

20. april 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Efedrin "Unimedic", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30721

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efedrin "Unimedic"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 5 mg ephedrinhydrochlorid.

10 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 50 mg ephedrinhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder natrium. 1 ml indeholder 3,20 mg svarende til 0,139 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

pH 4,0-6,5

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hypotension, i forbindelse med spinal, epidural eller generel anæstesi.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Efedrin må kun anvendes af eller under tilsyn af en anæstesilæge.

Dosering

Voksne:

Langsom intravenøs injektion af 5-10 mg, som gentages efter behov hvert 3.-4. minut. Manglende effekt efter 30 mg bør medføre fornyet overvejelse i valg af lægemiddel.

*Pædiatrisk population*

Unge (12-17 år):

Langsom intravenøs injektion af 3-3,75 mg, som gentages efter behov hvert 3.-4. minut (højst 9 mg per dosis) i henhold til respons, højst 30 mg per behandling.

Børn (1-11 år):

Langsom intravenøs injektion af 0,5-0,75 mg/kg eller 17-25 mg/m2 hvert 3.-4. minut i henhold til respons, højst 30 mg per behandling.

Børn (under 1år):

Sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-1 år er ikke klarlagt.

*Særlige populationer*

Ældre:

Hos den meget ældre population ≥ 85 år kan der være et øget behov for ephedrin til at justere hypotension efter anæstesi på grund af et fald i systemisk vaskulær modstand.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion skal der ved indgivelse af ephedrin tages hensyn til at størstedelen af ephedrin udskilles uomdannet i urinen, se pkt. 4.4 og 5.2.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for ephedrin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ephedrin skal anvendes med forsigtighed til patienter med:

* Hypertension
* Hjerte-kar-sygdom
* Diabetes mellitus
* Hyperthyreoidisme
* Snævervinklet glaukom
* Prostatahypertrofi
* Svært nedsat nyrefunktion

Der skal udvises stor forsigtighed hos patienter med hjerte-kar-sygdomme, f.eks. iskæmisk hjertesygdom, arytmi eller takykardi, okklusive vaskulære sygdomme, herunder arteriosklerose, hypertension eller aneurismer. Hjertesmerter kan udløses hos patienter med angina pectoris.

Ephedrin skal anvendes med forsigtighed til patienter, der får anæstesi med:

Cyclopropan, halothan eller andre halogenerede anæstetika, idet de kan fremkalde ventrikulær arytmi.

En øget risiko for vasokonstriktion og/eller akut hypertension skal tages i betragtning, når ephedrin indgives sammen med indirekte virkende sympatomimetika (phenylpropanolamin, pseudoephedrin, phenylephrin, methylphenidat).

Ephedrin interagerer med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) og må ikke gives til patienter, der er i behandling med disse, eller inden for 14 dage efter afslutningen af en sådan behandling. Det anbefales at undgå at anvende ephedrin og andre sympatomimetika samtidigt med reversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (se pkt. 4.5).

Der kan være en øget risiko for arytmier, hvis ephedrin gives til patienter, der behandles med hjerteglykosider, quinidin eller tricykliske antidepressiva.

Ephedrin øger blodtrykket, og der bør udvises ekstra forsigtighed hos patienter i antihypertensiv behandling. Interaktioner mellem ephedrin og alfa- og betablokkere kan være komplekse.

Uønskede metaboliske virkninger af høje doser ephedrin kan forværres ved samtidig indgivelse af høje doser kortikosteroider. Patienter skal derfor omhyggeligt monitoreres, når de to former for behandling bruges samtidig, selv om denne forsigtighedsregel ikke er så relevant ved inhalationsbehandling med kortikosteroider.

Hypokaliæmi forbindelse t med høje doser ephedrin kan medføre øget modtagelighed over for digitalisinducerede hjertearytmier. Hypokaliæmi kan forstærkes ved samtidig indgivelse af aminophyllin eller andre xanthiner, kortikosteroider eller ved behandling med diuretika.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dette lægemiddel indeholder 32 mg natrium pr. 10 ml hætteglas, svarende til 1,6 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Indirekte virkende sympatomimetika (phenylpropanolamin, pseudoephedrin, phenylephrin, methylphenidat)*

Der er øget risiko for vasokonstriktion og/eller akuthypertension, hvis ephedrin kombineres med indirekte virkende sympatomimetika (se pkt. 4.4).

*Flygtige halogenerede inhalationsanæstetika*

Der er risiko for alvorlige ventrikulære arytmier (øget hjerteekscitabilitet), hvis ephedrin kombineres med flygtige halogenerede inhalationsanæstetika (se pkt. 4.4).

*Antidepressiva, hjerte glykosider og quinidin*

Ved samtidig administration af ephedrin og tricykliske antidepressiva (clomipramin, amitriptylin, nortriptylin) og SNRI (serotonin -og noradrenalingenoptagshæmmere) (venlafaxin, reboxetin, duloxetin) er der risiko for paroksysmal hypertension med mulighed for arytmier (hæmning af adrenalins eller noradrenalins indtrængen i de sympatiske fibre). Tilsvarende er risikoen for arytmier til stede ved samtidig administration med hjerteglykosider og quinidin.

*Guanethidin og relaterede stoffer*

Der er risiko for væsentligt øget blodtryk (hyperreaktivitet forbundet med reduktion i sympatisk tonus og/eller hæmning af adrenalins eller noradrenalins indtrængen i de sympatiske fibre).

*Reversible, selektive MAO-A-hæmmere (moclobemid)*

Der er risiko for øget hypertensiv virkning og samtidig administration bør undgås.

Behandling med ephedrin kan startes tidligere end 14 dage efter seponering af moclobemid, pga. den relativt korte halveringstid af moclobemid (se pkt. 4.4).

*Reversible, non-selektive MAO-A-hæmmere (linezolid)*

Ved kombination med antibiotikumet linezolid (en svag og reversibel, non-selektiv MAO-hæmmer) er der risiko for øget hypertensiv virkning. Samtidig administration bør undgås.

*Irreversible, selektive MAO-B-hæmmere (rasagilin og safinamid)*

Der er risiko for øget hypertensiv virkning ved samtidig administration.

*Levodopa og bromocriptin*

Der er risiko for additiv kardiovaskulær toksicitet ved samtidig administration.

*Seleglin*

Alvorlig hypertension kan forekomme, og samtidig administration bør undgås.

*COMT-hæmmere (entacapon, tolcapon)*

Alvorlig hypertension er rapporteret med entacapon (sandsynligvis pga. hæmmet nedbrydning af noradrenalin) og samtidig administration bør undgås. En lignende interaktion kan forventes med tolcapon.

*Theophyllin*

Samtidig administration af ephedrin og theophyllin kan medføre søvnløshed, nervøsitet og gastrointestinale problemer.

*Clonidin*

Der er øget blodtryksrespons over for ephedrin hos patienter, der allerede er behandlet med clonidin.

*Kortikosteroider*

Ephedrin har vist sig at øge clearance af dexamethason. Den potentielle indvirkning på effekten af dexamethason skal monitoreres, og dosis skal justeres, når det er relevant.

*Antihypertensiva*

Ephedrin kan modvirke effekten af alfa- og betablokkere.

*Oxytocin*

Kan medføre hypertension ved at forstærke pressoreffekten af karkontraherende sympatomimetika såsom ephedrin.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ephedrin til gravide kvinder.

Ephedrin bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre moderens kliniske tilstand kræver behandling med det. Ephedrin passerer placenta, og dette har været forbundet med en øget føtalhjertefrekvens og variation i hjerteslag.

I forbindelse med kejsersnit kan ephedrin anvendes til forebyggelse af hypotension forårsaget af spinal anæstesi. Der er observeret føtal acidose i forbindelse med brug af ephedrin. Dette blev imidlertid ikke omsat til skadelige virkninger på neonatale resultater afspejlet i Apgar score.

Eftersom parenteral indgivelse af ephedrin kan medføre acceleration af fostrets hjertefrekvens, bør præparatet ikke anvendes, når moderens blodtryk overstiger 130/80 mmHg.

Amning

Ephedrin udskilles i modermælken, og derfor skal amningen stilles i bero i 2 dage efter indgivelsen. Irritabilitet og forstyrret søvnmønster er rapporteret hos ammede børn.

Fertilitet

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne anføres i henhold til følgende definition af hyppighed:

Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100, <1/10); Ikke almindelig (≥1/1,000, <1/100); Sjælden: (≥1/10.000, <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabuleret liste over bivirkninger, der vides at være forbundet med ephedrin:

| **Systemorganklasser** | **Bivirkninger** | **Frekvens** |
| --- | --- | --- |
| Immunsystemet | Overfølsomhed | *Ikke kendt* |
| Psykiske forstyrrelser | Forvirring, angst, depression | *Almindelig* |
|  | Psykotiske tilstande, frygt | *Ikke kendt* |
| Nervesystemet | Nervøsitet, irritabilitet, rastløshed, svaghed, søvnløshed, hovedpine, øget svedtendens | *Almindelig* |
|  | Tremor, øget spytsekretion | *Ikke kendt* |
| Øjne | Episoder med snæverviklet glaukom | *Ikke kendt* |
| Hjerte | Palpitationer, hypertension, takykardi | *Almindelig* |
|  | Hjertearytmier | *Sjælden* |
|  | Angina pectoris, refleksbradykardi, hjertestop, hypotension | *Ikke kendt* |
| Vaskulære sygdomme | Hjerneblødning | *Ikke kendt* |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø | *Almindelig* |
| Lungeødem | *Ikke kendt* |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning | *Almindelig* |
|  | Nedsat appetit | *Ikke kendt* |
| Nyrer og urinveje | Akut urinretention | *Sjælden* |
| Undersøgelser | Hypokaliæmi, ændringer i blodsukkerniveauer | *Ikke kendt* |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering inkluderer kvalme, opkastning, feber, paranoid psykose, hjertearytmi såsom ventrikulær og supraventrikulær takykardi, hypertension, respirationsdepression, kramper og koma.

Dødelig dosis til mennesker er ca. 2 g, hvilket svarer til blodkoncentrationer på ca. 3,5-20 mg/l.

*Behandling*

Behandling af en overdosis ephedrin kan kræve intensiv understøttende behandling. En langsom intravenøs injektion af labetalol 50-200 mg kan gives under EKG-monitorering til behandling af supraventrikulær takykardi.

Alvorlig hypokaliæmi (< 2,8 mmol/1) pga. compartment-skift af kalium disponerer for hjertearytmier og kan korrigeres ved at infundere kaliumchlorid i tillæg til propranolol. Kaliumchlorid kan også anvendes til at korrigere respirationsalkalose, når den er til stede.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 CA 26. Adrenerge og dopaminerge stoffer

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Ephedrin er en sympatomimetisk amin, der virker direkte på alfa- og betareceptorer og indirekte ved at øge frigivelsen af noradrenalin ved nerveenderne i det sympatiske nervesystem. Som det er tilfældet med sympatomimetikum, stimulerer ephedrin centralnervesystemet, det kardiovaskulære system, åndedrætssystemet og lukkemusklerne i fordøjelses- og urinvejssystemet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Biotransformation og elimination

En mindre mængde ephedrin metaboliseres til noradrenalin, men størstedelen udskilles uomdannet i urinen. Plasmahalveringstiden for ephedrin er 3-6 timer, afhængigt af urinens pH. I sjældne tilfælde er der rapporteret længere halveringstider på op til 9 timer. Eliminationen af ephedrin øges (og som følge heraf nedsættes halveringstiden), jo lavere urinens pH-værdi er.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen prækliniske data af relevans for den ordinerende læge, ud over det der allerede er inkluderet i andre afsnit af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumcitrat

Citronsyre, vandfri

Natriumchlorid

Saltsyre (til justering af pH)

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Produktet skal anvendes umiddelbart efter åbningen.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

10×10 ml OPC-ampuller af klart Type I glas i en karton.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ampullerne er kun beregnet til engangsbrug. For at åbne, skal du knække ampullen på det smalle stykke under den hvide prik.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Unimedic Pharma AB

Box 6216

102 34 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

59341

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. april 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-