

Adren Ped®
(epinefrina)

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

0,1 mg/mL

Adren Ped®
epinefrina

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:

0,1 mg/mL (equivalente a diluição 1:10.000) – Caixa contendo 100 ampolas de 5 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO · USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO.

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução injetável contém:

epinefrina.....0,1 mg

Veículo q.s.p1 mL

(metabissulfito de sódio, edetato dissódico, ácido clorídrico, cloreto de sódio e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O uso da epinefrina encontra-se indicado nas seguintes ocasiões:

- Suporte hemodinâmico em situações de parada cardiorespiratória ou estados de choque;
- Reações de anafilaxia ou choque anafilático;
- Crise asmática grave e pouco responsiva às medidas terapêuticas habituais;
- Em associação aos anestésicos locais, de forma a promover incremento na duração do efeito analgésico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

I. Suporte hemodinâmico, parada respiratória ou estados de choque

Foi conduzido por Perondi et al. (2004) um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego comparando altas doses com doses padrão de epinefrina em crianças com parada cardíaca após falha de uma dose inicial padrão de epinefrina. O estudo incluiu 68 crianças e avaliou a sobrevivência 24 horas após a parada cardíaca. Foi visto que a taxa de sobrevivência às 24 horas foi menor no grupo de alta dose de epinefrina em comparação com o grupo de dose padrão. Nenhum dos pacientes no grupo de alta dose, em comparação com quatro no grupo de dose padrão, sobreviveu até a alta hospitalar. Logo, o estudo não encontrou benefícios no uso de altas doses de epinefrina como terapia de resgate após parada cardíaca em crianças, após falha de uma dose inicial padrão. Os dados sugerem que a terapia com altas doses pode ser pior do que a terapia com doses padrão. Vários ensaios clínicos randomizados e controlados envolvendo adultos têm consistentemente demonstrado que a administração inicial e subsequente de altas doses de epinefrina durante a ressuscitação cardiopulmonar não melhora o desfecho em comparação com a administração de epinefrina em dose padrão. A administração de epinefrina é recomendada durante a ressuscitação cardiopulmonar devido sua capacidade de melhorar a perfusão coronariana e cerebral, direcionando o fluxo sanguíneo sistêmico limitado para as circulações coronariana e cerebral através de seus efeitos vasoconstritores periféricos.

Conforme BERNOCHE et al. (2019), as doses devem ser baseadas no peso corpóreo atual (crianças não obesas) ou no ideal estimado pela altura (crianças obesas) para minimizar o risco de toxicidade; não se deve ultrapassar a dose preconizada para adultos. Doses altas de epinefrina não são recomendadas na rotina, pois não melhoram o prognóstico neurológico e nem a sobrevida do paciente.

Perondi MB, Reis AG, Paiva EF, Nadkarni VM, Berg RA. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2004 Apr 22;350(17):1722-30.

BERNOCHE, Claudia et al. Atualização da diretriz de ressuscitação cardiopulmonar e cuidados cardiovasculares de emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 113, p. 449-663, 2019.

II. Reações de anafilaxia ou choque anafilático

De acordo com Simons et al. (2001), o tratamento inicial da anafilaxia com o uso de epinefrina se deve através de seus efeitos β_1 -adrenérgicos, incluindo vasoconstrição, aumento da resistência vascular periférica e diminuição do edema da mucosa e dos efeitos β_2 -adrenérgicos, incluindo broncodilatação e diminuição da liberação de histamina, triptase e outros mediadores químicos da inflamação.

Um estudo prospectivo, randomizado, cego e de grupos paralelos conduzido por Simons et al. (1998), comparou a absorção de epinefrina após injeção subcutânea e intramuscular. Foi visto que a absorção intramuscular é significativamente mais rápida, os valores de Cmax observados foram maiores nos indivíduos que receberam epinefrina intramuscular do que subcutânea. O tempo

médio para atingir a concentração plasmática máxima foi de 8 minutos para injeção intramuscular e 34 minutos para subcutânea. O estudo sugere que a injeção intramuscular de epinefrina é preferível à subcutânea em crianças, devido à absorção mais rápida. Nenhum efeito adverso grave ocorreu após a injeção de epinefrina em nenhuma criança.

Conforme CARDONA et al. (2020), a epinefrina administrada por via intramuscular é geralmente bem tolerada. Isto contrasta com a via intravenosa, onde podem ocorrer arritmias potencialmente fatais como resultado da administração em bolus de epinefrina. Por esse motivo, a via intravenosa não é recomendada para o tratamento inicial da anafilaxia e, se utilizada, deve ser administrada em pacientes monitorados por pessoal com experiência em diluição e administração das doses corretas, e preferencialmente administrada como infusão intravenosa por meio de uma bomba de infusão.

Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Nov;108(5):871-3. doi: 10.1067/mai.2001.119409. PMID: 11692118.

Simons, F. Estelle R., et al. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 101(1), 33-37.

CARDONA, Victoria et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World allergy journal*, v. 13, n. 10, p. 100472, 2020.

III. Crise asmática grave

Gotz et al. (1981), avaliou várias doses de epinefrina (0,1 mg, 0,3 mg e 0,5 mg) para o tratamento de asma aguda. Neste estudo foi demonstrado que a administração de epinefrina em todas as doses resultou em broncodilatação, levando a uma melhoria nos parâmetros de função pulmonar.

A epinefrina subcutânea em solução 1:1000 é efetiva na reversão da crise asmática aguda grave, segundo evidenciaram Lin et al. Os investigadores compararam os resultados obtidos com o uso parenteral da epinefrina ou a administração de terbutalina pela nebulização no desfecho da crise asmática que atinge crianças. O grupo de crianças que recebeu epinefrina 0,01 mL/Kg na apresentação 1:1000 cursou com melhores valores da saturação de oxigênio ($p < 0,001$) e de volume expiratório forçado de primeiro segundo ($p = 0,027$) em relação aos que receberam terbutalina.

Em situações especiais, conforme Dalcin et al. (2009), o uso intravenoso ou subcutâneo da epinefrina na asma aguda grave pode ser considerada como medida terapêutica importante em pacientes jovens (idade menor que 40 anos) em que o tratamento inalatório não foi possível ou não resultou em resposta broncodilatadora significativa, na tentativa de postergar a intubação endotraqueal ou de reduzir a hiper inflamação progressiva em pacientes submetidos à ventilação mecânica.

Gotz VP, Brandstetter RD, Mar DD. Bronchodilatory effect of subcutaneous epinephrine in acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1981 Oct;10(10):518-20.

Lin YZ, Hsieh KH, Chang LF, Chu CY. Terbutaline nebulization and epinephrine injection in treating acute asthmatic children. *PediatrAllergyImmunol.* 1996 May; 7 (2): 95 - 9.

DALCIN, Paulo de Tarso Roth; PERIN, Christiano. Manejo da asma aguda em adultos na sala de emergência: evidências atuais. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2009, 55: 82-88.

IV. Associação aos anestésicos locais

Kito et al realizaram um estudo com oitenta pacientes, estado físico ASA I ou ASA II, que iriam realizar cirurgia urológica ou ginecológica. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de acordo com a mistura das drogas injetadas. Todos os grupos receberam 60 mg de lidocaína hiperbárica em 7,5% de solução de dextrose com as seguintes associações: grupo A (controle) - 0,6 mL de solução isotônica de cloreto de sódio; grupo B - epinefrina (1:1000) 0,2 mL (0,2 mg) + solução isotônica de cloreto de sódio 0,4 mL; grupo C - epinefrina 0,4 mL (0,4 mg) + solução isotônica de cloreto de sódio 0,2 mL e grupo D - epinefrina 0,6 mL (0,6 mg). A adição de epinefrina (Grupos B, C, e D) prolongou o tempo para a regressão do nível analgésico para com os do grupo A ($P < 0,05$), com maior prolongamento observado no grupo D. O uso do fármaco na solução 1:1000 em associação com o anestésico lidocaína resulta em maior duração do efeito analgésico, sendo este tempo dependente diretamente da dose de epinefrina empregada. Assim, a epinefrina possibilita a postergação da ação analgésica dos anestésicos aplicados nos segmentos lombossacro e torácico da coluna vertebral.

No estudo randomizado e duplo cego de Hamzei et al. (2015) foi avaliado o efeito da adição de epinefrina 1:1000 e 1:10000 à lidocaína e fentanil na anestesia espinal, focando na duração da paralisia, analgesia e alterações hemodinâmicas em 66 mulheres grávidas submetidas à cesariana. O estudo demonstrou que não houve diferença significativa entre os grupos em termos de prolongamento da paralisia, analgesia, náusea e vômito pós-operatório e variáveis hemodinâmicas. De acordo com o estudo, a utilização de epinefrina na diluição de 1:10.000 (0,1 mg/mL) combinada com lidocaína ou fentanila é recomendada para o procedimento anestesia espinal em cesariana, uma vez que não produziu diferenças significativas em comparação com a epinefrina 1:1000.

Kito K, Kato H, Shibata M, Adachi T, Nakao S, Mori K. The effect of varied doses of epinephrine on duration of lidocaine spinal anesthesia in the thoracic and lumbosacral dermatomes. *AnesthAnalg.* 1998 May; 86 (5):1018 - 22.

Hamzei A, Nazemi SH, Alam A, Davarinia Motlagh Gochan A, Kazemi A. Comparing diferente epinephrine concentrations for spinal anesthesia in cesarean section: a double-blind randomized clinical trial. Iran J med Sci. 2015; 40(4): 302-308.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A ação da epinefrina, assim como as demais substâncias simpatomiméticas, correlaciona-se principalmente ao receptor ao qual se interage. Após a ocorrência dessa interação, há uma alteração da permeabilidade da membrana celular, desencadeando uma série de reações intracelulares, na dependência do tipo de receptor e tecido envolvido com o local onde se deu a ligação.

Especificamente, a epinefrina interage-se com os receptores α e β , assim como com alguns de seus subtipos. Esses receptores localizam-se nas terminações nervosas pré-sinápticas e em algumas pós-sinápticas. Essas terminações podem ser observadas periféricamente, no tecido vascular e adiposo, assim como no coração, pulmões, plaquetas, leucócitos, rins, entre outros.

Existem dois subtipos de receptores α -adrenérgicos (α_1 e α_2 , sendo esses subdivididos em outros três subtipos) e três subtipos de receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2 e β_3). Ao serem ativados, observam-se os seguintes principais eventos:

- α_1 – adrenérgico: vasoconstrição, relaxamento da musculatura do trato gastrointestinal, secreção salivar e glicogenólise hepática.
- α_2 – adrenérgico: inibição da liberação de determinados transmissores (como a norepinefrina e a acetilcolina pelo sistema nervoso autônomo), agregação plaquetária, contração da musculatura lisa vascular, inibição da liberação de insulina.
- β_1 – adrenérgico: aumento da contração da musculatura miocárdica e da frequência cardíaca.
- β_2 – adrenérgico: dilatação brônquica, relaxamento da musculatura lisa visceral, glicogenólise hepática e tremor.
- β_3 – adrenérgico: lipólise.

Propriedades farmacocinéticas

Por via subcutânea, a epinefrina apresenta uma absorção lenta, em decorrência da vasoconstrição local. Contudo, pela via intramuscular, sua absorção se dá de forma mais rápida, tendo em vista a maior vascularização.

A epinefrina atravessa pouco a barreira hematoencefálica, pois possui baixa lipossolubilidade, apresentando, portanto, poucos efeitos no encéfalo. Não obstante, a epinefrina é capaz de atravessar a barreira placentária e afetar a circulação fetal.

A epinefrina é rapidamente metabolizada e inativada por processos que incluem difusão e degradação enzimática, tanto no fígado, quanto nos tecidos em que atua nos sítios de sua utilização neuronal.

É degradada pelas enzimas catecol-O-metiltransferase (COMT) e monoamino oxidase (MAO), presentes em grande quantidade no fígado. De forma geral, a epinefrina é convertida em metanefrina, através de uma reação de metilação promovida pela COMT e, posteriormente, sofre um processo de oxidação, desempenhado pela MAO, gerando o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (ácido vanilmandélico – VMA) ou então é convertido, também por essa enzima, em ácido 3,4-dihidroxi-mandélico. Este último ácido pode ser novamente metilado pela COMT e transformado, mais uma vez, em 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol.

Os produtos da conversão da epinefrina são eliminados principalmente pela urina em indivíduos normais. Entretanto, na presença de situações patológicas como o feocromocitoma (um tumor da medula adrenal produtos de catecolaminas), pode-se observar uma elevada concentração desses metabólitos, como também de epinefrina e norepinefrina.

O tempo de meia-vida da epinefrina é extremamente curto (cerca de 1 minuto).

4. CONTRAINDICAÇÕES

A epinefrina é contraindicada em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

A epinefrina é normalmente utilizada em situações de emergência. Nesses casos, qualquer contraindicação é relativa.

Não se deve administrar epinefrina em pacientes que estão sobre tratamento com beta-bloqueadores em virtude do potencial elevado de desenvolvimento de hipertensão severa e hemorragia cerebral.

A epinefrina é contra-indicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida às aminas simpaticomiméticas.

Não deve ser utilizado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado.

Não deve ser utilizado em pacientes anestesiados com agentes como ciclopropano ou halotano, que podem sensibilizar o coração à ação arritmica de drogas simpaticomiméticas.

A epinefrina normalmente não deve ser usada em casos em que medicamentos vasopressores possam ser contra-indicados, por exemplo, na tireotoxicose, diabetes, pacientes recebendo inibidores da MAO, em obstetrícia quando a pressão arterial materna excede 130/80 mmHg ou durante o parto, e na hipertensão e outras doenças cardiovasculares.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes portadores de asma brônquica de longa duração, o uso da epinefrina deve ser feito com cautela, visto que nesses pacientes, o enfisema pulmonar subjacente pode proporcionar o surgimento de uma cardiopatia degenerativa. Nessa situação, o uso de epinefrina pode favorecer o surgimento de arritmias cardíacas muitas vezes fatais.

Pacientes que possuem angina devem receber, em caso de extrema necessidade, a epinefrina com muita precaução. O uso dessa substância nesses indivíduos pode provocar piora da dor anginosa.

A administração inadvertida de epinefrina pode resultar em pressão arterial elevada, podendo causar angina, ruptura da aorta ou hemorragia cerebral.

Embora a epinefrina possa produzir fibrilação ventricular, suas ações na restauração da atividade elétrica em assistolia e no aumento da desfibrilação do ventrículo fibrilante são bem documentadas. No entanto, o medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com fibrilação ventricular. Em pacientes com ritmo pré-fibrilatório, a epinefrina intravenosa deve ser usada com prudência e extrema cautela, devido à sua ação excitatória sobre o coração. Como o miocárdio é sensibilizado para essa ação do medicamento por muitos agentes anestésicos, a epinefrina pode converter assistolia em fibrilação ventricular se usada no tratamento de acidentes cardíacos anestésicos.

Adren Ped® deve ser usado com cautela em idosos e em pacientes com hipertireoidismo, hipertensão, diabetes e doenças cardíacas/arritmias. Pacientes com asma brônquica crônica e enfisema, que desenvolveram doença cardíaca degenerativa, devem receber o medicamento com extrema cautela.

Fatalidades também podem resultar de edema pulmonar devido à constrição periférica e estimulação cardíaca produzidas.

Adren Ped® pode induzir arritmias cardíacas graves em pacientes sem doenças cardíacas e naqueles com doenças cardíacas ou que estão tomando medicamentos que sensibilizam o miocárdio.

Este medicamento contém metabissulfito 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.

Este medicamento contém 3,6 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Gravidez:

O uso de adrenalina (epinefrina) durante o trabalho de parto é contraindicado porque pode atrasar a segunda fase, inibindo as contrações espontâneas ou induzidas por ocitocina do útero humano grávido.

A adrenalina demonstrou ser teratogênica em ratos quando administrada em doses cerca de 25 vezes maiores que as doses humanas. Não se sabe se a epinefrina pode causar danos fetais quando administrada a uma mulher grávida ou pode afetar a capacidade reprodutiva. A adrenalina deve ser administrada a uma mulher grávida somente se for claramente necessária.

A administração parenteral de epinefrina, se usada para manter a pressão arterial durante a anestesia baixa ou outra raquianestesia para o parto, pode causar aceleração da frequência cardíaca fetal e não deve ser usada em obstetrícia quando a pressão arterial materna excede 130/80 mmHg.

Categoria de risco na gravidez: C

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

Amamentação:

A epinefrina é excretada no leite materno. As mães que recebem epinefrina devem evitar amamentar.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade:

Não há informações disponíveis sobre os efeitos da adrenalina na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se deve administrar a epinefrina em conjunto, na mesma via, com bicarbonato, em virtude da instabilidade da droga em soluções alcalinas.

É comumente feita a associação de anestésicos locais com a epinefrina para maior potencialização anestésica. Contudo, caso tenha ocorrido o uso prévio de cocaína, a epinefrina não deverá ser administrada, em decorrência da maior probabilidade de ocorrer arritmias cardíacas.

Vasodilatadores de ação rápida: Estes podem neutralizar os efeitos pressores acentuados da adrenalina (epinefrina).

Anestésicos gerais: A administração de adrenalina (epinefrina) em pacientes recebendo ciclopropano, hidrocarboneto halogenado ou anestésicos gerais voláteis semelhantes que aumentam a irritabilidade cardíaca e parecem sensibilizar o miocárdio à adrenalina (epinefrina), pode resultar em arritmias, incluindo contrações ventriculares prematuras, taquicardia ou fibrilação e edema pulmonar agudo se houver hipóxia.

Anestésicos voláteis contendo halogênio: arritmia ventricular grave (aumento da frequência cardíaca/Excitabilidade).

Drogas cardiovasculares: A adrenalina (epinefrina) não deve ser usada em pacientes que recebem altas doses de outros medicamentos, por ex. quinidina, digoxina e outros glicosídeos cardíacos, que podem sensibilizar o coração a arritmias.

Terapia anti-hipertensiva: É aconselhável cuidado especial em pacientes que recebem terapia anti-hipertensiva, pois pode resultar em hipertensão grave.

Bloqueadores alfa-adrenérgicos: Os alfa-bloqueadores têm efeitos vasoconstritores e hipertensivos de adrenalina, aumentando o risco de hipotensão e taquicardia.

Bloqueadores beta: A administração de adrenalina (epinefrina) a pacientes recebendo betabloqueadores não seletivos (por exemplo, propranolol) podem resultar em hipotensão grave, seguida de bradicardia reflexa, devido à estimulação dos receptores adrenérgicos.

A epinefrina apresenta atuação em receptores α e β adrenérgicos de forma direta, conseqüentemente, podem existir interações com outros medicamentos que também agem sobre esses receptores. Ressalva importante deve ser dada em pacientes que estão em uso de beta-bloqueadores. A administração de epinefrina, nesses casos, poderá ocasionar uma hipertensão severa e até mesmo hemorragia cerebral, visto que as ações desse hormônio sobre os receptores α_1 -adrenérgicos não são inibidas.

Betabloqueadores cardiosseletivos. Os betabloqueadores, especialmente os agentes não cardiosseletivos, também neutralizam os efeitos cardíacos e broncodilatadores da adrenalina.

Pode haver maior dificuldade no tratamento de uma reação do tipo alérgico em pacientes em uso de betabloqueadores. Nestes pacientes, a reação pode ser mais grave devido aos efeitos farmacológicos dos betabloqueadores e problemas com alterações de fluidos. A adrenalina deve ser administrada com cautela, pois pode não apresentar os efeitos habituais no tratamento da anafilaxia. Por um lado, podem ser necessárias doses maiores de epinefrina para superar o broncoespasmo, enquanto, por outro, estas doses podem estar associadas a uma estimulação alfa-adrenérgica excessiva com conseqüente hipertensão, reflexo bradicardia e bloqueio cardíaco e possível potenciação do broncoespasmo. Alternativas ao uso de grandes doses de epinefrina incluem cuidados de suporte vigorosos, como fluidos e o uso de beta-agonistas, incluindo salbutamol parenteral ou isoproterenol para superar o broncoespasmo e norepinefrina para superar a hipotensão.

Sistema nervoso central e outras drogas: Os antidepressivos tricíclicos, alguns outros antidepressivos, alguns anti-histamínicos e hormônios da tireoide podem potencializar os efeitos da adrenalina (epinefrina), especialmente no ritmo e frequência cardíaca.

Drogas que causam perda de potássio: O efeito hipocalêmico da adrenalina (epinefrina) pode ser potencializado por outros medicamentos que causam perda de potássio, incluindo corticosteróides, diuréticos depletos de potássio e aminofilina ou teofilina; pacientes que recebem altas doses de agonistas beta 2-adrenérgicos concomitantemente devem ter sua concentração plasmática de potássio monitoradas.

Agentes hipoglicêmicos: A hiperglicemia induzida pela adrenalina (epinefrina) pode levar à perda do controle do açúcar no sangue em pacientes diabéticos tratados com agentes hipoglicemiantes.

Antidepressivos imipramina: hipertensão paroxística com possível arritmia (inibição de Captação de simpaticomiméticos nas fibras simpáticas).

Antidepressivos serotoninérgicos e adrenérgicos: hipertensão paroxística com possível arritmia (inibição da captação de simpaticomiméticos nas fibras simpáticas).

Simpaticomiméticos: A administração concomitante de outros simpaticomiméticos pode aumentar a toxicidade aumentar devido a possíveis efeitos aditivos.

Pacientes em uso de IMAO não devem receber tratamento simpaticomimético.

A adrenalina também deve ser usada com cautela com outros medicamentos (por exemplo, glicosídeos digitálicos) que sensibilizam o miocárdio às ações dos medicamentos simpaticomiméticos.

Adrenalina (epinefrina) não deve ser administrada concomitantemente com outros agentes simpaticomiméticos devido à possibilidade de efeito aditivo e aumento da toxicidade.

IMAOs não seletivos: Aumentam o efeito pressor da adrenalina, que geralmente é apenas moderado.

Inibidores seletivos da MAO-A, linezolida (por extrapolação de inibidores não seletivos da MAO): risco de aumentar o efeito de aumento da pressão arterial.

Insulina ou agentes hipoglicemiantes orais: pode ocorrer hiperglicemia induzida por adrenalina. Perda do controle glicêmico em pacientes diabéticos tratados com insulina ou hipoglicemiantes orais.

Diuréticos: os agentes diuréticos podem diminuir a resposta vascular a medicamentos pressores, como a epinefrina.

Guanetidina: a adrenalina pode antagonizar o bloqueio neuronal produzido pela guanetidina, resultando na diminuição do efeito anti-hipertensivo e exigindo aumento da dosagem desta última.

Antagonistas da Pressão: Medicamentos que contrariam os efeitos pressores da epinefrina incluem bloqueadores alfa, vasodilatadores como nitratos, diuréticos, anti-hipertensivos e alcaloides do ergot.

Potencialização da Ação de Catecolaminas: Alguns medicamentos podem intensificar os efeitos das catecolaminas, como a adrenalina.

Antidepressivos Tricíclicos: Reduzem a inativação das catecolaminas, aumentando a ação da adrenalina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 5 mL.

Características organolépticas: A solução é incolor a levemente amarelada. Não há nenhuma cor rosa ou precipitado. De odor característico, livre de material particulado.

Prazo de Validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento é estável até 24 horas em temperatura ambiente (15 a 30°C) e protegido da luz, quando diluído em Solução de Glicose a 5% ou Solução de Cloreto de Sódio 0,9%.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adren Ped® (epinefrina) 0,1 mg/mL solução injetável, pode ser administrada por via intramuscular, subcutânea ou intravenosa, sendo neste último caso, aplicada de forma lenta diretamente, ou diluída (1 para 100.000).

Instruções para diluição: Adren Ped® pode ser diluído em Solução de Glicose a 5%, ou Solução de Cloreto de Sódio 0,9% na proporção de 1 parte do medicamento, para 9 partes de solução de infusão para obtenção de uma diluição de 1:100.000, equivalente a 10 µg por mL. Exemplo: Diluir 5 mL de Adren Ped® em 45 mL da solução de infusão, obtendo um volume final de 50 mL.

Nestas condições, a diluição de Adren Ped® é estável até 24 horas quando conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C) e protegida da luz. Diluições com soluções de infusão e concentrações diferentes das descritas anteriormente, devem ser administradas imediatamente após o preparo.

Choque Anafilático

O uso da epinefrina no choque anafilático é sugerido na dose de 5 mL de uma solução 0,1 mg/mL (1 / 10.000) (500 µg) por via intramuscular, sendo repetida a cada 5 minutos quando necessário.

Para crianças, as doses consideradas para administração dependem da idade e peso. Entretanto, valores de 10 µg/kg intramuscular são usualmente prescritos, sem muitos eventos adversos. Recomenda-se a administração de 50 µg para crianças com menos de 6 meses de idade; de 120 µg para crianças entre 6 meses e 6 anos de idade; de 250 µg, para aquelas entre 6 e 12 anos.

Ao se observar o peso da criança, uma dose de 150 µg pode ser empregada naquelas entre 15 e 30 kg. Já aquelas com mais de 30 kg, 300 µg apresentam um efeito apreciável e sem muitos danos.

Caso seja feita a administração intravenosa, ressalta-se a importância de que a mesma seja efetuada bem lentamente, a fim de diminuir a possibilidade de vasoespasmos entre outros transtornos cardiovasculares. Nesses casos, para adultos, a dose é de 500 µg. Para crianças, a dose inicial recomendada é de 0,1 mg/mL [equivalente a 1 mL da solução de Adren Ped® 0,1 mg/mL]. Se

necessário, pode ser administrada uma dose inicial de epinefrina intravenosa de 0,1mg [10 mL da solução preparada com 1 mL de Adren Ped® de 0,1 mg/mL] em 10 mL de injeção de cloreto de sódio a 0,9% administrada ao longo de 5 a 10 minutos (a dose inicial pode ter que ser reduzida em crianças pequenas), seguida de uma infusão contínua a uma taxa inicial de 0,1 µg /kg por minuto (até um máximo de 1,5 µg /kg por minuto).

Suporte Intensivo Cardiovascular

Sugere-se que, para adultos, seja realizada uma dose intravenosa de 1 mg, inicialmente 10 mL da solução de 0,1 mg/mL (1/10.000). Essa dose poderá ser repetida quantas vezes for necessário, respeitando um intervalo mínimo de 2 a 3 minutos durante o processo de ressuscitação cardíaca.

Para crianças, a dose intravenosa usual é de 0,01 mg/kg [0,1 mL/kg da solução de Adren Ped® 0,1 mg/mL]. Doses intravenosas podem ser repetidas a cada 5 minutos, se necessário. Para neonatos, a dose intravenosa usual é de 0,01 a 0,03 mg/kg [0,1 a 0,3 mL/kg da solução de Adren Ped® 0,1 mg/mL]. Doses intravenosas podem ser repetidas a cada 5 minutos, se necessário.

Ao ser iniciada a infusão contínua, em especial em situações críticas, como o choque ou pós-parada cardíaca, deve-se acelerar a infusão (para acima de 20 mL/hora) até que surja taquicardia. O aparecimento desse sinal indica que a droga está apresentando efeito. Após isso, deve-se reduzir a infusão para o que foi inicialmente previsto.

Deve-se dar preferência a bomba de seringa para realizar a infusão venosa. Os rolos ou pulsos da bomba de infusão poderão induzir irregularidade na velocidade a qual a epinefrina é infundida, produzindo instabilidade da mesma.

Exacerbação Aguda da Asma

Em virtude de sua capacidade de provocar broncodilatação, a epinefrina consiste em um excelente recurso em caso de exacerbação aguda de asma. Nessa situação, ela poderá ser administrada na forma intramuscular ou subcutânea. Não obstante essa possibilidade de uso deve-se ressaltar que os β_2 agonistas, como o salbutamol, apresentam propriedades de aliviar o broncoespasmo de uma maneira superior a epinefrina e com menos efeitos cardiovasculares, comparativamente a esta última. Todavia, quando a epinefrina for a opção disponível, deverá ser utilizada, no caso de adultos, na dose de 3 a 5 mL de solução aquosa de 0,1 mg/mL (1 / 10.000) (300 a 500 µg), de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas.

Para crianças, a dose recomendada é de 0,01 mg/kg [0,1 mL/kg de solução de 0,1 mg/mL] ou 0,3 mg/m² [3 mL/m² de uma solução de 0,1 mg/mL] até um máximo de 0,5 mg [5 mL de uma solução de 0,1 mg/mL] por via subcutânea. As doses podem ser repetidas em intervalos de 20 minutos a 4 horas, dependendo da gravidade da condição e da resposta do paciente.

Adjuvante aos Anestésicos Locais

A epinefrina permite que ocorra uma lenta difusão do anestésico, limitando, portanto, a sua dissipação e, com isso, prolongando seu efeito. Essa utilização, quando bem empregada, apresenta pouca toxicidade. A concentração de epinefrina empregada com anestésicos locais geralmente é na ordem de 1 / 200.000 (5 µg/mL). Entretanto, uma observação importante deve ser feita: a epinefrina não pode ser empregada na anestesia de dígitos, orelhas, nariz, pênis ou bolsa escrotal, devido ao fato de ter um potencial efeito isquêmico e poder ocasionar necrose tecidual. Para procedimentos dentários, pode-se empregar a diluição de 1 / 80.000 ou superior (12,5 µg/mL).

Orientações para abertura da ampola:

A ampola de Adren Ped® possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

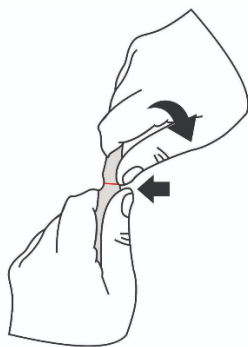
No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.

No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.

Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

Anel de ruptura (Vibrac):

1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



Ponto único (OPC):

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para trás para realizar a abertura da ampola.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Situações como ansiedade, tremores, cefaleia, palpitação, taquicardia (muitas vezes seguida de dor anginosa), arritmias (extrasístoles, taquicardia ventricular ou supraventricular), hipersalivação, hiperglicemia, fraqueza, zumbido, sudorese excessiva, dispneia e frio nas extremidades corporais podem ocorrer, mesmo em baixas doses.

A epinefrina não atravessa a barreira hemato-encefálica. Contudo, seus efeitos centrais podem ser observados como consequência aos efeitos periféricos. Altas doses administradas (superdosagem) podem provocar arritmias cardíacas graves, um súbito aumento da pressão arterial, sendo inclusive capaz de produzir hemorragia cerebral, edema pulmonar, isquemia de extremidade, esplâncnica e renal. Esses eventos adversos também podem ser observados mesmo em doses habitualmente utilizadas.

A capacidade vasoconstritora da epinefrina faz com que ela seja um potente causador de isquemia e, em consequência, de gangrena, especialmente se administrada em extremidades como dedos, nariz, orelha e pênis. O extravasamento da epinefrina infundida pode provocar necrose tecidual. A aplicação de injeção de fentolamina pode ser útil na reversão da vasoconstrição provocada pela injeção inadvertida de epinefrina nas extremidades.

Após manobras de reanimação, pode-se observar a presença de taquicardia e hipertensão grave, especialmente quando foram utilizadas mega-doses (de 0,01 mg/kg a 0,1 mg/kg) da solução não diluída. O emprego da epinefrina nessa dosagem não é mais empregado atualmente, a não ser em casos refratários, nos casos associados ao choque séptico grave, choque anafilático avançado e quando a pressão intra-arterial (PIA) estiver sendo monitorada durante a parada (CTI, anestesia) e está em níveis inferiores a 20 – 30 mmHg.

Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas de Superdosagem: A administração errônea de grandes doses de epinefrina pode levar a desconforto precordial, vômito, dor de cabeça e dispneia, além de elevar anormalmente a pressão sanguínea.

A superdose ou aplicação intravenosa acidental de adrenalina pode levar a hipertensão grave. Isso pode resultar em derrames cerebrais potencialmente fatais, ataques cardíacos ou acidentes vasculares cerebrais (hemorragias cerebrais, disritmias, como bradicardia transitória, seguida de taquicardia, que podem levar a arritmia, necrose do miocárdio, edema pulmonar agudo, insuficiência renal).

Tratamento de Superdosagem: Os efeitos tóxicos da superdosagem podem ser contrariados com a injeção de um bloqueador alfa-adrenérgico e um bloqueador beta-adrenérgico. Em caso de aumento acentuado da pressão sanguínea, vasodilatadores de ação rápida, como os nitritos, ou agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos, podem ser administrados para contrariar os efeitos pressores marcantes de grandes doses de epinefrina.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1343.0220

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

Registrado por:

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Produzido por:

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Montes Claros - MG

SAC 0800 031 1133

USO SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Rev.01



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/02/2026	0134565/26-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/05/2022	2670243/22-6	Registro de medicamento inovador (nova concentração)	26/01/26	NA	VPS	- SOL INJ IM/IV/SC CX 100 AMP VD AMB X 5 ML
26/02/2026	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Advertências e precauções. - Posologia e modo de usar.	VPS	- SOL INJ IM/IV/SC CX 100 AMP VD AMB X 5 ML