

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Theospirex, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji dożylnych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr (1 ml) roztworu zawiera 20 mg *Theophyllum* (teofiliny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda ampułka po 10 ml zawiera 1,19 mmol sodu, co odpowiada 27,31 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji dożylnych

Bezbarwny i przezroczysty roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie ostrych i ciężkich skurczów oskrzeli w przewlekłych chorobach dróg oddechowych:

- astmy oskrzelowej, stanu astmatycznego,
- przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Teofiliny nie należy stosować jako leku pierwszego wyboru w leczeniu astmy u dzieci.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia ogólne

Teofilinę można podawać:

- dożylnie w powolnej iniekcji (około 6 minut/ampułka, do odpowiednio dużej żyły),
- w krótkim wlewie dożylnym (około 10 minut/ampułka w jednym roztworze),
- w dożylnym wlewie kroplowym.

Skuteczne stężenie teofiliny w osoczu wynosi 5-12 µg/ml.

Teofilina w stężeniu większym niż 20 µg/ml (112 µmol/l) może działać toksycznie.

Ze względu na duże różnice osobnicze w farmakokinetyce teofiliny i wąską rozpiętość terapeutyczną, lek należy dawkować indywidualnie.

Należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy.

Zalecenie to dotyczy szczególnie przypadków, w których istnieje zwiększone ryzyko przekroczenia stężenia terapeutycznego, takich jak np. zmiana dawki czy zmiana rodzaju używanego produktu.

Theospirex do podawania dożylnego zawiera jako substancję czynną teofilinę, a powszechnie stosowana teofilina do podawania dożylnego w innych produktach występuje najczęściej w formie

połączenia z etylenodiaminą (jako tzw. aminofilina). Jakkolwiek profil farmakokinetyczny obu leków podawanych w równoważnych (w przeliczeniu na teofilinę) dawkach wydaje się podobny, to nie można wykluczyć, iż zmiana jednego produktu na drugi spowoduje uzyskanie stężeń teofiliny nieco różniących się od stężeń występujących podczas dotychczasowej terapii, w związku z czym, po zamianie produktów, zaleca się oznaczenie stężenia teofiliny.

Dawkowanie

Dawkę należy obliczać na podstawie beztłuszczowej masy ciała (tkanka tłuszczowa u dzieci stanowi 12%, u dorosłych 22%), ponieważ nie ma dystrybucji teofiliny do tkanki tłuszczowej. Teofilinę można podawać w przerywanym lub ciągłym wlewie dożylnym z szybkością 5 do 10 mg/minutę, w czasie nie krótszym niż jedna godzina. Teofiliny nie należy podawać z szybkością większą niż 25 mg/minutę.

Wymagane stężenie teofiliny, uzyskane po podaniu dawki początkowej, utrzymuje się za pomocą dawki podtrzymującej na podstawie aktualnego stężenia teofiliny w surowicy krwi.

Całkowitą dawkę (dawka dotyczy bezwodnej teofiliny – 1 ampulka = 200 mg bezwodnej teofiliny) należy ustalić zgodnie z poniższym schematem:

Pacjenci nieleczeni wcześniej teofiliną:

Dawka początkowa	Dawka teofiliny i. v. /kg mc.
Bez wcześniejszego leczenia teofiliną	4 – 5 mg/kg mc. przez 20 – 30 min
W przypadku podejrzenia lub dowodów na wcześniejsze leczenie teofiliną	2 – 2,5 mg/kg mc. przez 20 – 30 min.

Pacjenci nie otrzymujący aktualnie innych produktów zawierających teofilinę:

Grupa pacjentów	Dawka początkowa	Dawka na pierwsze 12 h	Dawka podtrzymująca na czas leczenia powyżej 12 h
	[mg/kg mc./h]	[mg/kg mc./h]	[mg/kg mc./h]
Dzieci w wieku 6 miesięcy do 9 lat	5	1,0	0,85
Dzieci w wieku 10 do 16 lat oraz dorośli palący od niedawna	5	0,85	0,7
Dorośli niepalący bez współistniejących chorób	5	0,6	0,43
Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, niewydolnością wątroby	5	0,4	0,1
Inni pacjenci, w tym pacjenci z przerostem prawej komory serca	5	0,5	0,26

Jeśli nie jest możliwe monitorowanie stężenia teofiliny we krwi, maksymalną dawkę dobową należy obliczać według schematu:

<u>Grupy pacjentów</u>	<u>Maksymalna dawka dobową</u>
Dzieci w wieku 2 do 9 lat	24 mg/kg mc., nie więcej niż 900 mg
Dzieci w wieku 10 do 12 lat	20 mg/kg mc., nie więcej niż 900 mg
Dzieci w wieku 13 do 16 lat	18 mg/kg mc., nie więcej niż 900 mg
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat	13 mg/kg mc., nie więcej niż 900 mg

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy:

Produktu leczniczego Theospirex nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Iniekcja dożylna

Wstrzykiwać powoli, przez co najmniej 6 minut, w odpowiednio dużą żyłę.

Krótki wlew dożylny

Wprowadzać dożylnie przez 20–30 minut, w 50-100 ml odpowiedniego roztworu infuzyjnego.

Dożylny wlew kroplowy

Podawać w 250 ml odpowiedniego roztworu infuzyjnego. Czas trwania infuzji można określić wg powyższego schematu dawkowania. Można go jednak zmodyfikować wg indywidualnych potrzeb. W leczeniu małych dzieci należy rozważyć konieczność zmniejszenia objętości płynów podawanych w infuzji.

Po przeprowadzeniu iniekcji lub infuzji, pacjent powinien przez krótki czas pozostawać w spoczynku, pod nadzorem. W przypadku posiadania informacji o uprzednim podaniu leków zawierających metyloksantynę lub w przypadku występowania takiego podejrzenia, należy przeprowadzać iniekcję lub infuzję pod szczególnym nadzorem, a w przypadku wystąpienia nietolerancji należy ją przerwać.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od rodzaju, stopnia nasilania i przebiegu choroby i jest określany przez lekarza prowadzącego.

Zalecenia dotyczące przygotowywania roztworu do wlewu

Patrz punkt 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na teofilinę, inne pochodne ksantyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- świeży zawał serca,
- wstrząs, zapaść
- ostra zaburzenia rytmu serca,
- ciężkie choroby wątroby,
- obrzęk płuc,
- skłonność do drgawek,
- padaczka,
- stosownie u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu Theospirex razem z doustnymi preparatami teofiliny, jak również jego łączenie z leczeniem parenteralnym innymi produktami zawierającymi teofilinę, zwiększa ryzyko przedawkowania i nasilenia występowania objawów niepożądanych, a w skrajnych przypadkach wystąpienia objawów zatrucia.

Produkt Theospirex należy stosować ostrożnie w przypadku:

- nadciśnienia tętniczego,
- niestabilnej dławicy piersiowej,
- ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca (w tym także tachyarytmia),
- przerostowej kardiomiopatii ze zwężeniem drogi odpływu,
- nadczynności tarczycy,
- choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy,
- zaburzeń czynności nerek i (lub) wątroby,
- porfirii,
- niewydolności serca,
- serca płucnego,
- jaskry,
- cukrzycy,
- długo utrzymującej się gorączki,
- zakażeń wirusowych,
- jednoczesnego stosowania leków spowalniających metabolizm teofiliny (w tym także w okresie bezpośrednio po ich odstawieniu).

Produkt należy stosować ostrożnie w okresie szczepień oraz u osób w podeszłym wieku. Produktu nie należy stosować w ostrym napadzie astmy oskrzelowej i stanach astmatycznych.

Stosowanie produktu Theospirex u osób w podeszłym wieku, pacjentów z licznymi schorzeniami oraz u pacjentów ciężko chorych i (lub) leczonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej jest związane ze zwiększonym ryzykiem działania toksycznego. U tych pacjentów należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu (patrz także punkt 4.2).

Stężenie teofiliny w osoczu należy monitorować w przypadku niewystarczającego działania zalecanej dawki lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Ostra choroba przebiegająca z gorączką

Gorączka zmniejsza klirens teofiliny. W celu uniknięcia zatrucia może być konieczne zmniejszenie dawki.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 1,19 mmol (albo 27,31 mg) sodu w 1 ampułce po 10 ml, należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu Theospirex nie należy stosować z innymi produktami zawierającymi ksantyny i ich pochodne.

Teofilina nasila działanie efedryny.

Teofilina nasila działanie β -sympatykomimetyków stosowanych w leczeniu stanów skurczowych oskrzeli, kofeiny i podobnych substancji.

Teofilina zwiększa wydalanie nerkowe soli litu, zmniejsza jego biodostępność i stężenie terapeutyczne.

Poprzez dodatni wpływ inotropowy i chronotropowy na mięsień sercowy teofilina może nasilać działanie glikozydów naparstnicy i prowadzić do zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Mniejsze stężenie teofiliny we krwi występuje u palaczy tytoniu. W przypadku stosowania leków wpływających na stężenie teofiliny w surowicy krwi należy odpowiednio dostosować dawkę.

Metabolizm teofiliny może przebiegać wolniej i (lub) stężenie teofiliny w osoczu może zwiększyć się, nasilając ryzyko przedawkowania i toksyczności, jeśli teofilinę stosuje się równocześnie z następującymi lekami:

- cymetydyna,
- allopurynol,
- antybiotyki fluorochinolowe (enoksacyna, lomefloksacyna, cyprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna),
- antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna),
- disulfiram,
- estrogeny,
- fluwoksamina,
- interferon- α ,
- izoniazyd,
- metotreksat,
- meksyletyna i propafenon,
- refekoksyb,
- propranolol,
- takryna,
- tiabendazol,
- tyklopidyna,
- leki blokujące kanał wapniowy (werapamil, diltiazem),
- wiloksazyne.

Alkohol powoduje zwiększenie stężenia teofiliny we krwi.

Metabolizm teofiliny może być przyspieszony, a stężenie teofiliny w osoczu i jej skuteczność mogą być zwiększone, jeśli teofilinę stosuje się równocześnie z następującymi lekami:

- aminoglutetymid,
- karbamazepina,
- izoprenalina,
- fenobarbital,
- fenytoina,
- prymidon,
- ryfampicyna,
- sukralfat,
- sulfinpirazon,
- produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Klirens teofiliny zwiększa się w przypadku stosowania diety niskowęglowodanowej a wysokobiałkowej, odżywiania parenteralnego oraz wysokiego dziennego spożycia grilowanego mięsa wołowego. Natomiast dieta wysokowęglowodanowa a niskobiałkowa może prowadzić do zmniejszenia klirensu teofiliny.

Dawkę teofiliny należy zmniejszyć do 60% zalecanej dawki w przypadku jednoczesnego podawania z cyprofloksacyną oraz do 30% zalecanej dawki u pacjentów przyjmujących enoksacyne. Inne chinolony (np. pefloksacyne, kwas pipemidowy) mogą nasilać działanie teofiliny. Z tego powodu zaleca się bezwzględnie częste kontrolowanie stężenia teofiliny u pacjentów leczonych chinolonami.

Teofilina może osłabić działanie leków β -adrenolitycznych, adenozy, benzodiazepin i pankuronium.

Teofilina nasila działanie leków moczopędnych.

Istnieją dowody wskazujące, że u osób otrzymujących jednocześnie ketaminę dojść może do obniżenia progu drgawkowego.

Zastosowanie halotanu u pacjentów leczonych teofiliną może spowodować ciężkie zaburzenia rytmu serca.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania teofiliny w okresie ciąży, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań.

Teofiliny nie należy stosować w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W drugim i trzecim trymestrze ciąży teofiliną można stosować tylko wtedy, kiedy korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Teofilina przenika przez barierę łożyskową i może wywoływać działanie sympatykomimetyczne u płodu.

Stopień wiązania teofiliny z białkami osocza oraz klirens mogą ulegać zmniejszeniu w trakcie rozwoju ciąży. Wskazane może być zmniejszenie dawki, aby uniknąć działań niepożądanych.

Stosowanie teofiliny w końcowym okresie ciąży może hamować kurczliwość macicy. Należy prowadzić dokładne monitorowanie noworodków narażonych *in utero* na działanie teofiliny w celu wykrycia ewentualnych objawów przedmiotowych wywołanych jej działaniem.

Karmienie piersią

Nie należy stosować teofiliny w okresie laktacji.

Teofilina przenika do mleka matki i w okresie karmienia piersią może powodować działania niepożądane u karmionych niemowląt. Jej stężenie w mleku karmiącej matki może stanowić 60–90 % stężenia tego leku we krwi.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Teofilina może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność, ze względu na możliwość wystąpienia senności oraz zawrotów głowy.

4.8. Działania niepożądane

W czasie leczenia produktami zawierającymi teofiliną mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$): reakcje nadwrażliwości, pokrzywka, uogólniony świąd, obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:

Bardzo często ($\geq 1/10$): pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, bóle głowy, drażliwość, niepokój, bezsenność, zawroty głowy, wzmożenie odruchów, drżenie kończyn i napady drgawek.

Zaburzenia serca:

Bardzo często ($\geq 1/10$): zaburzenia rytmu serca, napadowa tachykardia, skurcze dodatkowe i arytmia komorowa, kołatanie serca.

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo często ($\geq 1/10$): obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo często ($\geq 1/10$): przyspieszenie oddechu.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często ($\geq 1/10$): podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, biegunka, brak apetytu, jadłowstręt. Opisywano wystąpienie krwawych wymiotów po teofilinie.

Istniejący refluks żołądkowo-przełykowy może ulec nasileniu w nocy z powodu rozkurczu zwieracza przełyku.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Bardzo często ($\geq 1/10$): zwiększone wydalanie moczu związane z działaniem moczopędnym teofiliny, może wystąpić różnego stopnia białkomocz, zwiększenie liczby erytrocytów w moczu. Obserwowano również wystąpienie zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Badania diagnostyczne:

Bardzo często ($\geq 1/10$): zwiększenie stężenia glukozy w surowicy krwi, hipokaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmiany stężenia elektrolitów we krwi, hiperurykemia.

Działania niepożądane mogą być bardziej nasilone u osób z nadwrażliwością na teofilinę lub w przypadku przedawkowania (stężenie teofiliny w osoczu większe niż 20 mg/l).

W szczególności, gdy stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 25 mg/l mogą wystąpić objawy działania toksycznego, takie jak drgawki, nagły spadek ciśnienia tętniczego krwi, komorowe zaburzenia rytmu i ciężkie objawy ze strony układu pokarmowego (w tym krwawienia z przewodu pokarmowego).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania teofiliny mogą wystąpić, jeśli jej stężenie w surowicy krwi jest większe niż 20 µg/ml i ulegają nasileniu w przypadku większych stężeń.

Zazwyczaj najpierw występuje tachykardia, później objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, wymioty z domieszką krwi, bóle żołądka, biegunka), pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego

(niepokój, bóle głowy, bezsenność, zawroty głowy), nadmierne pragnienie, szумы w uszach, kołatanie serca i zaburzenia rytmu serca. Może wystąpić nadmierne pocenie się i drżenie mięśni.

Jeśli stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 25 µg/ml mogą wystąpić ciężkie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego i serca: drgawki, niewydolność krążenia, hipertermia, ciężkie zaburzenia rytmu serca, w tym komorowe zaburzenia rytmu serca, a nawet zatrzymanie krążenia i zgon.

U pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na teofilinę, ciężkie objawy przedawkowania mogą wystąpić nawet, gdy stężenie teofiliny w osoczu jest mniejsze niż 20 µg/ml.

Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku łagodnych objawów przedawkowania:

Należy przerwać podawanie preparatu i oznaczyć stężenie teofiliny w osoczu. Jeśli leczenie jest wznowiane, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Jeśli wystąpią objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. niepokój i drgawki): należy podawać dożylnie diazepam 0,1-0,3 mg/kg masy ciała, maksymalnie 15 mg.

Jeśli objawy przedawkowania potencjalnie zagrażają życiu należy:

- monitorować czynności życiowe i utrzymywać drożność dróg oddechowych,
- podać tlen,
- w razie konieczności, podawać dożylnie płyny zwiększające objętość osocza,
- kontrolować i w razie konieczności uzupełniać niedobory płynów i elektrolitów,
- zastosować hemoperfuzję (patrz poniżej).

W przypadku zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca:

- u pacjentów, którzy nie chorują na astmę należy dożylnie podać propranolol: 1 mg u dorosłych; 0,02 mg/kg masy ciała u dzieci. Dawkę można powtarzać co 5-10 minut aż do przywrócenia prawidłowego rytmu serca, do dawki maksymalnej 0,1 mg/kg mc.

Ostrzeżenie

U pacjentów chorych na astmę oskrzelową propranolol może wywołać silny skurcz oskrzeli, dlatego u tych pacjentów zamiast propranololu należy podawać werapamil.

W bardzo ciężkich przypadkach zatrucia, gdy opisane powyżej postępowanie jest nieskuteczne oraz u pacjentów, u których stężenie teofiliny w osoczu jest bardzo duże, szybkie i całkowite odtrucie można osiągnąć przez zastosowanie hemoperfuzji lub hemodializy. W większości przypadków nie jest to konieczne, ponieważ teofilina jest metabolizowana dostatecznie szybko.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego. Ksantyny.

Kod ATC: R 03 DA 04

Teofilina należy do grupy metyloksantyn. Jej zakres działania obejmuje:

Działanie na układ oddechowy:

- działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń płucnych,
- poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego,
- hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i innych komórek biorących udział w reakcji zapalnej,
- zmniejszenie nasilenia skurczu oskrzeli,
- zmniejszenie nasilenia natychmiastowych i późnych reakcji astmatycznych,
- zwiększenie kurczliwości przepony.

Działanie na inne układy narządowe:

- zmniejszenie nasilenia duszności,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych,
- działanie rozkurczające mięśnie gładkie (np. pęcherzyka żółciowego i przewodu pokarmowego),
- hamowanie kurczliwości macicy,
- dodatnie działanie inotropowe i chronotropowe,
- pobudzenie mięśni szkieletowych,
- zwiększenie ilości wydalanego moczu,
- pobudzenie czynności narządów zewnątrzwydzielniczych i wewnątrzwydzielniczych (np. zwiększone wydzielanie kwasu solnego w żołądku, zwiększone uwalnianie amin katecholowych z nadnerczy).

Mechanizm działania teofiliny nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony. Hamowanie fosfodiesterazy i zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP może mieć znaczenie jedynie wtedy, gdy stężenie teofiliny jest w górnej granicy zakresu terapeutycznego.

Do innych proponowanych mechanizmów działania zalicza się blokowanie receptorów adenylinowych, antagonizm w stosunku do prostaglandyn i zmianę rozmieszczenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Działania te występują jednak wyłącznie po podaniu dużych dawek teofiliny.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie**

Teofilina jest wchłaniana całkowicie po podaniu doustnym. Spożycie pokarmu może wpływać zarówno na szybkość wchłaniania, jak i względną dostępność biologiczną postaci o przedłużonym uwalnianiu (zmniejszenie biodostępności leku, jeśli jest przyjmowany na czczo).

Działanie rozszerzające oskrzela zależy od stężenia teofiliny w osoczu. Skuteczne stężenie teofiliny w osoczu wynosi 5-12 µg/ml. Ze względu na ryzyko nasilenia działań niepożądanych nie powinno przekraczać 20 µg/ml.

Dystrybucja

Teofilina w stężeniach terapeutycznych wiąże się w około 60% z białkami osocza (w około 40% u noworodków oraz u dorosłych z marskością wątroby). Z krwioobiegu substancja czynna przenika do wszystkich kompartmentów, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej.

Metabolizm i eliminacja

Teofilina jest metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie przez nerki. U dorosłych, od około 7 do 13% dawki wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem.

Głównymi metabolitami teofiliny są kwas 1,3-dimetylomoczowy (około 40%), 3-metyloksantyna (około 36%) i kwas 1-metylomoczowy (około 17%). Spośród nich, tylko 3-metyloksantyna jest związkiem farmakologicznie czynnym, ale w stopniu mniejszym niż teofilina.

Szybkość metabolizowania teofiliny w wątrobie zależy od właściwości osobniczych, co powoduje znaczne zróżnicowanie wartości klirensu, stężenia w surowicy i okresu półtrwania.

Głównymi czynnikami wpływającymi na klirens teofiliny są:

- wiek,
- masa ciała,
- dieta,
- palenie papierosów (metabolizm teofiliny jest o wiele szybszy u osób palących),
- stosowanie określonych leków (patrz punkt 4.5),
- choroby i (lub) zaburzenia czynności serca, płuc lub wątroby,
- zakażenia wirusowe.

Zaburzenia czynności nerek mogą spowodować kumulację metabolitów teofiliny, z których niektóre są farmakologicznie czynne. Klirens teofiliny jest zmniejszony w przypadku zwiększonej aktywności fizycznej i ciężkiej niedoczynności gruczołu tarczowego oraz zwiększony w przypadku ciężkiej łuszczycy.

Szybkość eliminacji początkowo zależy od stężenia, ale gdy stężenie osiąga górną granicę zakresu terapeutycznego, występuje efekt wysycenia. Z tego powodu niewielkie zwiększenie dawki powoduje nieproporcjonalne zwiększenie stężenia teofiliny w surowicy.

Okres półtrwania teofiliny jest również zróżnicowany:

- od 7 do 9 h u niepalących dorosłych pacjentów z astmą, bez współistniejących chorób,
- od 4 do 5 h u osób palących,
- od 3 do 5 h u dzieci,
- ponad 24 h u wcześniaków i pacjentów z chorobą płuc, niewydolnością serca lub chorobą wątroby.

W trakcie rozwoju ciąży objętość dystrybucji teofiliny może zwiększać się, a stopień wiązania z białkami osocza i klirens mogą się zmniejszać. Dlatego może być konieczne zmniejszenie dawki teofiliny w celu uniknięcia działań niepożądanych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących toksyczności po wielokrotnym, doustnym podaniu psom i szczurom nie zaobserwowano działań toksycznych na narządy.

Po podaniu ciężarnym szczurom nie stwierdzono działań embriotoksycznych ani teratogennych.

Teofilina podawana ciężarnym myszom powodowała rozszczepienie podniebienia i niedorozwój kończyn. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

Teofilina nie ma działania mutagennego.

Brak długotrwałych badań dotyczących działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Glicyna
Sodu wodorotlenek

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Patrz punkt 6.6.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła (I klasy hydrolitycznej) zawierające po 10 ml roztworu, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 5 ampulek po 10 ml roztworu.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zalecenia dotyczące przygotowywania roztworu do wlewu:

W przypadku mieszania roztworu teofiliny z innym roztworem należy zwrócić szczególną uwagę na ewentualne przebarwienia, zmętnienia i wytrącanie się osadu w powstałym roztworze.

Teofilinę można mieszać z następującymi roztworami:

- 0,9% roztwór NaCl;
- roztwór Ringera zawierający mleczany;
- w przypadku mieszania teofiliny z roztworem glukozy, może sporadycznie wystąpić żółte zabarwienie roztworu.

Produktu nie należy mieszać z innymi roztworami, jeśli nie zbadano ich zgodności chemicznej z teofiliną. Rozpuszczalniki dla teofiliny nie powinny być mieszane bezpośrednio w tej samej strzykawce, ponieważ mogą spowodować wytrącanie osadu lub zmiany chemiczne w powstałym roztworze. Należy również pamiętać o interakcjach teofiliny z innymi lekami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11178

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 lutego 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO