

 1. juli 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ephedrine "Sintetica", injektionsvæske, opløsning 10 mg/ml**

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

31563

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ephedrine "Sintetica"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 10 mg ephedrinhydrochlorid.

Hver ampul med 5 ml opløsning indeholder 50 mg ephedrinhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Ephedrine "Sintetica" injektionsvæske, opløsning 10 mg/ml indeholder 2,37 mg (0,103 mmol) natrium pr. ml injektion (i alt 11,85 mg eller 0,515 mmol natrium i en 5 ml ampul). Denne mængde skal tages i betragtning hos patienter på diæt med begrænset saltindtag.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs væske uden synlige partikler.

Opløsningens pH-værdi ligger på 5,0-6,5.

Opløsningens osmolalitet ligger på 270–300 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af hypotension efter spinal eller epidural anæstesi og under generel anæstesi hos voksne og unge (over 12 år).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Ephedrin skal administreres med den laveste effektive dosis over kortest mulig tid.

*Voksne og unge*

Langsom intravenøs injektion på 5 mg (højest 10 mg), gentaget efter behov hvert 3.-4. minut. Den samlede dosis administreret i løbet af 24 timer må ikke overstige 150 mg.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden ved og effekten af ephedrin hos pædiatriske patienter i alderen 0-12 år inklusive er ikke fastlagt.

Der foreligger ingen data.

*Ældre patienter*

Som for voksne, startende med 5 mg bolusinjektion. En højere dosis kan være nødvendig hos den meget ældre population.

Administration

Ephedrin må kun bruges af eller under tilsyn af en anæstesilæge som intravenøs injektion.

**4.3 Kontraindikationer**

Ephedrin må ikke bruges i tilfælde af

• Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1,

• Hyperexciterbarhed, fæokromocytom,

• Kombination med phenylpropanolamin, phenylephrin, pseudoephedrin, methylphenidat (andre indirekte sympatomimetika).

Administration af ephedrin til patienter, der er eller har været i behandling med non-selektive MAO-hæmmere inden for de foregående to uger er kontraindiceret, da kombinationen kan forårsage alvorlig, muligvis fatal, hypertension.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlige advarsler

Ephedrin skal bruges med forsigtighed i tilfælde af:

• Diabetes mellitus

• Hypertension

• Prostataforstørrelse

• Ukontrolleret hyperthyroidisme

• Snævervinklet glaukom

• Kronisk angst/psykiske forstyrrelser

Der skal også udvises stor forsigtighed hos patienter med hjerte-kar-sygdomme, f.eks. iskæmisk hjertelidelse, arytmi eller takykardi, blokerende karsygdomme, herunder arteriosklerose eller aneurismer. Anginasmerter kan accelerere hos patienter med angina pectoris.

Patienter med nedsat nyrefunktion kan have risiko for toksicitet og bør behandles med forsigtighed med den laveste effektive dosis.

Der skal udvises forsigtighed ved valg af dosis til ældre patienter, og dosis bør sædvanligvis startes i den lave ende af doseringsområdet for derved at afspejle den højere frekvens af nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion og samtidig sygdom eller anden medicinsk behandling.

Dette lægemiddel indeholder 2,37 mg natrium pr. ml injektion, svarende til 0,1 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Forsigtighedsregler for brug

Ephedrin skal anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesygdomme.

Interferens med serologisk test

Atleter: Advarsel, dette lægemiddel indeholder et aktivt stof, der kan udløse en positiv reaktion ved en dopingtest.

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

**Kontraindicerede kombinationer**

Indirekte sympatomimetiske lægemidler (phenylpropanolamin, pseudoephedrin, phenylephrin, methylphenidat)

Risiko for vasokonstriktion og/eller akutte episoder af hypertension.

Non-selektive MAO-hæmmere

Administration af ephedrin til patienter, der er eller har været i behandling med non-selektive MAO-hæmmere inden for de foregående to uger er kontraindiceret, da kombinationen kan forårsage alvorlig, muligvis fatal, hypertension.

**Kombinationer, der ikke anbefales**

Volatile halogenanæstetika

Alvorlig ventrikulær arytmi (øget hjerteekscitabilitet). Ikke desto mindre viser nye volatile lægemidler, f.eks. sevofluran og desfluran, færre kardiale bivirkninger, hvilket muliggør samtidig administration af ephedrin.

Tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin)

Paroksymal hypertension med mulighed for arytmier (hæmning af adrenalins eller noradrenalins indtrængen i de sympatiske fibre).

Noradrenerge-serotonerge antidepressiva (minalcipran, venlafaxin)

Paroksymal hypertension med mulighed for arytmi (hæmning af adrenalins eller noradrenalins indtrængen i de sympatiske fibre).

Guanethidin og relaterede produkter

Betydelig blodtryksstigning (hyperreaktivitet knyttet til reduktionen i sympatisk tonus og/eller hæmning af adrenalins eller noradrenalins indtrængen i sympatiske fibre). Hvis kombinationen ikke kan undgås, kan lavere doser af sympatomimetiske midler bruges med forsigtighed..

Sibutramin

Paroksymal hypertension med mulighed for arytmier (hæmning af adrenalins eller noradrenalins indtrængen i de sympatiske fibre).

Selektive MAO-A-hæmmere (moclobemid, toloxaton)

Risiko for vasokonstriktion og/eller hypertension.

Linezolid

Risiko for vasokonstriktion og/eller hypertension.

Ergot-alkaloider

Risiko for vasokonstriktion og/eller hypertension.

**Kombinationer, der forudsætter forsigtighedsregler for brug**

Alfa- og beta-adrenerge blokerende midler

Alfablokkere (f.eks. phentolamin) reducerer ephedrins vasopressoreffekt. Betablokkere kan hæmme ephedrins hjerte- og bronkodilaterende effekt.

Reserpin og methyldopa

Reserpin og methyldopa reducerer ephedrins vasopressor virkning.

Theophyllin og derivater (aminophyllin)

Samtidig administration af ephedrin og theophyllin kan resultere i insomnia, nervøsitet og gastrointestinale lidelser.

Stoffer, der ændrer urinens pH

Alkalisering, f.eks. fra acetazolamid eller natriumbikarbonat, hæmmer den renale udskillelse af ephedrin.

Kortikosteroider

Ephedrin har vist sig at øge clearance af dexamethason.

Antiepileptika

Øget plasmakoncentration af phenytoin og muligvis phenobarbiton og primidon.

Clonidin, atropin

Øger ephedrins pressoreffekt.

Oxytocin og oxytoksiske lægemidler

Alvorlig postpartum hypertension er beskrevet hos patienter, der har fået både en vasopressor (dvs. methoxamin, phenylephrin, ephedrin) og oxytoksisk medicin (dvs. methylergonovin, ergonovin). Nogle af disse patienter fik et slagtilfælde.

Hjerteglykosider

Ephedrin sammen med en hjerteglykosid, f.eks. digitalis, kan øge muligheden for arytmi.

Aminophyllin eller andre xanthiner, behandling med diuretika

Samtidig administration kan føre til hypokaliæmi.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

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

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ephedrin bør ikke anvendes under graviditet, da ephedrin passerede moderkagen, og dette har været forbundet med øget føtal hjertefrekvens og slag-til-slag variabilitet.

Amning

Selv om der mangler specifikke data i denne henseende, formodes det, at ephedrin passerer moderkagen og overføres til modermælken. Amning bør suspenderes i to dage efter administration. Der er rapporteret irritabilitet og forstyrrede søvnmønstre hos spædbørn, som får brystmælk.

Fertilitet

Data fra dyreforsøg er utilstrækkeligt, 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**

| Frekvens | Meget almindelig(≥ 1/10) | Almindelig(≥ 1/100 til < 1/10) | Ikke almindelig(≥ 1/1.000 til < 1/100) | Sjælden(≥ 1/10.000 til < 1/1.000) | Meget sjælden(< 1/10.000) | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Organsystem |
| Blod og lymfesystem |  |  |  |  |  | ændringer i primær hæmostase |
| Immunsystemet |  |  |  |  |  | overfølsomhed |
| Psykiske forstyrrelser |  |  |  | angst |  | forvirring, depression |
| Nervesystemet |  | insomnia, nervøsitet | rysten, sveden, migræne |  |  | irritabilitet |
| Øjne | episoder med snævervinklet glaukom hos anatomisk disponerede patienter |  |  |  |  |  |
| Hjerte |  |  | takykardi, palpitationer | hjertearytmi, hypertension, prækordial smerte |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  |  | kvalme, opkastning |  |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  |  |  | muskelsvaghed |
| Nyrer og urinveje |  |  | akut urinretention |  |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  |  |  |  | udslæt |

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

I tilfælde af en overdosis er der observeret forekomst af følgende: Migræne, kvalme, opkastning, hypertension, takykardi, feber, paranoid psykose, hallucinationer, ventrikulære og supraventrikulære hjerterytmeforstyrrelser, respirationsdepression, krampeanfald og koma.

Den dødelige dosis hos mennesker er ca. 2 g, svarende til en blodkoncentration på ca. 3,5 til 20 mg/l.

Behandling

For at behandle overdosering og kontrollere stimulation af centralnervesystemet og krampeanfald kan diazepam administreres i doser fra 0,1 til 0,2 mg/kg pr. injektion. Dosis på 10 til 20 mg kan administreres straks som langsom intravenøs injektion.

Til behandling af ekscitation, hallucinationer og hypertension administreres chlorpromazin.

Til behandling af alvorlig hypertension kan der administreres phentolamin eller en anden alfa-adrenerg receptorblokker.

Til behandling af hypertension eller alvorlig takyarytmi kan en betablokker som propranolol vise sig at være gavnlig.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Ephedrin tilhører gruppen af sympatomimetiske aminer, der virker direkte på alfa- og betareceptorer og indirekte ved at øge frigivelsen af noradrenalin via de sympatiske nervespidser. Som med andre sympatomimetiske lægemidler stimulerer ephedrin centralnervesystemet, hjerte-kar-systemet, åndedrætssystemet og lukkemusklerne i fordøjelsessystemet og urinvejssystemet. Ephedrin kan øge koncentrationen af glukose i blodet.

Efter intravenøs injektion af en dosis på mellem 10 og 25 mg varer hjerteeffekten i 1 time.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ephedrin er hurtigt og fuldstændig absorberet efter oral, intramuskulær eller subkutan administration.

Ephedrinhydrochlorid cirkulerer frit i plasma.

Fordeling

Selv om der mangler specifik information, formodes ephedrin at passere moderkagen og fordeles i mælk.

Efter injektion fordeles det hurtigt i kroppen og akkumulerer i lever, nyrer, lunger, milt og hjerne. Denne akkumulering resulterer i høje distributionsmængder, der ligger på mellem 122 og 320 liter.

Biotransformation

En lille fraktion ephedrin metaboliseres langsomt i leveren ved oxidativ deaminering, demetylering, aromatisk hydroxylering og konjugation. Metabolitterne identificeres som p-hydroxyephedrin, p-hydroxynorephedrin, norephedrin og konjugater af disse stoffer.

Elimination

Udskillelse afhænger af urin-pH:

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

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

Efter oral eller parenteral administration udskilles 77 % ephedrin i uændret form i urinen.

Halveringstiden afhænger af urin-pH. I sur urin ved pH = 5 er halveringstiden 3 timer; i alkalisk urin ved pH = 6,3 er halveringstiden ca. 6 timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke gennemført studier i henhold til gældende standarder om fertilitet. Der er imidlertid konstateret antiøstrogene effekter af ephedrin hos unge rotter, der fik ephedrin i en dosis på 5 mg/kg oralt, hvilket indikerer den potentielle virkning på fertiliteten hos kvinder.

Teratogenicitetsstudier hos dyr har vist, at ephedrin kan forårsage kardiovaskulære defekter, nedsat frugtbarhed, fostertab og defekter i midtlinjevæggen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Saltsyre (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**

3 år.

Efter åbning: Produktet skal bruges straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Klar, farveløs OPC-glasampul (type I) indeholdende 5 ml opløsning.

Pakningsstørrelser

10 ampuller, i æske.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Instruktioner vedrørende anvendelsen

Ampullen er til engangsbrug.

Bortskaf ampullen efter brug. MÅ IKKE GENBRUGES.

Indholdet i en uåbnet, ikke-beskadiget ampul er sterilt og må ikke åbnes før brug.

Produktet skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før administration. Kun klar, farveløs opløsning uden partikler eller bundfald må bruges.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sintetica GmbH

Albersloher Weg 11

48155 Münster

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62468

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. juli 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-