

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ephedrine Sintetica 50 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske inneholder 50 mg efedrinhydroklorid.

1 ampulle med 1 ml oppløsning inneholder 50 mg efedrinhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs væske, uten synlige partikler.

Oppløsningens pH er 5,0–6,5.

Oppløsningens osmolalitet er 270–300 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av hypotensjon fra spinal eller epidural anestesi og under generell anestesi hos voksne og ungdom (over 12 år).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Efedrin må gis ved laveste effektive dose over kortest mulig periode.

Voksne og ungdom: Sakte intravenøs injeksjon av 5 mg (høyst 10 mg), gjentatt etter behov hvert 3.–4. min. Total døgndose må ikke overskride 150 mg.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av efedrin hos barn fra 0 til og med 12 år er ikke fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre pasienter

Som for voksne, med start fra 5 mg boluser. En økt dose kan være nødvendig blant de svært eldre.

Administrasjonsmåte

Efedrin skal bare brukes av eller under oppsyn av anestesilege som intravenøs injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Efedrin bør ikke brukes ved

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1
- hypereksitabilitet, feokromocytom,
- Kombinasjon med fenylpropanolamin, fenylefrin, pseudoefedrin, metylfenidat (andre indirekte

sympatomimetika)

Administrering av efedrin til pasienter som gjennomgår eller har gjennomgått behandling med ikke-selektive MAO-hemmere i løpet av de 2 siste ukene, er kontraindisert siden kombinasjonen kan forårsake alvorlig, kanskje dødelig, hypertensjon.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle advarsler

Efedrin må brukes med forsiktighet ved

- diabetes mellitus
- hypertensjon
- prostatahypertrofi
- ukontrollert hypertyroidisme
- trangvinklet glaukom
- kronisk angst/pykiatriske sykdommer

Det må også utvises forsiktighet hos pasienter med hjerte- og karsykdommer, for eksempel iskemisk hjertesykdom, arytmi eller takykardi, okklusive karsykdommer, inkludert arteriosklerose eller aneurismer. Smerter i brystet kan presipitere hos pasienter med angina pectoris.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan ha risiko for toksisitet og bør behandles med forsiktighet ved minste effektive dose.

Dose til en eldre pasient må velges med forsiktighet, vanligvis startes i nedre del av doseområdet, gjenspeile høyere forekomst av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon og ta hensyn til samtidig sykdom eller annen legemiddelbehandling.

Forsiktighetsregler

Efedrin må brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere hjerteproblemer.

Interferens med serologisk testing

Idrettsutøvere: advarsel, dette legemidlet inneholder et virkestoff som kan forårsake en positiv reaksjon i anti-dopingtester.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner

- Indirekte sympatomimetika (fenylpropanolamin, pseudoefedrin, fenylefrin, metylfenidat): risiko for vasokonstriksjon og/eller akutte episoder av hypertensjon.
- Ikke-selektive MAO-hemmere: Administrering av efedrin til pasienter som gjennomgår eller har gjennomgått behandling med ikke-selektive MAO-hemmere i løpet av de 2 siste ukene, er kontraindisert siden kombinasjonen kan forårsake alvorlig, kanskje dødelig, hypertensjon.

Kombinasjoner som frarådes

- Volatile halogenerte anestesimidler: Alvorlige ventrikkelaritmier (økt kardial eksitabilitet). Ikke desto mindre viser de nye flyktige legemidlene, som sevofluran og desfluran, mindre bivirkninger for hjertet, og dette muliggjør en mulig samtidig administrasjon av efedrin.
- Trisykliske antidepressiva (f.eks. imipramin): Paroksymal hypertensjon med mulighet for aritmier (adrenalin eller noradrenalin hemmes adgang i sympatiske fibre).
- Noradrenalin- og serotoninopptakshemmere (minalcipran, venlafaksin): Paroksymal hypertensjon med mulighet for aritmier (adrenalin eller noradrenalin hemmes adgang i sympatiske fibre).

- Guanetidin og relaterte produkter: Betraktelig forhøyning av blodtrykk (hyperreaktivitet koblet til redusert sympatisk tone og/eller at adrenalin eller noradrenalin hemmes adgang i sympatiske fibre). Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, bruk lavere doser av sympatomimetika og utvis forsiktighet.
- Sibutramin: Paroksymal hypertensjon med mulighet for arytmier (adrenalin eller noradrenalin hemmes adgang i sympatiske fibre).
- Selektive MAO-A-hemmere (moklobemid, toloksaton): Risiko for vasokonstriksjon og/eller episoder av hypertensjon.
- Linezolid: Risiko for vasokonstriksjon og/eller episoder med hypertensjon.
- Ergotalkaloider: Risiko for vasokonstriksjon og/eller episoder med hypertensjon.

Kombinasjoner som krever forsiktighetsregler ved bruk

- Alfa- og beta-adrenerge blokkere: Alfablokkere (f.eks. fentotamin) reduserer vasopressoreffekten av efedrin. Betablokkere kan hemme hjerte- og bronkodilatatoreffekten av efedrin.
- Reserpin og metyldopa reduserer vasopressorhandlingen av efedrin.
- Teofyllin og derivater (aminofyllin). Samtidig administrasjon av efedrin og teofyllin kan føre til insomnia, nervøsitet og gastrointestinale problemer.
- Stoffer som endrer pH i urin (alkalisering, f.eks. fra acetazolamid eller natriumbikarbonat, hemmer nyreutskillelse av efedrin).
- Kortikosteroider: Det er påvist at efedrin øker clearance av deksametason.
- Antiepileptika: økt plasmakonsentrasjon av fenytoin og kanskje av fenobarbiton og primidon.
- Klonidin, atropin: øker pressoreffekten av efedrin.
- Oksytocin og oksytocikum: alvorlig post partum hypertensjon har blitt beskrevet hos pasienter som har mottatt både en vasopressor (dvs. metoksamin, fenylefrin, efedrin) og et oksytocikum (dvs. metylergonovin, ergonovin). Noen av disse pasientene opplevde slag.
- Hjerteglykosider: efedrin med et hjerteglykosid, f.eks. digitalis, kan øke muligheten for arytmier.
- Aminofyllin eller andre xantiner, diuretikabehandling: samtidig administrasjon kan føre til hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av efedrin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Efedrin går over i morkaken, og dette er assosiert med økning i fosterets hjerterefrekvens og slagvariabilitet.

Efedrin er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om efedrin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Selv om det mangler spesifikke data i denne forbindelse, antas det at efedrin går over i morkaken og videre til morsmelken. Amming bør stoppes i to dager etter at legemidlet er gitt. Det er rapportert om irritabilitet og forstyrrede søvn mønstre hos spedbarn som ble ammet.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Fertilitet

Studier på dyr er utilstrekkelig med hensyn på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Frekvens	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10.000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Organsystem						
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						endringer i primær hemostase
Forstyrrelser i immunsystemet						hypersensitivitet
Psykiatriske sykdommer				angst		forvirring, depresjon
Nevrologiske sykdommer		søvnløshet, nervøsitet	skjelving, svetting, migrene			irritabilitet
Øyesykdommer	episoder av trangvinklet glaukom hos pasienter som er anatomisk predisponert					
Hjertesykdommer			takykardi, hjerterebank	hjerterytmier, hypertensjon, prekordial smerte		
Gastrointestinale sykdommer			kvalme, oppkast			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett						muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier			akutt urinretensjon			
Hud- og underhudssykdommer						Hudutslett

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Ved overdosering observeres følgende: migrene, kvalme, oppkast, hypertensjon, takykardi, feber, paranoid psykose, hallusinasjoner, ventrikulære og supraventrikulære hjerterytmeforstyrrelser, respirasjonsdepresjon, krampeanfall og koma.

Den dødelige dosen hos mennesker er ca. 2 g, tilsvarende blodkonsentrasjoner på ca. 3,5-20 mg/l.

Administrasjon

For å behandle overdosering og kontrollere stimulering av sentralnervesystemet og krampeanfall kan diazepam administreres ved doser fra 0,1-0,2 mg/kg per injeksjon. Dosen på 10-20 mg kan administreres samtidig via

sakte intravenøs administrasjon.

For å behandle magnetisering, hallusinasjoner og hypertensjon bør klorpromazin administreres.

For å behandle alvorlig hypertensjon kan fentolamin eller en annen alfa-adrenerg reseptorblokker administreres.

For å behandle hypertensjon eller alvorlig takyarytmi kan en beta-blokker som propranolol vise seg å være gunstig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Adrenerge og dopaminerge midler.

ATC-kode: C01CA26

Efedrin er et sympatomimetisk amin som virker direkte på alfa- og betareseptorer og indirekte ved å øke frigivelsen av noradrenalin fra de sympatiske nerveendene. Som med alle sympatomimetiske stoffer stimulerer efedrin sentralnervesystemet, hjerte- og karsystemet, åndedrettssystemet og lukkemusklene i fordøyelses- og urinveissystemet. Efedrin kan fremprovosere en økning av glykemi.

Etter intravenøs injeksjon av en dose på mellom 10 og 25 mg vedvarer effektene på hjertet i 1 time.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Efedrin absorberes raskt og fullstendig etter oral, intramuskulær eller subkutan administrasjon.

Efedrinhydroklorid sirkulerer fritt i plasmaet.

Distribusjon

Selv om det mangler spesifikk informasjon, antas efedrin å gå over i morkaken og videre i morsmelken.

Etter injeksjon distribueres det raskt i kroppen og samler seg i lever, nyrer, lunger, milt og hjerne. Denne oppsamlingen fører til høye distribusjonsvolumer mellom 122 og 320 liter.

Biotransformasjon

En liten fraksjon av efedrin metaboliseres sakte i leveren ved oksiderende deaminering, demetylering, aromatisk hydroksylering og konjugering. Metabolittene er identifisert som p-hydroksyefedrin, p-hydroksynorefedrin, norefedrin og konjugater av disse forbindelsene.

Eliminasjon

Utskillelse avhenger av pH i urinen:

Fra 73 til 99 % (gjennomsnitt: 88 %) i sur urin,

Fra 22 til 35 % (gjennomsnitt: 27 %) i alkalisk urin.

Etter oral eller parenteral administrasjon skilles 77 % av efedrin ut i uendret form i urinen.

Halveringstiden avhenger av pH i urinen. I sur urin ved pH = 5 er halveringstiden 3 timer. I alkalisk urin ved pH = 6,3 er halveringstiden ca. 6 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke gjennomført studier på gjeldende standarder for fertilitet. Det er imidlertid observert antiøstrogene effekter av efedrin på utviklede rotter ved dose på 5 mg/kg oralt, som indikerer potensielle effekter på kvinnelig fertilitet.

Teratogenitetsstudier hos dyr viste at efedrin kan forårsake kardiovaskulære defekter, reduksjon i fertilitet, fostertap og bukveggdefekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydroksid (for pH-justering)
Saltsyre (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, da det ikke foreligger noen studier når det gjelder uforlikeligheter.

6.3 Holdbarhet

2 år
Produktet må brukes umiddelbart etter at det er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare, fargeløse glassampuller med ett knekkpunkt av type I.
Eske à 10 ampuller. Hver ampulle inneholder 1 ml oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning:

Ampullen er kun til engangsbruk.
Kast ampullen etter bruk. MÅ IKKE GJENBRUKES.
Innholdet i uåpnet og uskadet ampull er sterilt og må ikke åpnes før bruk.
Produktet må kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før det administreres. Bruk kun klar og fargefri væske uten partikler eller bunnfall.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12758

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

22.09.2021