

EPIFRIN
hemitartarato de epinefrina

Solução Injetável
1 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EPIFRIN 0,1%

hemitartrato de epinefrina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável:

Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL.

USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

epinefrina 1 mg

(equivalente a 1,82 mg de hemitartrato de epinefrina)

veículo estéril q.s.p. 1 mL

(veículo: edetato dissódico, metabissulfato de sódio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis).

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

O **Epifrin** injetável é indicado para o uso concomitante com alguns anestésicos locais para diminuir a velocidade da absorção vascular, prologando a duração de ação da anestesia local e diminuindo o risco de toxicidade do anestésico local.

A epinefrina deve ser usada com precaução e cuidado, em quantidades limitadas, com anestésico local, quando usada para anestesiá áreas com artérias terminais (como dedos das mãos e dos pés ou pênis) ou em áreas com comprometimento de suprimento sanguíneo causado por isquemia, podendo levar a gangrena.

É também indicada para hemorragia superficial em cirurgias oculares, na congestão conjuntival durante a cirurgia e como midríático.

O **Epifrin** pode ser injetado intracameralmente ou subconjuntivamente para controlar a hemorragia, produzindo descongestão conjuntival e midríase, reduzindo a pressão intraocular durante a cirurgia ocular.

Também pode ser aplicada topicamente para controle de sangramentos superficiais de arteríolas e capilares da pele, membranas mucosas ou outros tecidos. Entretanto, apenas pequenas doses devem ser usadas, pois mesmo com a aplicação tópica, a epinefrina pode ser sistemicamente absorvida.

A epinefrina é usada também topicamente como adjuvante no tratamento da hemorragia gengival e no tratamento da hemorragia da pupila.

2. RESULTADO DA EFICÁCIA

Para definir o volume de injeção ideal de adrenalina com alta eficácia para a hemostasia e baixa taxa de complicações em pacientes com úlceras hemorrágicas ativas, foi realizado estudo comparativo prospectivo e randomizado, com um total de 228 pacientes com úlceras hemorrágicas ativas, os quais foram divididos aleatoriamente em três grupos de injeções endoscópicas de 20, 30 e 40 mL de uma solução de adrenalina 1:10000. Os efeitos hemostáticos e os resultados clínicos foram comparados entre os três grupos. Não houve diferenças significativas em todas as variáveis de base entre os três grupos. A hemostasia inicial foi obtida em 97,4%, 98,7% e 100% dos pacientes, respectivamente, nos grupos de epinefrina de 20, 30 e 40 mL. Não houve diferenças significativas na taxa de hemostasia inicial entre os três grupos. A taxa de perfuração de úlcera péptica foi significativamente maior no grupo de epinefrina 40 mL do que nos grupos de 20 e 30 mL ($P < 0,05$). A taxa de recidiva de sangramento foi significativamente mais elevada no grupo que recebeu 20 mL (20,3%) do que no 30 mL (5,3%) e 40 mL (2,8%) de epinefrina grupos ($P < 0,01$). Não houve diferenças significativas nas taxas de intervenção cirúrgica, na necessidade de transfusão, nos dias de internação, nas mortes por hemorragia e mortalidade entre os três grupos. O número de doentes que desenvolveram dor epigástrica devido à injeção endoscópica foi significativamente mais elevado no grupo de epinefrina 40 mL (51/76) do que nos grupos de 20 (2/76) e 30 mL (5/76) grupos de epinefrina ($P < 0,001$). Elevação significativa da pressão arterial sistólica após a injeção endoscópica foi observada no grupo de 40 mL de epinefrina ($P < 0,01$). Significativa na diminuição e normalização da pulsação após injeções endoscópicas foram observadas nos grupos de 20 mL e 30 mL de epinefrina ($P < 0,01$). A injeção de 30 mL de adrenalina diluída (1:10000) pode efetivamente prevenir o sangramento recorrente, com um baixo índice de complicações. O volume de injeção ideal de adrenalina para tratamento endoscópico de úlcera com hemorragia ativa é de 30 mL.

Liou TC1, Lin SC, Wang HY, Chang WH. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcerbleeding. World J Gastroenterol. 2006 May 21;12(19):3108-13.

A adição de epinefrina aumenta a qualidade do bloqueio sensorial durante a anestesia epidural com lidocaína. Foi estudado este efeito em 20 pacientes ASA I que seriam submetidos à anestesia peridural, que foram randomizados para receber 10 mL de lidocaína 1% com (grupo E) e sem (grupo P) epinefrina 1:200.000. Não foram observadas diferenças nos níveis máximos de sensações de perda de frio, picada de agulha e de toque entre os dois grupos. Foi sugerido que a anestesia epidural utilizando 10 mL de lidocaína 1% com epinefrina produz um bloqueio mais intenso tanto na fibras nervosas sensitivas de maior diâmetro quanto nas de menor diâmetro, do que a lidocaína isolada.

Sakura S, Sumi M, Morimoto N, Saito Y. The addition of epinephrine increases intensity of sensory block during epidural anesthesia with lidocaine. Regional Anesthesia and pain Medicine 1999; 24 (6): 541-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O **Epifrin** é indicado como adjuvante para anestesia local e no auxílio cirúrgico como anti-hemorrágico, descongestionante, midrítrico e como anti-hemorrágico local. É também indicado no tratamento de reações anafiláticas e pode ser usado no controle do broncoespasmo durante a anestesia.

A epinefrina é prontamente destruída por agentes alcalinizantes e oxidantes, como por exemplo, oxigênio, cloro, bromo, iodo, permanganatos, cromatos, nitratos e sais que facilmente reduzam metais, especialmente o ferro.

Mecanismo de Ação

Adjuvante na Anestesia Local:

A epinefrina atua nos receptores alfa-adrenérgicos da pele, membranas mucosas e vísceras, produzindo vasoconstrição. Esta ação diminui a velocidade da absorção vascular do anestésico local quando usado com epinefrina. Ligado a essa atuação da epinefrina, a anestesia local tem a duração de ação prolongada, diminuindo o risco de toxicidade do anestésico.

Auxílio Cirúrgico (anti-hemorrágico, descongestionante, midrítrico):

A epinefrina atua nos receptores alfa-adrenérgicos da conjuntiva produzindo vasoconstrição e hemostasia de pequenos vasos, como também a diminuição da congestão conjuntival.

A epinefrina contrai o músculo dilatador da pupila pela ação nos receptores alfa-adrenérgicos, resultando na dilatação da pupila (midríase).

Anti-hemorrágico (tópico):

A epinefrina atua nos receptores alfa-adrenérgicos da pele, membranas mucosas e vísceras produzindo vasoconstrição e hemostasia de pequenos vasos.

Farmacocinética:

A epinefrina é bem absorvida tanto pela via intramuscular como pela via subcutânea. É metabolizada no fígado, nervos terminais simpáticos e outros tecidos.

O início da ação é variável pela via intramuscular e pela via subcutânea, a ação inicia após 6 a 15 minutos da administração.

O tempo para atingir o efeito de pico é de 0,3 horas após administração subcutânea. A duração da ação da epinefrina quando administrada por via intramuscular ou subcutânea é menor do que 1 a 4 horas. Pequenas quantidades da droga são excretadas inalteradas por via renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O produto é contraindicado em casos de hipersensibilidade à epinefrina ou aos componentes da fórmula.

A epinefrina está contraindicada nos casos de pacientes com dano cerebral orgânico, doença cardiovascular incluindo angina pectoris, arritmias cardíacas, dilatação cardíaca, arteriosclerose cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária, insuficiência coronária, doença cardíaca degenerativa, hipertensão, doença cardíaca isquêmica, doença cardíaca orgânica, colapso circulatório ou hipotensão induzida por fenotiazina (o efeito pressor da epinefrina pode ser revertido pela fenotiazina, resultando em uma queda adicional da pressão sanguínea), *diabetes mellitus* (uma potencial hiperglicemia induzida por droga pode resultar em perda do controle da diabete, podendo ser necessário aumentar a dose de insulina ou agentes hipoglicêmicos, especialmente com a epinefrina), glaucoma de ângulo fechado ou predisposição a, hipertireoidismo, doença de Parkinson (rigidez e tremor podem aumentar temporariamente), feocromocitoma diagnosticado ou suspeito, desordens psiconeuróticas (piora dos sintomas), suscetibilidade a simpatomiméticos, choque cardiogênico traumático ou hemorrágico (aumento da demanda de oxigênio miocárdio no choque cardiogênico).

Este medicamento é contraindicado para o uso em pacientes que apresentarem, hipersensibilidade aos componentes da fórmula do Epifrin.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções e Advertências

Carcinogenicidade e Mutagenicidade:

Ainda não foram realizados longos estudos em animais para avaliação de uma potencial carcinogenicidade ou mutagenicidade. Não há evidências de que a epinefrina seja carcinogênica ou mutagênica em humanos.

Gravidez: Categoria C

A epinefrina atravessa a placenta. Estudos adequados e bem controlados em humanos não foram realizados. O uso de epinefrina durante a gravidez pode causar anoxia no feto.

Estudos em animais tem mostrado que a epinefrina causa efeitos teratogênicos em ratos quando administrados em doses de 25 vezes maiores que a dose humana.

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

Trabalho de Parto:

A epinefrina não é recomendada para uso durante o trabalho de parto, pois a ação relaxante dos músculos do útero pode atrasar o segundo estágio. Quando administrado em altas doses, suficiente para reduzir a contração uterina, a epinefrina pode causar atonia uterina prolongada com hemorragia.

Parto:

A administração parenteral de epinefrina para manutenção da pressão sanguínea durante a anestesia regional para o parto, pode causar aceleração dos batimentos cardíacos do feto e não deve ser usada quando a pressão sanguínea materna exceder 130/80.

Amamentação:

A epinefrina é distribuída no leite materno. O uso em lactantes pode causar sérias reações adversas no recém-nascido.

Uso Pediátrico:

A epinefrina deve ser usada com cuidado em recém-nascidos e crianças, pois tem ocorrido síncope após administração de epinefrina em crianças asmáticas.

Uso Geriátrico:

Não existem informações disponíveis que relacionem a idade com os efeitos da epinefrina em pacientes geriátricos.

Uso Odontológico:

A epinefrina é usada na refração da mucosa gengival. Pode ocorrer a absorção sistêmica da epinefrina após a aplicação para retração da mucosa, especialmente em superfícies esfoladas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vasodilatadores de ação rápida, tais como os nitritos:

O uso concomitante pode bloquear os efeitos alfa-adrenérgicos da epinefrina, resultando possivelmente em grave hipotensão e taquicardia e também pode reduzir o efeito antianginoso do amil nitrito.

clorofórmio, ciclopropano, halotano ou tricloroetileno:

O uso concomitante com epinefrina pode aumentar o risco de graves arritmias ventriculares, pois os anestésicos inalatórios aumentam a sensibilidade do miocárdio aos simpatomiméticos. A epinefrina deve ser usada com cuidado e em doses substancialmente reduzidas em pacientes que receberam anestésicos inalatórios hidrocarbonados.

enflurano, isoflurano e metoxiflurano:

Podem também causar alguma sensibilização dos efeitos simpatomiméticos no miocárdio. É recomendado precaução durante o uso concomitante com simpatomiméticos.

Anestésico parenteral local:

A epinefrina deve ser usada com precaução e cuidado, em quantidades limitadas, com anestésico local, quando usada para anestésiar áreas com artérias terminais (como dedos das mãos e dos pés ou pênis) ou em áreas com comprometimento de suprimento sanguíneo causado por isquemia, podendo levar a gangrena.

Antidepressivos tricíclicos ou maprotilina:

O uso concomitante pode potencializar os efeitos cardiovasculares da epinefrina, possivelmente resultando em arritmias, taquicardia ou grave hipertensão ou hiperpirexia.

Agentes hipoglicemiantes orais ou insulina:

Os efeitos podem ser diminuídos quando esses medicamentos são usados concomitantemente com epinefrina, pois a epinefrina aumenta a glicose sanguínea, por inibir a glicose dos tecidos periféricos e por promover a glicogenólise. Pode ser necessário o ajuste da dose dos agentes hipoglicemiantes orais.

diatrizoatos, iotalamatos ou loxaglatos:

Os efeitos neurológicos destes medicamentos, incluindo paraplegia, podem ser aumentados durante a aortografia, quando são administrados após agentes hipertensivos como a epinefrina parenteral, usada para aumentar o contraste. O aumento dos efeitos neurológicos é devido a captação dos vasos da circulação esplênica, forçando o material do contraste para dentro dos vasos, levando à espinha dorsal e cordão espinhal.

diidroergotamina, mesilatos de ergoloides, ergonovina, ergotamina, metil-ergonovina, metilsergida ou ocitocina:

O uso concomitante com diidroergotamina, ergonovina, metil-ergonovina ou metilsergida com epinefrina, pode resultar em intensificação da vasoconstrição. Pode ser necessário ajustar a dose.

O uso concomitante de mesilatos de ergoloides ou ergotamina com epinefrina pode produzir isquemia vascular periféricas e gangrena, portanto não recomendado.

O uso concomitante de ergonovina, ergotamina, metilergonina ou ocitocina, pode potencializar o efeito pressor da epinefrina e resultar em grave hipertensão. Raramente no pós-parto, pode ocorrer a ruptura de vasos sanguíneos cerebrais.

doxapram:

Na adição para possibilitar o aumento da estimulação do SNC, o uso concomitante pode aumentar o efeito pressor do doxapram ou da epinefrina.

guanadrel ou guanetidina:

Na adição para possibilitar a diminuição do efeito hipotensivo do guanadrel ou guanetidina, o uso concomitante pode potencializar o efeito pressor da epinefrina, assim como resultar na inibição simpatomimética fornecida pelos neurônios adrenérgicos, possivelmente resultando em hipertensão e arritmias cardíacas.

mazindol:

Na adição para possibilitar o aumento da estimulação do SNC, o uso concomitante pode potencializar o efeito pressor da epinefrina. Se necessário, administrar um agente aminopressor para paciente que recebeu recentemente o mazindol, iniciando a terapia pressora com doses reduzidas e monitorando a pressão sanguínea em intervalos frequentes.

mecamilamina, metildopa ou trimetofam:

Na adição para possibilitar a diminuição dos efeitos hipotensivos destes medicamentos, o uso concomitante pode intensificar a resposta pressora da epinefrina.

metilfenidato:

Na adição para possibilitar o aumento da estimulação do SNC, o uso concomitante pode potencializar o efeito pressor da epinefrina.

Alcaloides de Rauwolfia:

Na adição para possibilitar a diminuição dos efeitos hipotensivos de alcaloides de Rauwolfia, o uso concomitante pode teoricamente prolongar a ação, prevenindo a captação para dentro dos grânulos de armazenamento dos simpatomiméticos de ação direta; a supersensitividade da desnervação é também uma possível resposta. Embora não se saiba se o uso concomitante com epinefrina produza graves efeitos adversos, um significativo aumento da pressão sanguínea tem sido registrado quando gotas oftálmicas de fenilefrina são administradas em pacientes que receberam reserpina. Precauções e acompanhamento são recomendados.

ritodrina:

O uso concomitante pode também aumentar o efeito da epinefrina ou ritodrina, potencializando outros efeitos.

Outros simpatomiméticos:

Na adição para possibilitar o aumento da estimulação do SNC, o uso concomitante pode aumentar os efeitos cardiovasculares de outros simpatomiméticos ou broncodilatadores adrenérgicos, potencializando outros efeitos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Epifrin deve ser conservado abaixo de 25°C, protegido da luz.

O prazo de validade do produto é de 18 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Não utilizar medicamento vencido.

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.

Aspectos físicos e organolépticos

Epifrin é uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis.

Não usar a solução se apresentar coloração rósea ou marrom ou contendo precipitado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A solução injetável de **Epifrin 1:1000** (1 mg/mL), deve ser diluída antes da administração intravenosa.

Para administração intravenosa:

Na parada cardio-respiratória 1 mg por via intravenosa *em bolus* a cada 3-5 minutos.

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.

Como adjuvante de anestesia local:

Para uso com anestésicos locais: epinefrina 1:100.000 a 1:200.000 é a concentração usual geralmente empregada.

Para uso com anestésico intraespinal: 0,2 a 0,4 mL da solução 1:1.000.

No auxílio cirúrgico como anti-hemorrágico, descongestionante e midriático: por via intracameral ou subconjuntiva, de 0,01% a 0,1% (base) em solução de 1:10.000 a 1:1000.

Como anti-hemorrágico tópico: de 0,002% a 0,1% (base) em solução de 1:50.000 a 1:1000.

Crianças:

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

Para adjuvante de anestésicos local, no auxílio da cirurgia como anti-hemorrágico, descongestionante e midriático e como anti-hemorrágico tópico, seguir as doses recomendadas para adultos e adolescentes.

Parada cardiorrespiratória:

- Neonatos: 0,01 – 0,03 mg/Kg (0,1 – 0,3 mL/Kg da solução 1:10.000) endovenoso, a cada 3 – 5 minutos se necessário.
- Crianças: 0,01 mg/Kg (0,1 mL/Kg da solução 1:10.000) endovenoso, a cada 3 – 5 minutos se necessário.
- Dose intratecal em crianças: 0,1 mg/Kg (0,1 mL/Kg da solução 1:1.000) a cada 3 – 5 minutos (dose máxima 10 mg).

Descartar a porção da solução não utilizada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Se o aumento da pressão arterial foi induzido inadvertidamente por epinefrina injetável, pode ocorrer angina pectoris, ruptura da aorta ou hemorragia cerebral.

Reações Adversas que necessitam de atenção médica:

Desconforto ou dores no peito, contínua ou grave; calafrio ou febre; convulsões; vertigem ou tontura contínua ou grave; taquicardia, alucinação, cefaleia contínua ou grave; hipertensão e hipotensão; arritmias; náusea ou vômito contínuo ou grave; falta de ar ou distúrbios respiratórios; tremor; ansiedade; nervosismo ou inquietação; aumento da pupilas ou visão turva; pele fria ou pálida; fraqueza grave (sinal de superdosagem).

Podem ocorrer alucinações com a administração de altas doses.

Reações Adversas não conhecidas:

Alterações de humor ou mentais, entorpecimento das mãos e dos pés, manchas roxas.

Reações Alérgicas aos sulfitos:

Coloração azulada na pele; vertigem grave ou sensação de desmaio; rubor ou vermelhidão da pele; rash cutâneo, coceira ou urticária; inchaço da face, lábios ou pálpebras; chiado ou dificuldade respiratória.

Alteração em Exames Laboratoriais

As concentrações de glicose sanguínea e as concentrações de ácido láctico sérico podem ser aumentadas.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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.

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

N.º do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Rótulo/Caixa

Registro M.S.: 1.0298.0186

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

- ☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- ☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- ☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- ☐ **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
30/06/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Epifrin)	30/06/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Epifrin)	30/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP e VPS	Solução Injetável 1 mg/mL Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL.