

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Effortil 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Etilefriinihydrokloridi 10 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 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

Annostus

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

Pediatriset potilaat

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:

Suosittelu annos:

Aikuiset: 10 mg (= 1 ml)

Pediatriset potilaat

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 (kaikki antotavat):

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 vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- 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 (ks. kohta 4.6)
- 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 rytmihäiriötä, vaikea sydän- ja verisuonisairaus, diabetes (ks. kohta 4.5) tai kilpirauhasen liikatoiminta.

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, muiden sympatomimeettien tai sympatomimeettisiä ominaisuuksia omaavien lääkeaineiden kuten trisyklisen 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 Effortil-valmisteen enteraalista imeytymistä ja sen vuoksi etilefriinin vaikutus lisääntyy.

Atropiini saattaa johtaa Effortil-valmisteen lisääntyneeseen tehoon ja kiihtyneeseen sykkeeseen.

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

Diabeteslääkkeiden verensokeria alentava vaikutus saattaa heikentyä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Effortil on vasta-aiheinen 3 ensimmäisen raskauskuukauden aikana, sillä kliiniset tiedot ovat riittämättömät 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. 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)
------------	----------------------------------

Psykykkiset 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
------------	--------------

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
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 -, β_1 - ja β_2 -reseptoreihin. Näin etilefriini nostamalla sydämen iskutilavuutta 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. Toiminnallisissa sydän- ja verenkiertohäiriöissä etilefriini voi siten parantaa subjektiivisiä oireita kuten huimausta, väsymystä ja pyörtymistäipumusta ja stabiloida hemodynaamisia parametreja.

5.2 Farmakokineetiikka

Iv-annostelun jälkeen etilefriinin plasmapitoisuus laskee biekspotentiaalisesti. 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, salivaaatiota, 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 tuumorigeenisiiä 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 lisäämistä. Etilefriini ei osoittanut genotoksista vaikutusta (*in vitro*) bakteeri- ja nisäkässoluissa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole saatavilla.

Hiiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa etilefriinillä ei havaittu olevan embryoletaalisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia, kun oraalinen annos oli ≤ 15 mg/kg. Emoille toksisten annosten (> 30 mg/kg p.o.) havaittiin aiheuttavan sikiöiden kehittymisen hidastumista rotilla ja myös spontaanisti esiintyvien epämuodostumien insidenssin kasvua hiiirillä. Näiden vaikutusten katsotaan johtuvan kohdun veren virtauksen vähentymisestä toksisilla annoksilla. Etilefriini vähensi kohdun verenvirtausta tiineillä marsuilla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Effortil-injektionestettä ei saa sekoittaa levuloosiliuoksiin eikä hydroksietyylitärkkelysliuoksiin (HES/HAES) yhteensopimattomuuden takia.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu enimmillään 48 tunnin ajalla 30 °C:ssa, kun injektioneste on laimennettu fysiologisella keittosuolaliuoksella tai Ringerin laktaattiliuoksella konsentraatioon 1 ampulli/250 ml tai 1 ampulli/500 ml.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste pitää käyttää heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 x 1 ml, ruskea lasiampulli.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Effortil-injektioneste laimennetaan iv-infuusiota varten joko fysiologisella keittosuolaliuoksella tai Ringerin laktaattiliuoksella. Liuokseen ei saa sekoittaa muita aineita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

2624

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.12.1965
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.03.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Effortil 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Etilefrinhydroklorid 10 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös eller nästan färglös lösning vars pH är 5,5–6,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut normovolemisk hypotension, kardiovaskulär synkope.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Intravenös infusion:

Det rekommenderade administrerings sättet för Effortil injektionslösning är intravenös infusion (för instruktioner för spädning se avsnitt 6.6).

Dosen ska anpassas för att uppnå det nödvändiga blodtrycket och pulsfrekvensen och måste bestämmas separat för varje enskild patient. Det rekommenderas att patienter som får en intravenös infusion behandlas på en intensivvårdsenhet med regelbunden monitorering av EKG, blodtryck och centralt venttryck.

Den rekommenderade infusionshastigheten är:

Vuxna: 0,4 mg/min (0,2–0,6 mg/min)

Pediatrisk population

Barn över 6 år: 0,4 mg/min (0,2–0,6 mg/min)

Barn 2–6 år: 0,2 mg/min (0,1–0,4 mg/min)

Barn under 2 år: 0,1 mg/min (0,05–0,2 mg/min)

Intravenös injektion:

I allvarliga fall av cirkulationskollaps kan Effortil ges som en långsam intravenös injektion. Vuxna ska ges 5 mg (= 0,5 ml); barn ges en motsvarande lägre dos.

Intramuskulär and subkutan injektion:

Rekommenderad dos:

Vuxna: 10 mg (= 1 ml)

Pediatrisk population

Barn 6–14 år: 7–10 mg (= 0,7–1 ml)

Barn 2-6 år: 4–7 mg (= 0,4–0,7 ml)
Barn under 2 år: 2–4 mg (= 0,2–0,4 ml)

Dosen kan upprepas med intervaller på 1-3 timmar vid behov.

Maximal daglig dos (alla administreringsvägar):

Vuxna och barn över 6 år: 50 mg
Barn 2-6 år: 40 mg
Barn under 2 år: 30 mg

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- 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 (se avsnitt 4.6)
- dekompenenserad hjärtsvikt
- stenosis i hjärtklaffar eller centrala artärer

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av Effortil kan förstärkas av samtidig användning av guanetidin, mineralkortikoider, reserpin, tyroideahormoner, andra sympatomimetika eller läkemedel med sympatomimetisk effekt (som 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.

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

Den blodsöckersänkande effekten av antidiabetisk medicin kan minska (se avsnitt 4.4).

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 flödet mellan livmodern och moderkakan och orsaka uterusavslappning.

Amning

Effortil är kontraindicerat under amning eftersom etilefrin möjligen kan utsöndras i bröstmjolk (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. Patienter bör instrueras att undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att köra bil eller använda maskiner om yrsel uppträder.

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, yrsel, tremor

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. 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. 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

Efter intravenös administration, minskar plasmakoncentrationen av etilefrin biexponentiellt. Halveringstiden är 6,2 minuter för startfasen (α -fasen) och 2,2 timmar för terminalfasen (β -fasen). 78% av etilefrindosen utsöndras via njurarna inom 24 timmar antingen som oförändrad etilefrin eller dess metaboliter (huvudsakligen som svavelsyra-konjugatet). Andelen av denna huvudmetabolit var 44%, oförändrad etilefrin 28% och 3-hydroxymandelsyra 3,5%.

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 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 råtta respektive hund) observerades en minskning i hjärtfrekvens och blodglukos (råtta) eller ökat blodtryck och intraokulärt tryck, mydriasis och förhöjda ALAT-nivåer. I båda arterna sågs fibrotiska förändringar i myokardium och mitralisklaffar vid 6–30 mg/kg. Dessutom observerades ökad hjärtvikt och hyperplasi av media i små artärer hos hund. I ingen av dessa 26-veckorsstudier uppvisade föreningen indikationer på tumörpotential. *In vivo*-livstidskarcinogenicitetsstudier har inte genomförts.

I en studie 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 kända spontana 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

Vatten för injektion

6.2 Inkompatibiliteter

Effortil injektionsvätska, lösning ska inte blandas med levulosalösningar eller hydroxyetylstärkelselösning (HES/HAES) på grund av oförenlighet.

6.3 Hållbarhet

3 år

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har uppvisats i upp till 48 timmar vid 30°C vid utspädning med fysiologisk saltlösning eller Ringers laktatlösning till en koncentration av en ampull i 250 ml eller 500 ml.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör infusionslösningen användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart, är lagringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30°C.

För lagringsförhållanden efter rekonstitution av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5x1 ml, brun glasampull.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Effortil injektionsvätska, lösning för intravenös infusion får endast spädas med fysiologisk saltlösning eller Ringer laktatlösning. Ytterligare tillsatser bör inte blandas med lösningen.

Allt oanvänt läkemedel eller avfallsmaterial ska bortskaffas i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränd 1
02100 Esbo

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2624

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.12.1965
Datum för den senaste förnyelsen: 27.08.2007

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.03.2020