

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Effortil® 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Etilefriinihydrokloridi 10 mg/ml

Apuaineet, ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos, jonka pH on 5,5 - 6,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti normovoleeminen hypotensio, kardiovaskulaarinen synkopee.

4.2 Annostus ja antotapa

Iv-infuusio:

Effortil injektioneste suositellaan annettavaksi iv-infuusiona (laimennusohjeet ks. kohta 6.6.).

Annos sovitetaan yksilöllisesti siten, että haluttu verenpaine ja pulssi saavutetaan. Iv-infuusiohoito suositellaan tehtäväksi teho-osastolla, jossa EKG:tä, verenpainetta ja keskuslaskimopainetta tarkkaillaan säännöllisesti.

Suosittelun infuusionopeus:

Aikuiset ja yli 6-vuotiaat lapset: 0,4 mg/min (0,2 - 0,6 mg/min)

2 - 6-vuotiaat lapset: 0,2 mg/min (0,1 - 0,4 mg/min)

Alle 2-vuotiaat lapset: 0,1 mg/min (0,05 - 0,2 mg/min)

Iv-injektio:

Vaikeissa verenkiertokollapseissa Effortil injektioneste voidaan antaa hitaana iv-injektiona. Aikuisille annettava annos on 5 mg (= 0,5 ml). Lapsille annetaan vastaavasti pienempi annos.

Intramuskulaarinen ja subkutaaninen injektio:

Aikuiset: 10 mg (= 1 ml)

6 - 14-vuotiaat lapset: 7 - 10 mg (= 0,7 - 1 ml)

2 - 6-vuotiaat lapset: 4 - 7 mg (= 0,4 - 0,7 ml)

Alle 2-vuotiaat lapset: 2 - 4 mg (= 0,2 - 0,4 ml)

Annos voidaan toistaa tarvittaessa 1 - 3 tunnin välein.

Maksimivuorokausiannos, jota ei suositella ylitettävän:

Aikuiset ja yli 6-vuotiaat lapset: 50 mg

2 - 6-vuotiaat lapset: 40 mg

Alle 2-vuotiaat lapset: 30 mg

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys etilefriinihydrokloridille
- 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
- imetys
- kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- sydänläppien tai keskusvaltimoiden ahtaumat

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Effortil valmisteita potilaille, joilla on takykardia, sydämen rytmihäiriöitä, vaikea sydän- ja verisuonisairaus tai diabetes.

Valmiste voi aiheuttaa urheilijoille tehtävissä doping-testeissä positiivisen tuloksen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Effortil valmisteiden vaikutus saattaa voimistua käytettäessä niitä samanaikaisesti guanetidiinin, mineralokortikoidien, reserpiinin, kilpirauhashormonien, sympatomimeettien tai muiden sympatomimeettisiä ominaisuuksia omaavien lääkeaineiden kuten trisyklisten masennuslääkkeiden tai MAO-estäjien, 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 Effortil-valmisteen 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 Raskaus ja imetys

Effortil valmisteita ei tule käyttää 3 ensimmäisen raskauskuukauden aikana. Raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana niiden 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. Effortil valmisteita ei tule käyttää imetyksen aikana, koska etilefriini saattaa erittyä äidinmaitoon.

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. Potilaita tulee neuvoa välttämään vaarallisia tehtäviä, kuten autolla ajamista tai koneiden käyttämistä, jos heitehuimausta esiintyy.

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, heitehuimaus, vapina

Sydän

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

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen pahoinvointi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon liikahikoilu

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 valmisteen vaikuttava aine etilefriini on suoravaikutteinen sympatomimeettinen aine, jolla on suuri affiniteetti α_1 -, β_1 - ja β_2 -reseptoreihin. 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. Toiminnallisissa sydän- ja verenkiertohäiriöissä etilefriini voi siten parantaa subjektiivisiä oireita kuten huimausta, väsymystä ja pyörtymistäipumusta ja stabiloida hemodynaamisia parametreja.

5.2 Farmakokinetiikka

Iv-annostelun jälkeen etilefriinin plasmapitoisuus laskee biekssponentiaalisesti. Eliminaation alkuvaiheen (α -vaihe) puoliintumisaika on 6,2 min ja loppuvaiheen (β -vaihe) 2,2 h. Etilefriiniannoksesta 78 % erittyy munuaisten kautta 24 tunnin kuluessa joko muuttumattomana etilefriinina tai sen metaboliitteina, pääasiassa rikkihappokonjugaattina. Tämän päämetaboliitin osuus annoksesta oli 44 %, muuttumattoman etilefriinin 28 % ja 3-hydroksimantelihapon 3,5 %.

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. Toksisina oireina esiintyi pääasiassa 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 oraalisesti 26 viikon ajan, "No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) oli rotilla 3 mg/kg ja koirilla 0,6 mg/kg. Näitä suuremmilla 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. Molemmilla lajeilla havaittiin fibroottisia muutoksia sydänlihaksessa ja mitraaliläpissä annoksella 6 - 30 mg/kg. Koirilla havaittiin lisäksi sydämen painon nousua ja median hyperplasiaa pienissä valtimoissa. Missään näissä 26 viikon tutkimuksissa aineella ei havaittu olevan tuumorigeenisia ominaisuuksia. Koko elinajan kestäviä *in vivo* karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Tutkimuksessa, 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 fosfataasin pitoisuuden lisäystä.

Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa etilefriinillä ei havaittu olevan embryoletaalisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia, kun oraalinen annos oli \leq 15 mg/kg. Emoille toksisten annosten ($>$ 30 mg/kg p.o.) havaittiin aiheuttavan sikiöiden kehittymisen hidastumista rotilla ja myös spontaanisti esiintyvien epämuodostumien insidenssin kasvua hiirillä. Näiden vaikutusten katsotaan johtuvan sikiön aliravitsemustilasta, joka on seurausta etilefriinin farmakodynaamisesta vaikutuksesta kohtusuoniin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi, tyyppi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Effortil injektionestettä ei saa sekoittaa levuloosiliuoksiin.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä (+15 °C - +25°C).

Laimennetun injektionesteen kesto aika huoneenlämmössä säilytettynä on 8 tuntia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 x 1 ml, ruskea lasiampulli.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Infuusiota varten Effortil injektioneste laimennetaan fysiologisella keittosuolaliuoksella, Ringerin laktaattiliuoksella, 5 % glukoosiliuoksella tai 10 % ksylitoliliuoksella. Liuokseen ei saa sekoittaa muita aineita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2624

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.12.1965/27.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.2010