

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" ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo.

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
- sydänlääpien 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 astmaattikoilla 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-valmisteen 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 valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen 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)

Psyykkiset 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 liikahikoilu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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 lääkeaineet, 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 iskuilavuutta pystyy lisäämään sydämen supistumiskykyä ja minuuttitulavuutta. 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 kerta-annoksen (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 eliminoituu 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 3 mg/kg ja koira 6 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. Nämä synnynnäiset viat liittyvät etilefriinin farmakodynaamisesta vaikutuksesta kohtusuoniin yliannostelun jälkeen. 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 Kestoaika

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

15.08.2017