

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 sovitaan 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
------------	--------------

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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, salivaa, 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 lisäämistä. Etilefriini ei osoittanut genotoksista vaikutusta (*in vitro*) bakteeri- ja nisäkässoluissa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole saatavilla.

Hiiressä, 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 hiirillä. Näiden vaikutusten katsotaan johtuvan sikiön aliravitsemustilasta, joka on seurausta etilefriinin farmakodynaamisesta vaikutuksesta kohtusuoniin. 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, typpi.

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

15.08.2017