodinâmicos.

Farmacocinética

Após a administração intravenosa, a concentração de etilefrina no plasma mostra um declínio biexponencial; a meia vida da fase alfa é de 6,2 minutos, da fase beta terminal é de 2,2 horas. A eliminação renal de etilefrina e seus metabólitos foi de 78,2% após 24 horas. O metabólito principal foi etilefrina conjugada com ácido sulfúrico, cuja eliminação renal foi de 44,4% da dose administrada, dentro de 24 horas. A proporção de etilefrina livre recuperada na urina foi de 28,3%; o ácido 3-hidroximandélico correspondeu a 3,5% do fármaco eliminado por via renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

EFORTIL é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de etilefrina e em pacientes com desregulação hipotensora, a qual produz uma reação hipertensiva ao levantar.

Como ocorre com outros agentes simpatomiméticos, EFORTIL não deve ser administrado a pacientes com:

- hipertensão
- tireotoxicose
- feocromocitoma
- glaucoma de ângulo fechado
- hipertrofia prostática ou adenoma prostático com retenção urinária

EFORTIL INJETÁVEL PROFISSIONAL

- doença arterial coronária
- insuficiência cardíaca descompensada
- cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica
- estenose das artérias centrais ou válvulas cardíacas

EFORTIL está contraindicado no primeiro trimestre de gravidez e durante a lactação.

EFORTIL está classificado na categoria C de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se proceder com precaução em pacientes com taquicardia, arritmias cardíacas, distúrbios cardiovasculares graves, *diabetes mellitus* e com hipertireoidismo.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, os pacientes devem ser informados de que podem ter efeitos indesejáveis, como tontura, durante o tratamento com EFORTIL injetável. Portanto, recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas e se os pacientes tiverem tonturas, devem evitar tarefas tais potencialmente perigosas.

O uso de etilefrina durante competição atlética pode levar a resultados positivos em testes para o uso de substâncias não clínicas, por exemplo, substâncias para melhor o desempenho atlético.

Este medicamento pode causar doping.

Fertilidade, gravidez e lactação

EFORTIL está contraindicado no primeiro trimestre da gravidez e somente deverá ser utilizado durante o segundo e terceiro trimestres após cuidadosa avaliação sobre os riscos e benefícios do tratamento. A etilefrina pode prejudicar a perfusão útero-placentária e provocar um relaxamento uterino. Como não se pode excluir a possibilidade de o fármaco passar para o leite materno, EFORTIL está contraindicado durante o período de lactação.

Não foram realizados estudos pré-clínicos com etilefrina com relação à fertilidade. Não foram realizados estudos sobre o efeito na fertilidade humana.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos de EFORTIL podem ser potencializados pela administração concomitante de guanetidina, mineralocorticoides, reserpina, hormônios tireoidianos, simpatomiméticos ou outras substâncias com atividade simpatomimética (como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, anti-histamínicos).

Os hidrocarbonetos alifáticos halogenados em anestésicos inalatórios e glicosídeos cardíacos em doses mais elevadas podem aumentar os efeitos dos agentes simpatomiméticos sobre o coração, provocando, assim, o desenvolvimento de arritmias cardíacas.

A di-hidroergotamina aumenta a absorção enteral de EFORTIL, aumentando a sua ação. A atropina pode potencializar o efeito de EFORTIL e aumentar a frequência cardíaca.

O efeito dos medicamentos hipoglicemiantes pode ser diminuído.

Agentes bloqueadores adrenérgicos (alfa-bloqueadores e beta-bloqueadores) podem suprimir parcial ou totalmente os efeitos da etilefrina. O tratamento com beta-bloqueadores pode induzir bradicardia reflexa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C e 30 °C), protegido da luz e da umidade. O prazo de validade de EFORTIL injetável é de 36 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.

EFORTIL injetável se apresenta em ampolas de vidro âmbar, com um líquido claro, de incolor à quase incolor, praticamente isento de partículas. Odor perceptível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Se for indicado o uso intravenoso, deve-se preferir a aplicação por meio de infusão gota a gota. EFORTIL injetável não é compatível com solução de levulose.

Infusão intravenosa: a dose deve ser regulada de forma que se consiga atingir os valores de frequência do pulso e de pressão arterial requeridos e deve ser determinada separadamente para cada paciente. Recomenda-se que os pacientes que recebem infusão intravenosa sejam tratados em uma unidade de cuidados intensivos, com monitorização regular de ECG, pressão arterial e pressão venosa central.

Recomendam-se as seguintes velocidades de infusão:

Adultos e crianças maiores de 6 anos: 0,4 mg/min (0,2-0,6 mg/min)

Crianças de 2 a 6 anos: 0,2 mg/min (0,1-0,4 mg/min)

Crianças menores de 2 anos: 0,1 mg/min (0,05-0,2 mg/min)

Para a infusão deve-se utilizar solução fisiológica de NaCl, solução de Ringer com lactato, solução de glicose a 5% ou solução de xilitol a 10% sem nenhum aditivo suplementar.

Injeção intravenosa: em casos graves de colapso circulatório, EFORTIL pode ser administrado por injeção intravenosa lenta. Em adultos deve-se administrar a metade do conteúdo de uma ampola de 10 mg (=0,5 ml); as doses para crianças devem ser correspondentemente menores.

Injeção intramuscular e subcutânea:

Adultos: 1 ml

Crianças de 6 a 14 anos: 0,7-1 ml

Crianças de 2 a 6 anos: 0,4-0,7 ml

Crianças menores de 2 anos: 0,2-0,4 ml

Caso necessário, a dose deve ser repetida a intervalos de 1-3 horas.

Dose diária máxima: em geral, não devem ser excedidas as seguintes doses diárias máximas:

Adultos e crianças maiores de 6 anos: 50 mg

Crianças de 2 a 6 anos: 40 mg

Crianças menores de 2 anos: 30 mg

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reação comum (>1/100 e <1/10): cefaleia.
- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): ansiedade, insônia, tremor, inquietação, tontura, arritmia, taquicardia, palpitação, náusea.
- Reação com frequência desconhecida (não foi possível calcular com base nos dados disponíveis): hipersensibilidade (reação alérgica), angina pectoris, aumento da pressão arterial, hiperidrose.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: uma superdose aguda ou a injeção intravenosa muito rápida acentua as reações adversas previamente descritas. Adicionalmente, podem ocorrer agitação e vômito. Em lactentes e crianças pequenas, a superdose pode causar depressão respiratória central e coma.

Tratamento: deve-se instituir um tratamento sintomático adequado. Em caso de superdose grave devem ser adotadas medidas de terapia intensiva. Os sintomas devidos à atividade beta-1-simpatomimética devem ser tratados com beta-bloqueadores, administrados de acordo com as normas terapêuticas habituais para esta classe de fármacos.

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

MS – 1.0367.0023

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

EFORTIL INJETÁVEL PROFISSIONAL

**Importado por:**

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286
Itapecerica da Serra – SP
CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Sant Cugat del Vallés - Espanha

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/01/2013.



20121108
I12-00

Histórico de alteração para a 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
11/04/2013	0275575131	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/04/2013	0275575131	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS	Solução injetável 10 mg/mL – 5 ampolas de 1 mL