

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Effortil® 5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Etilefriinihydrokloridi 5 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää laktoosia (32 mg laktoosimonohydraattia) ja natriummetabisulfiittia (E223) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkea, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti (Ø 6 mm, paksuus 2,4 mm), jonka toisella puolella on jakouurre ja merkintä "05E/05E".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Symptomaattinen tai ortostaattinen hypotensio, johon usein liittyy oireina huimausta, epämääräistä väsymystä, näkökyvyn hämärtymistä tai häviämistä, heikkouden tunnetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavallinen annos aikuisille on 1 - 2 tablettia 3 kertaa päivässä

Pediatriset potilaat

Tavallinen annos yli 6-vuotiaille lapsille on 1 - 2 tablettia 3 kertaa päivässä ja 2 - 6-vuotiaille lapsille ½ - 1 tablettia 3 kertaa päivässä.

Antotapa

Tabletit tulee ottaa runsaan nestemäärän kera.

Vaikutus alkaa nopeammin, jos tabletit otetaan ennen ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys etilefriinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (5 mg tabletissa apuaineena olevalle natriummetabisulfiitille)
- tyreotoksikoosi
- feokromosytooma
- ahdaskulmaglaukooma
- prostatahypertrofia tai prostata-adenooma, joihin liittyy virtsan

- retentiota
- hypertensio
- sepelvaltimotauti
- hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia
- hypotensiivinen säätelyhäiriö (aiheuttaa potilaalle seisomaan noustessa hypertensiivisen reaktion)
- ensimmäiset kolme raskauskuukautta (ks. kohta 4.6)
- imetys
- kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- sydänläppien tai keskusvaltimoiden ahtaumat

Harvinaiset perinnölliset sairaudet, joiden takia potilas ei siedä valmisteiden apuaineita (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Effortil valmisteita potilaille, joilla on takykardia, sydämen rytmihäiriötä, vaikea sydän- ja verisuonisairaus, diabetes (ks. kohta 4.5) tai kilpirauhasen liikatoiminta.

Valmiste voi aiheuttaa urheilijoille tehtävissä doping-testeissä positiivisen tuloksen.

Yksi Effortil-tabletti sisältää 32 mg laktoosia, jolloin suositeltu vuorokauden enimmäisannos (aikuisilla) sisältää 192 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi esim. galaktosemia ei pitäisi käyttää tätä valmistetta.

Effortil 5 mg tabletit sisältävät apuaineena natriummetabisulfiittia, joka saattaa harvoin aiheuttaa vaikeita allergistyyppisiä reaktioita, kuten anafylaktisia oireita ja bronkospasmeja etenkin astmaatikoilla ja allergikoilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Effortil valmisteiden vaikutus saattaa voimistua käytettäessä niitä samanaikaisesti guanetidiinin, mineralokortikoidien kuten fludrokortisonin, reserpiinin, kilpirauhashormonien, muiden sympatomimeettien tai sympatomimeettisiä ominaisuuksia omaavien lääkeaineiden kuten trisyklisen masennuslääkkeiden, MAO-estäjien tai antihistamiinien kanssa.

Halogenoidut alifaattiset hiilivedyt inhaloitavina anesteetteina ja sydänglykosidit korkeina annoksina saattavat voimistaa sympatomimeettien sydänvaikutuksia ja johtaa siten sydämen rytmihäiriöihin.

Dihydroergotamiini lisää Effortilin enteraalista imeytymistä ja sen vuoksi etilefriinin vaikutus lisääntyy.

Atropiini saattaa johtaa Effortilin lisääntyneeseen tehoon ja kiihtyneeseen sykkeeseen.

Diabeteslääkkeiden verensokeria alentava vaikutus saattaa heikentyä.

Adrenergiset salpaajat (α - ja β -salpaajat) saattavat osittain tai kokonaan kumota etilefriinin vaikutukset. Beeta-salpaajahoito voi laukaista heijastebradykardian.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Effortil on vasta-aiheinen 3 ensimmäisen raskauskuukauden aikana, sillä riittäviä kliinisiä kokeita ei

ole tehty, ja ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana Effortil-valmisteeseen käyttöä tulee harkita tarkkaan ottaen huomioon hoidosta saatava hyöty ja siitä mahdollisesti aiheutuvat haitat. Etilefriini saattaa heikentää kohdun ja istukan välistä virtausta ja aiheuttaa kohdun relaksoitumista.

Imetys

Effortil on vasta-aiheinen imetyksen aikana, koska etilefriini saattaa erittyä rintamaitoon (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tutkimuksia etilefriinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty. Tutkimuksia valmisteeseen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteeseen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että he saattavat kokea hoidon aikana haittavaikutuksena heitehuimausta. Tämän vuoksi suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä

Tuntematon yliherkkyys (allerginen reaktio)

Psykkiset häiriöt

Melko harvinainen ahdistuneisuus, unettomuus

Hermosto

Yleinen päänsärky
Melko harvinainen levottomuus, vapina

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen heitehuimaus

Sydän

Melko harvinainen takykardia, palpitaatio, rytmihäiriö
Tuntematon angina pectoris -tyyppinen rintakipu, verenpaineen nousu

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen pahoinvointi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon liikkahikoilu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteeseen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteeseen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet: Akuutti yliannostus tai erittäin nopea iv-injektio voimistavat edellä mainittuja haittavaikutuksia. Lisäksi saattaa esiintyä kiihtyneisyyttä ja oksentelua. Vauvoille ja pikkulapsille yliannostus saattaa aiheuttaa hengityslaman ja kooman.

Hoito: Oireenmukainen hoito. Vakavissa yliannostustapauksissa on varauduttava tehohoitoon.

β_1 -sympatomimeettisestä aktiivisuudesta johtuvat oireet voidaan hoitaa antamalla potilaalle β -salpaajia hyväksytyjen annosteluohjeiden mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä; adrenergiset ja dopaminergiset lääkkeaineet, ATC-koodi C01CA01.

Effortil valmisteiden vaikuttava aine etilefriini on suoravaikutteinen sympatomimeettinen aine, jolla on suuri affiniteetti α_1 - ja β_1 -reseptoreihin. Beeta₂-reseptorit saattavat myös aktivoitua korkeimmilla annoksilla. Näin etilefriini nostamalla sydämen iskutilavuutta pystyy lisäämään sydämen supistumiskykyä ja minuuttitilavuutta. Sillä on myös laskimotonusta ja keskuslaskimopainetta lisäävä vaikutus, minkä johdosta kiertävä verimäärä lisääntyy. Positiivinen inotrooppinen vaikutus on osoitettu potilailla, joiden sydämen toimintakyky oli normaali tai hieman huonontunut. Etilefriini lisää systolista verenpainetta enemmän kuin diastolista painetta ja lievää kronotrooppista vaikutusta on havaittu. Toiminnallisissa sydän- ja verenkiertohäiriöissä etilefriini voi siten parantaa subjektiivisiä oireita kuten huimausta, väsymystä ja pyörtymistäipumusta ja stabiloida hemodynaamisia parametreja.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ensikierron metaboliasta johtuen Effortil 5 mg tablettien biologinen hyväksikäytettävyys on noin 12 %.

Jakautuminen

Noin 23 % etilefriinista on sitoutuneena plasman proteiineihin. Suun kautta otetun 10 mg kertaannoksen (tabletti) jälkeen maksimipitoisuus plasmassa (8 ng/ml) saavutetaan noin 20 minuutin kuluttua tablettien ottamisesta.

Etilefriinin ei havaittu läpäisevän veri-aivoestettä tutkimuksessa, jossa sitä annettiin rotille radioaktiivisesti merkittynä. Etilefriinin kyvystä läpäistä istukka tai sen erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa.

Biotransformaatio

Etilefriini eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla. Ihmisillä päämetaboliitti on rikkihappokonjugaatti. Metaboliittien aktiivisuudesta ei ole todisteita.

Eliminaatio

Eliminaation loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Tritium-merkityn etilefriinin annon

jälkeen 75 - 80 % kokonaisradioaktiivisuudesta löytyi virtsasta. Koska etilefriinin ja sen konjugaattien erittyminen munuaisten kautta on näin runsasta, on mahdollista, että konjugaatteja kertyy munuaisiin munuaisten vajaatoimintapotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimuksissa, joissa etilefriiniä annettiin oraalisesti kerta-annoksena hiirille, rotille, kaneille ja koirille, LD₅₀-arvot vaihtelivat 66,4 mg/kg (rotta) ja 2300 mg/kg (hiiri) välillä. Iv-annon jälkeen (hiiri, kani ja koira) LD₅₀-arvot vaihtelivat välillä 6,8 ja 16,7 mg/kg. Toksisuuden pääoireina esiintyi piloerektiota, eksoftalmiaa, syanoosia, takypneaa, salivaatiota, ataksiaa, kouristuksia (jyrsijöillä) ja koirilla lisäksi mydriaasia, vapinaa ja oksentelua. Jyrsijöillä LD₅₀-arvot vaihtelivat välillä 200 - 300 mg/kg subkutaanisen annon jälkeen.

Tutkimuksissa, joissa etilefriiniä annettiin toistuvasti oraalisesti 26 viikon ajan, "No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) oli rotilla 3 mg/kg ja koirilla 0,6 mg/kg. Annoksilla rotta 6 mg/kg ja koira 3 mg/kg havaittiin sydämen lyöntitiheyden ja verensokerin laskua (rotilla) tai verenpaineen ja silmänsisäisen paineen kohoamista, mydriaasia ja ALAT-arvojen kohoamista (koirilla). Molemmilla lajeilla havaittiin fibroottisia muutoksia sydänlihaksessa ja mitraaliläpissä annoksella 6 - 30 mg/kg. Koirilla havaittiin lisäksi sydämen painon nousua ja median hyperplasiaa pienissä valtimoissa.

Toksisuustutkimuksessa, jossa koirille annettiin etilefriiniä i.v. 4 viikon ajan, NOAEL oli 0,625 mg/kg. Annoksella 3,1 mg/kg esiintyi oksentelua, vähentynyttä painonlisäystä ja seerumin alkaalisen fosfaatin pitoisuuden lisäämistä. Etilefriinillä ei näyttänyt olevan genotoksista potentiaalia (*in vitro*) bakteerien ja nisäkkäiden soluissa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole saatavilla.

Oraalinen annos ≤ 15 mg/kg etilefriiniä hiirille, rotille ja kaneille ei ollut embryoletaali eikä teratogeeninen. Emoille toksiset annokset (> 30 mg/kg p.o.) johtivat sikiöiden kehittymisen hidastumiseen rotilla ja epämuodostumien insidenssin kasvuun hiirillä. Näiden vaikutusten katsotaan johtuvan kohdun veren virtauksen vähentymisestä toksisilla annoksilla. Etilefriinin on raportoitu alentavan tiineenä olevan marsun kohdun verenvirtausta.

Kanin iholle annosteltaessa, etilefriini ei aiheuttanut ärsytystä. Lihaksensisäisen annostelun jälkeen ilmeni kohtalaista ärsytystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi, muunnettu maissitärkkelys, natriummetabisulfiitti (säilytysaine E223) ja Boeson VP (hydratoidusta kasviöljystä ja eläinrasvasta muodostettu glyseridi).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 tablettia läpipainopakkauksessa PVC/Alumiini.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

2625

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.12.1965 / 27.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.03.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Effortil® 5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Etilefrinhydroklorid 5 mg.

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett innehåller laktos (32 mg som laktosmonohydrat) och natriummetabisulfid (E 223) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter

Vit, rund och platt tablett med avfasade kanter (Ø 6 mm, tjocklek 2,4 mm), ena sidan har brytskåra och är präglad med "05E/05E".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk eller ortostatisk hypotension, ofta förknippad med symtom som yrsel, oförklarlig trötthet, dimsyn eller synförlust, känsla av svaghet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den vanliga dosen för vuxna är 1-2 tabletter 3 gånger om dagen.

Pediatrisk population

Den vanliga dosen för barn över 6 år är 1-2 tabletter 3 gånger om dagen och för barn i åldern 2 till 6 år ½ - 1 tablett 3 gånger om dagen.

Administreringsätt

Tabletterna ska tas med mycket vätska.

Effekten börjar snabbare om tabletterna tas före en måltid.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot etilefrin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (5 mg tabletter innehåller natriummetabisulfid som hjälpämne)
- tyreotoxikos
- feokromocytom
- trångvinkelglaukom
- prostatahypertrofi eller prostata-adenom med urinretention
- hypertoni
- kranskärslsjukdom
- hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- hypotensiv dysreglering (patienten får en hypertensiv reaktion i stående ställning)

- graviditetens första trimester (se avsnitt 4.6)
- amning
- dekompenenserad hjärtsvikt
- stenosis i hjärtklaffar eller centrala artärer

Sällsynta ärftliga sjukdomar som gör patienten intolerant mot hjälpämnen (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Effortil till patienter med takykardi, hjärtarytmier, allvarlig hjärt-kärlsjukdom, diabetes (se avsnitt 4.5) eller hypertyreos.

Detta läkemedel kan ge positivt resultat i dopningstest för idrottare.

En Effortil-tablett innehåller 32 mg laktos vilket motsvarar 192 mg laktos vid maximal rekommenderad daglig dos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, t.ex. galaktosaemia ska inte ta detta läkemedel.

Effortil 5 mg tabletter innehåller hjälpämnet natriummetabisulfit, som i sällsynta fall kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner såsom anafylaktisk chock och bronkospasmer, särskilt hos astmatiker och allergiska personer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av Effortil kan förstärkas av samtidig användning av guanetidin, mineralkortikoider såsom fludrokortison, reserpin, tyroideahormoner, andra sympatomimetika eller läkemedel med sympatomimetisk effekt (t ex tricykliska antidepressiva, MAO-hämmare och antihistaminer).

Halogenerade alifatiska kolväten i inhalationsanestetika och höga doser av hjärtglykosider kan förstärka sympatomimetiska läkemedels effekt på hjärtat och därmed leda till hjärtarytmier.

Dihydroergotamin ökar den enterala absorptionen av Effortil och förstärker därmed effekten av etilefrin.

Atropin kan leda till en ökad effekt av Effortil och till ökad hjärtfrekvens.

Den blodsockersänkande effekten av antidiabetisk medicin kan minska.

Alfa- och betablockerande läkemedel (α - och β -blockare) kan helt eller delvis ta bort effekten av etilefrin. Behandling med betablockerande läkemedel kan framkalla reflexbradykardi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effortil är kontraindicerat under graviditetens första trimester eftersom kliniska data är otillräckliga och icke-kliniska data har visat teratogena effekter (se avsnitt 4.3 och 5.3). Under graviditetens andra och tredje trimester ska Effortil endast användas efter noggrann bedömning av risker och nytta med behandlingen.

Etilefrin kan försämra blodflödet mellan livmodern och moderkakan och orsaka uterusavslappning.

Amning

Effortil är kontraindicerat under amning eftersom etilefrin möjligen kan utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Prekliniska studier med etilefrin avseende effekten på fertiliteten har inte genomförts.
Inga studier avseende effekten på human fertilitet har genomförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts. Patienter bör emellertid informeras om att de kan uppleva yrsel som en biverkning under behandlingen. Därför ska försiktighet iakttas vid utförande av uppgifter som kräver precision, till exempel bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Ingen känd frekvens	överkänslighet (allergisk reaktion)
---------------------	-------------------------------------

Psykiska störningar

Mindre vanliga	oro, sömnlöshet
----------------	-----------------

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga	huvudvärk
Mindre vanliga	rastlöshet, tremor

Öron och balansorgan

Mindre vanliga	yrsel
----------------	-------

Hjärtat

Mindre vanliga	takykardi, palpitationer, arytmier
Ingen känd frekvens	angina pectoris, förhöjt blodtryck

Magtarmkanalen

Mindre vanliga	illamående
----------------	------------

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens	överdriven svettning
---------------------	----------------------

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom: Akut överdosering eller alltför snabb intravenös injektion förstärker ovan nämnda biverkningar. Dessutom kan oro och kräkningar uppstå. Hos spädbarn och små barn kan överdosering orsaka andningsdepression och koma.

Behandling: Symtomatisk behandling. Vid allvarlig överdosering bör intensivvård övervägas. Symtom på grund av beta₁-sympatomimetisk aktivitet kan behandlas genom att administrera betablockerare till patienten enligt godkända doseringsinstruktioner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: adrenerga och dopaminerga läkemedel, ATC-kod C01CA01

Etilefrin, den aktiva substansen i Effortil, är ett direktverkande sympatomimetiskt medel med hög affinitet för alfa₁- och beta₁-receptorer och beta₂-receptorer (vid höga doser). Därigenom ökar etilefrin hjärtkontraktiliteten samt minutvolymen genom att öka slagvolymen. Dessutom ökas ventonus, centralt ventryck vilket leder till en ökning av blodcirkulationsvolymen. Den positiva inotropa effekten har visats hos patienter med normal eller något nedsatt hjärtfunktion. Etilefrin ökar det systoliska blodtrycket mer än det diastoliska och en svag kronotropisk effekt har observerats. Vid funktionella kardiovaskulära sjukdomar kan etilefrin därför leda till en förbättring av subjektiva symtom såsom yrsel, trötthet och svimningstendens samt en stabilisering av hemodynamiska parametrar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

På grund av förstapassagemetabolismen är biotillgängligheten för Effortil 5 mg tabletter ca 12 %.

Distribution

Cirka 23 % av etilefrin är bundet till plasmaproteiner. Efter oral administrering av en engångsdos på 10 mg (tablett) uppnås maximal plasmakoncentration (8 ng/ml) ungefär 20 minuter efter tablettintag.

Etilefrin visade sig inte passera blod-hjärnbarriären i en studie där den administrerades till råttor i radiomärkt form. Det finns ingen information om etilefrin passerar moderkakan eller utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Etilefrin elimineras främst genom metabolism. Hos människor är den huvudsakliga metaboliten svavelsyra-konjugatet. Det finns inga information rörande metaboliternas aktivitet.

Eliminering

Den terminala eliminationshalveringstiden är cirka 2 timmar. Efter administrering av tritiummärkt etilefrin utvanns 75-80 % av den totala radioaktiviteten i urinen. På grund av den höga renala elimineringen av etilefrin och dess konjugat är det möjligt att konjugat ackumuleras i njurarna hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I orala singeldos-toxicitetstudier på möss, råttor, kaniner och hundar var LD₅₀ mellan 66,4 mg/kg (råtta) och 2300 mg/kg (mus). Efter intravenös administrering (möss, kanin och hund) varierade LD₅₀-värdena mellan 6,8 och 16,7 mg/kg. De huvudsakliga symptomen på toxicitet var piloerektion, exoftalmus, cyanos, takypné, salivavsöndring, ataxi, kramper (gnagare) och därtill mydriasis, tremor och kräkningar hos hundar. I gnagare varierade LD₅₀-värdena från 200 till 300 mg/kg efter subkutan administrering.

I studier där etilefrin administrerades oralt upprepade gånger under 26 veckor var "No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) 3 mg/kg hos råttor och 0,6 mg/kg hos hundar. Vid högre doser (6 och 3 mg/kg för råttor respektive hund) observerades en minskning i hjärtfrekvens och blodglukos (råttor) eller ökat blodtryck och intraokulärt tryck, mydriasis och förhöjda ALAT-nivåer (hund). I båda arterna observerades fibrotiska förändringar i myokardium och mitralisklaffar vid doser om 6–30 mg/kg. Dessutom observerades ökad hjärtvikt och hyperplasi av media i små artärer hos hund.

I en toxicitetsstudie där hundar fick etilefrin intravenöst under 4 veckor var NOAEL 0,625 mg/kg. Vid en dos på 3,1 mg/kg inträffade kräkningar, minskad viktökning och ökning av alkaliskt fosfat i serum. Etilefrin uppvisade inte genotoxisk aktivitet (in vitro) i bakterie- och däggdjursceller. Inga karcinogenitetsstudier finns tillgängliga.

I studier på möss, råttor och kaniner uppvisades inte embryofetala eller teratogena effekter vid orala doser upp till 15 mg etilefrin/kg. Vid för moderdjuret toxiska doser (> 30 mg/kg per oralt) observerades en fördröjning av fosterutvecklingen hos råttor och hos möss observerades en högre incidens av missbildningar. Dessa effekter anses vara en konsekvens av en minskning av blodflödet i livmodern vid toxiska doser. Hos gravida marsvin sänker administration av etilefrin blodflödet i livmodern.

Etilefrin orsakade inte irritation vid applicering på kaninhud. Måttlig irritation inträffade efter intramuskulär administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, majsstärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid, modifierad majsstärkelse, natriummetabisulfit (konserveringsmedel E 223) och Boeson VP (glycerid tillverkad av hydratiserad vegetabilisk olja och animaliskt fett).

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Det finns inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och förpackningsstorlek

100 tabletter i blisterförpackningar av PVC/aluminium.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränd 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2625

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08 december 1965

Datum för den senaste förnyelsen: 27 augusti 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.03.2020