



Hyfren[®]

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda

solução injetável 1 mg/mL

Hyfren®

epinefrina
1 mg/mL

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA



APRESENTAÇÕES

Solução injetável.

Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar de 1 mL

Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar de 1 mL

USO INTRAMUSCULAR/ INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola contém:

epinefrina 1 mg

excipientes: (bissulfito de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis) q.s.p 1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 0,01mL/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.

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.

Referências bibliográficas

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. *Anesth Analg.* 1998 May; 86 (5):1018 - 22. Lin YZ, Hsieh KH, Chang LF, Chu CY. Terbutaline nebulization and epinephrine injection in treating acute asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996 May; 7 (2): 95 - 9.

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-dihidroximandélico. 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 sob tratamento com beta-bloqueadores em virtude do potencial elevado de desenvolvimento de hipertensão severa e hemorragia cerebral.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não é recomendada durante o trabalho de parto, em vista da possibilidade de retardar a segunda fase.

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.

Este medicamento contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas suscetíveis. 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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. 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

ATENÇÃO: A EPINEFRINA É FOTOSSENSÍVEL. A EXPOSIÇÃO À LUZ CAUSA DEGRADAÇÃO DA SUBSTÂNCIA E PERDA DO EFEITO. ESTE PRODUTO SÓ DEVE SER RETIRADO DA EMBALAGEM NO MOMENTO DO USO.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 1 mL.

Características organolépticas: solução incolor a levemente amarelada.

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

Número do 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.

A epinefrina apresenta-se compatível e estável por 24 horas quando diluída em solução de glicose a 5% e solução de cloreto de sódio 0,9%, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C. Proteger da luz.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A epinefrina solução injetável, pode ser administrada por via intramuscular, subcutânea ou intravenosa, sendo neste último caso, aplicada de forma lenta e diluída (1 para 10.000 ou 1 para 100.000).

Choque Anafilático

O uso da epinefrina no choque anafilático é sugerido na dose de 0,5 mL de uma solução de 1/1000 (500µg) 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 50µg 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 adulto, a dose é de 500 µg, e para crianças, de 10 µg/kg, dadas através de uma diluição de 1/10.000 em uma velocidade de 1mL ou menos por minuto.

Suporte Intensivo Cardiovascular

Sugere-se que, para adultos, seja realizada uma dose intravenosa de 1mg, inicialmente (10 mL de uma solução de 1/10.000). Essa dose poderá ser repetida quantas vezes forem necessárias, respeitando um intervalo mínimo de 2 a 3 minutos durante o processo de ressuscitação cardíaca. Em se tratando de crianças, a dosagem mais uma vez deverá respeitar o peso, sendo sugerida nessa situação, a injeção de 10 µg/Kg por via intravenosa. 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 β2 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 0,3 a 0,5 mL de solução aquosa de 1/1000 (300 a 500 µg), de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas.

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 (5µg/mL). Entretanto, uma observação importante deve ser feita: a epinefrina não pode ser empregada na anestesia de dedos, 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).

Hemorragia

Para a contenção de um processo hemorrágico superficial, a epinefrina é uma medicação que pode ser empregada. Nessa situação, ela promove a vasoconstrição de arteríolas e capilares que podem estar causando o sangramento. A apresentação aquosa na diluição de 1/1000 é a normalmente utilizada embebida em algodão ou gaze ou mesmo na forma de *spray*. No

entanto, ela não é capaz de interromper definitivamente o sangramento interno.

Modo de usar

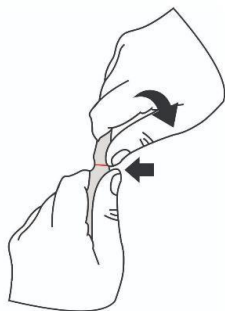
Orientações para abertura da ampola:

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.

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.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Situações como ansiedade, tremores, cefaleia, palpitação, taquicardia (muitas vezes seguida de dor anginosa), arritmias (extra-sístoles, 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 hematoencefálica. 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 dígitos, 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 megadoses (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.

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

10. SUPERDOSE

O tratamento dos casos de superdosagem é apenas suportivo, em virtude da curta meia-vida da epinefrina.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0082

Farm. Resp.: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF-MG n° 26.287

Hypofarma- Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda
R. Dr. Irineu Marcellini, 303 – Ribeirão das Neves – MG CNPJ: 17.174.657/0001-78
Indústria Brasileira
SAC 0800 704 5144

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B
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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29.10.2020	3773217/20-0	10457 - Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29.10.2020	3773217/20-0	10457 - Similar- Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29.10.2020	Apresentações 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres Legais	VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VDAMB X 1 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML

25.02.2021	0748405/21-4	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25.02.2021	0748405/21-4	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25.02.2021	Alteração em Dizeres Legais	VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VDAMB X 1 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
23.02.2022	0678616/22-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23.02.2022	0678616/22-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23.02.2022	Inclusão do símbolo de marca registrada INPI	VP/V PS	1 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VDAMB X 1 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
29.08.2023	0913961/23-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29.08.2023	0913961/23-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29.08.2023	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 01/06/2023	VP/V PS	1 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VDAMB X 1 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML

15.01.2025	0060332/25-5	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15.01.2025	0060332/25-5	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15.01.2025	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 22/10/2024. Adequação no item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES?	VP/VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
31.01.2025	0138460/25-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	31.01.2025	0138460/25-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	31.01.2025	I - Identificação do medicamento	VP/VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML

25.04.2025	*gerado após o peticionamento eletrônico	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	25.04.2025	*gerado após o peticionamento eletrônico	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	25.04.2025	Adequação do item “Identificação do Medicamento” com a inclusão da frase de intercambialidade conforme “Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade”.	VP/VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VDAMB X 1 ML
------------	--	---	------------	--	--	------------	---	--------	--