

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Effortil® 5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Etilefriinihydrokloridi 5 mg

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkea, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti (Ø 6 mm, paksuus 2,4 mm), jonka toisella puolella on jakourre 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

Tavallinen annos aikuisille ja yli 6-vuotiaille lapsille on 1 - 2 tablettia 3 kertaa päivässä ja 2 - 6-vuotiaille lapsille ½ - 1 tablettia 3 kertaa päivässä. Tabletit tulee ottaa runsaan nestemäärän kera. Vaikutus alkaa nopeammin, jos tabletit otetaan ennen ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys etilefriinille tai muille valmisteiden sisältämille ainesosille (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
- imetys
- kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- sydänläppien tai keskusvaltimoiden ahtaumat

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

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.

Suosittelun enimmäisannos sisältää 192 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi esim. galaktosemia ei pitäisi käyttää tätä valmistetta.

Effortil 5 mg tabletit sisältävät natriummetabisulfiittia, joka saattaa aiheuttaa 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, reserpiinin, kilpirauhashormonien, sympatomimeettien tai muiden 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 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 relaxoitumista. Effortil valmisteita ei tule käyttää imetyksen aikana, koska etilefriini saattaa erittyä äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tunneta.

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 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 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 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 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 Farmakokinetiikka

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

Etilefriiniin ei havaittu läpäisevän veri-aivoestettä tutkimuksessa, jossa sitä annettiin rotille radioaktiivisesti merkittynä. Etilefriiniin kyvystä läpäistä istukka tai sen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Etilefriini eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Ihmisillä päämetaboliitti on rikkihappokonjugaatti. Metaboliittien aktiivisuudesta ei ole todisteita. 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 (jyrsiöillä) ja koirilla lisäksi mydriaasia, vapinaa ja oksentelua. Jyrsiöillä 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 fosfataasin pitoisuuden lisäystä. 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 embryoletaalin 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 32 mg, maissitärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi, liukeneva tärkkelys, natriummetabisulfiitti (säilytysaine E 223) 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 (pakkauskoot)

100 tablettia läpipainopakkauksessa PVC/Alumiini.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2625

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.12.1965 / 27.08.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.03.2009