

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

EUPHYLLIN CR N 200
EUPHYLLIN CR N 300
EUPHYLLIN CR N 400

200 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
300 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
400 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje bezvodý teofylín 200, 300 alebo 400 mg v jednej kapsule s predĺženým uvoľňovaním.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

Kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sú bielej farby s čiernou potlačou EU200 (EUPHYLLIN CR N 200), EU300 (EUPHYLLIN CR N 300) a EU400 (EUPHYLLIN CR N 400), obsahujúce biele až takmer biele pelety oblého tvaru.

4. KLINICKE ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bronchodilatans na liečbu alebo prevenciu všetkých foriem ochorenia dolných dýchacích ciest, spojených s obštrukciou (bronchokonstrikciou), edémom alebo zápalom.

Teofylín sa nemá používať ako liek prvej voľby v liečbe astmy u detí.

Vzhľadom na obsah účinnej látky a liekovú formu je určený liek (pozri časť 4.2 a 4.3):

EUPHYLLIN CR N 200 pre deti staršie ako 6 rokov

EUPHYLLIN CR N 300 pre deti staršie ako 12 rokov

EUPHYLLIN CR N 400 pre deti staršie ako 16 rokov

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Teofylín má byť dávkovaný individuálne.

Ak je to možné, dávkovanie má byť nastavené až po meraní koncentrácie teofylínu v plazme.

U dospelých (cieľové rozpätie: 8 – 20 mg/l)

U detí (cieľové rozpätie: 5 – 12 mg/l)

V niektorých prípadoch je potrebné zvýšiť plazmatickú koncentráciu teofylínu nad 20 mg/l, aby bol dosiahnutý požadovaný účinok. Rovnako má byť sledovaná koncentrácia teofylínu v sére s ohľadom na zníženie rizika vzniku nežiaducich reakcií.

Pokiaľ nie je zvýšená dávka tolerovaná, treba dávkovanie upraviť na úroveň, ktorá je znášaná. Pri prekročení odporúčaných dávok musí byť zabezpečené starostlivé sledovanie pacienta alebo monitorovanie hladiny teofylínu v sére. Ak je dávka dobre tolerovaná a koncentrácia teofylínu sa pohybuje v rozmedzí 8 – 20 µg/l dávkovanie možno ponechať.

Odporúčajú sa dodržať dve schémy dávkovania – iniciálna a udržiavacia terapia. EUPHYLLIN CR N sa môže podávať dvakrát denne alebo jedenkrát denne.

Dávkovanie jedenkrát denne

Pomalá resorpcia umožňuje u pacientov s normálnym metabolizmom (dospelí pacienti, nefajčiari) podávanie jedenkrát denne. Dennú dávku sa odporúča podávať večer, aby sa využil chronoterapeutický prínos lieku. Pri tomto spôsobe podávania zabezpečuje EUPHYLLIN CR N charakteristický stabilný nočný profil, prispôbostený potrebám astmatických pacientov s nočnými príznakmi s tým, že v kritických včasných ranných hodinách sa hladina teofylínu v sére zvýši.

Dávkovanie pri začiatkovej liečbe

Na zabezpečenie znášanlivosti, bezpečnosti lieku a rozvoja tolerancie pacienta na vedľajšie, kofeínu podobné účinky, sa všeobecne preferuje postupné prispôbovanie dávky v závislosti od klinickej odozvy.

EUPHYLLIN CR N je dostupný v baleniach s rôznym obsahom liečiva, čo umožňuje individuálne nastavenie dávkovania. Všeobecne sa odporúča začať liečbu polovicou udržiavacej dávky, najmä v prípadoch, keď je denná dávka podávaná jedenkrát denne večer.

Priemerná iniciálna dávka pre dospelých pacientov a deti nad 25 kg telesnej hmotnosti je pri dávkovaní dvakrát denne 1 kapsula EUPHYLLINUCR N 200 každých 12 hodín.

Niektorí pacienti ako sú deti, fajčiari a niektorí dospelí nefajčiari metabolizujú teofylín rýchlejšie a vyžadujú podávanie vyšších dávok. Týchto pacientov je možné všeobecne identifikovať podľa toho, že ich najnižšia hodnota koncentrácie látky v sére je nižšia ako je požadovaná a že sa opakovane ku koncu intervalu medzi dávkami u nich objavujú príznaky choroby.

Dávkovanie pri udržiavacej liečbe

Pokiaľ sa nedosiahne požadovaného efektu pri podávaní odporúčanej priemernej iniciálnej dávky, pokiaľ sa nevyskytne žiadna nežiaduca reakcia a zmeranie hladiny teofylínu v sére nie je možné, odporúča sa nastaviť dávkovanie zvyšovaním dávok v intervale troch dní. Dávka, po podaní ktorej je klinická odpoveď uspokojivá, má byť ponechaná.

Pri zvyšovaní dávok bez merania koncentrácie teofylínu v sére je možno postupovať podľa nasledovnej schémy.

Odporúčaná denná dávka pre dospelých je okolo 11 – 13 mg teofylínu na 1 kg telesnej hmotnosti.

Vek v rokoch	Telesná hmotnosť / kg	Denná dávka teofylínu v mg/kg telesnej hmotnosti	Maximálna denná dávka teofylínu / mg
Deti 6 – 8	20 – 25	24	480 – 600
Deti 8 – 12	25 – 40	20	500 – 800
Adolescenti 12-16	40 – 60	18	720 – 1080
Dospelí	50 – 60	11 – 13	550 – 910
Dospelí	60 – 70	11 – 13	660 – 910
Dospelí	>70	11 – 13	>910

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti:

U starších pacientov (vek nad 60 rokov) je eliminácia teofylínu spomalená. Použitie teofylínu u starších pacientov je spojené so zvýšeným rizikom intoxikácie, a preto musia byť pacienti monitorovaní (pozri časť 4.4). Pretože u týchto pacientov sa vyžadujú nižšie dávky, zvyšovanie dávok sa musí vykonávať opatrne.

Pediatrická populácia:

Teofylín nie je liek prvej voľby v liečbe astmy u detí. Teofylín sa nesmie používať u detí mladších ako 6 mesiacov a pevné liekové formy sa nemajú používať u detí mladších ako 6 rokov. K dispozícii sú iné liekové formy, ktoré sú vhodnejšie na používanie u detí mladších ako 6 rokov. Novorodenci a dojčatá do 6 mesiacov majú extrémne nízky klírens a polčas eliminácie teofylínu u nich môže presiahnuť 24 hodín.

Vzhľadom na rýchlejšiu elimináciu teofylínu sa u detí starších ako 6 mesiacov používajú vyššie dávky teofylínu na kg telesnej hmotnosti ako u dospelých nefajčiarov.

Použitie kapsúl EUPHYLLIN CR N 300 nie je vhodné u detí mladších ako 12 rokov a kapsúl EUPHYLLIN CR N 400 u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov, vzhľadom na vysoký obsah účinnej látky (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene a/alebo obličiek:

U pacientov s poruchou funkcie pečene je eliminácia teofylínu veľmi často pomalá. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť hromadenie metabolitov teofylínu.

V uvedených prípadoch sa odporúča primerane upraviť dávkovanie v závislosti od hladiny teofylínu v sére, prípadné zvyšovanie dávky sa musí vykonať veľmi opatrne (riziko predávkovania).

Fajčiari:

U fajčiarov sú potrebné vyššie dávky teofylínu na kg telesnej hmotnosti ako u nefajčiarov.

Dávkovanie teofylínu u pacientov, ktorí prestali fajčiť, má byť opatrné, vzhľadom na zvýšené koncentrácie teofylínu.

Obézni pacienti

Teofylín nie je absorbovaný tukovým tkanivom. Pri výpočte dávky u obéznych pacientov sa vychádza z ich ideálnej telesnej hmotnosti.

Ostatné:

Znížený klírens teofylínu bol zistený u pacientov so srdcovým zlyhávaním, ťažkou hypoxiou, poruchou funkcie pečene, pneumóniou, virózami (hlavne chrípka), vplyvom očkovania proti tuberkulóze alebo chrípke, u starších pacientov a u pacientov užívajúcich súbežne iné lieky (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Ak je to možné, s liečbou sa má začať večer, krátko pred ľahnutím do postele a dávka sa má pomaly zvyšovať v priebehu 2 – 3 dní. V prípade, že je dávkovanie rozdelené na dve dávky, dodatočná dávka sa má podať ráno s raňajkami.

Kapsuly EUPHYLLINU CR N treba prehltnúť celé a zapíť ich dostatočným množstvom tekutiny.

Pacienti, ktorým robí ťažkosť užívanie celých kapsúl, si môžu ich obsah vysypať na lyžičku (u detí s malým množstvom čaju), potom liek prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny.

Zoslabenie účinku lieku navodené jedlom nebolo nikdy pozorované. Preukázalo sa, že účinnosť lieku nie je závislá od príjmu potravy.

Dĺžka liečby závisí od povahy, závažnosti a priebehu ochorenia a samozrejme od celkovej kondície pacienta a rozhoduje o nej lekár.

4.3 Kontraindikácie

Teofylín nesmie byť podávaný v prípade:

- známej precitlivosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- nedávneho infarktu myokardu
- akútnej tachyarytmie
- detí mladších ako 6 mesiacov, avšak vzhľadom na obsah účinnej látky a liekovú formu liek (pozri časť 4.2):
 - EUPHYLLIN CR N 200 nesmie byť podávaný deťom mladším ako 6 rokov,
 - EUPHYLLIN CR N 300 nesmie byť podávaný deťom mladším ako 12 rokov,
 - EUPHYLLIN CR N 400 nesmie byť podávaný deťom mladším ako 16 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teofylín sa má podávať len ak je to nevyhnutné a so zvýšenou opatrnosťou, ak má pacient niektoré z týchto ochorení:

- nestabilná angína pectoris
- tendencia k tachyarytmii
- závažná hypertenzia
- hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia
- hypertyreoidizmus
- epilepsia
- vredová choroba žalúdka a/alebo dvanástnika
- porfýria

Teofylín sa musí podávať so zvýšenou opatrnosťou (úprava dávky, pozri časť 4.2) pri:

- poruche funkcie pečene a obličiek

Použitie teofylínu u starších pacientov, u pacientov s viacerými ochoreniami alebo u pacientov so závažným ochorením a/alebo u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti je spojené so zvýšeným rizikom intoxikácie, a preto sa má monitorovať plazmatická hladina teofylínu (pozri časť 4.2).

Akútne horúčkované ochorenie

Horúčka znižuje klírens teofylínu. Môže sa stať, že bude potrebné znížiť dávku, aby sa zabránilo intoxikácii.

Eliminácia teofylínu môže byť znížená aj pri dlhodobých stavoch s vysokou horúčkou.

V prípade nedostatočného účinku pri odporúčanej dávke a v prípade výskytu nežiaducich účinkov, je nutné monitorovať plazmatickú koncentráciu teofylínu.

Pacienti so zriedkavou dedičnou galaktózovou intoleranciou, deficienciou laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Teofylín účinkuje synergicky s

- liekmi obsahujúcimi xantínové deriváty
- beta-sympatomimetikami
- kofeínom a podobnými látkami.

Znížené odbúravanie teofylínu a/alebo vzostup hladiny teofylínu v plazme, spojené so zvýšeným rizikom predávkovania a výskytu nežiaducich účinkov, spôsobuje súbežné užívanie nasledujúcich liekov:

- perorálne kontraceptíva
- makrolidové antibiotiká (hlavne erytromycín a trolendromycín)
- chinolóny (inhibítory gyrázy, hlavne ciprofloxacín, enoxacín a pefloxacín, pozri nižšie)
- imipeném (hlavne výskyt CNS nežiaducich účinkov ako epileptické záchvaty)
- izoniazid
- tiabendazol
- blokátory kalciového kanála (napr. verapamil, diltiazem)
- propranolol
- mexiletín
- propafenón
- tiklopidín
- cimetidín, ranitidín
- alopurinol, febuxostat
- fluvoxamín
- alfa-interferón, peginterferón alfa-2a
- zafirlukast
- očkovacie látky proti chrípke
- etintidín
- idrocilamid
- zileuton
- disulfiram

V uvedených prípadoch sa preto odporúča dávkovanie teofylínu primerane znížiť.

K zrýchlenej degradácii teofylínu a/alebo k zníženiu biologickej dostupnosti a účinku môže dochádzať pri súbežnom užívaní nasledujúcich liekov:

- barbituráty, napr. fenobarbital, pentobarbital a primidón
- karbamazepín
- fenytoínu, fosfenytoínu
- rifampicín, rifapentín
- sulfinpyrazón
- lieky obsahujúce hypericínu (účinná látka ľubovníka bodkovaného)
- ritonavir
- aminoglutetimid

K zrýchlenej degradácii teofylínu a/alebo k zníženiu biologickej dostupnosti a účinku môže dochádzať aj u fajčiarov.

V uvedených prípadoch sa odporúča dávkovanie teofylínu primerane zvýšiť.

Ak sa teofylín podáva súbežne s ciprofloxacínom, je potrebné dávkovanie teofylínu znížiť, nie však o viac ako o 60% odporúčanej dávky a pri podaní enoxacínu je potrebné znížiť dávkovanie nie však o viac ako 30% odporúčanej dávky. Ďalšie deriváty chinolónu (napr. pefloxacín alebo kyselina pipemidová) môžu tiež potenciálne ovplyvňovať účinnosť liekov obsahujúcich teofylín. V týchto prípadoch sa odporúča pravidelné sledovanie koncentrácie teofylínu.

Účinok nasledujúcich liekov môže byť súbežným podávaním teofylínu zoslabený:

- lítium karbonát
- beta-blokátory

Účinok liekov a riziko vzniku nežiaducich účinkov môže byť zvýšený, ak sa podáva teofylín súbežne s:

- diuretikami, napr. furosemidom. Teofylín potencuje hypokalemický účinok diuretík.

- halotanom počas celkovej anestézie (môže spôsobiť závažné poruchy srdcového rytmu)

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Neboli vykonané žiadne štúdie.

Gravidita

Koncentrácia teofylínu v pupočníkovej krvi je približne rovnaká ako v sére matky (pozri časť 5.3). Novorodenci a dojčatá do 6 mesiacov majú extrémne znížený klírens a počas rozpadu teofylínu (pozri časť 5.2; u detí do 6 mesiacov sa účinná látka teofylín nesmie používať).

S postupujúcou graviditou môže klesať väzba teofylínu na plazmatické bielkoviny a klírens teofylínu sa môže znížiť. V tomto prípade sa odporúča zníženie dávky, ktorým sa zníži riziko zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití teofylínu v prvom trimestri gravidity. Teofylín sa neodporúča užívať počas prvého trimestra gravidity.

V druhom a treťom trimestri možno teofylín podávať iba ak riziko neprevažuje nad potenciálnym prínosom. Teofylín prechádza cez placentárnu bariéru, sympatomimetický efekt sa môže prejaviť aj u plodu.

Na konci gravidity môže liečba teofylínom inhibovať kontraktibilitu maternice. Prenatálne exponovaní novorodenci musia byť starostlivo sledovaní.

Dojčenie

Teofylín sa vylučuje do materského mlieka, sérové koncentrácie u detí môžu dosiahnuť terapeutické hodnoty (pozri časť 5.2).

V štúdiách bol popísaný pomer koncentrácie teofylínu v mlieku / v plazme matky 0,6/0,89, ktorý v závislosti od rýchlosti klírensu teofylínu u dojčeného dieťaťa môže spôsobiť jeho akumuláciu.

Ak treba podávať teofylín počas dojčenia, je nutné jeho dávkovanie upraviť na najnižšiu, ešte účinnú dávku a začať dojčenie tesne pred podaním kapsuly.

Dojčené dieťa sa musí starostlivo sledovať vzhľadom na účinky teofylínu.

Ak je nutné podávanie zvýšených dávok teofylínu, dojčenie sa musí prerušiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj v prípade, že sa liek dávkuje v súlade so všetkými odporúčaniami, môže jeho užívanie ovplyvniť rýchlosť reakcie a tým schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje a pracovať vo výškach. Vo zvýšenej miere to platí najmä v kombinácii s alkoholom alebo inými liekmi, ktoré ovplyvňujú rýchlosť reakcie.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa MedDRA triedy orgánových systémov a preferovaných výrazov.

V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené vo frekvenčných kategóriách:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému

Menej časté: reakcie z precitlivenosti (exantém, svrbenie, urtikária, bronchospazmus), vrátane anafylaktických reakcií

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: hypokalémia, zvýšená hladina vápnika v sére, hyperglykémia a hyperurikémia, zmeny v koncentrácii elektrolytov v sére

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy, agitácia, tremor, nepokoj, nespavosť

Neznáme: epileptické kŕče

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi časté: tachykardia a arytmia, palpitácie, hypotenzia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea, vracanie, hnačky, oslabenie svalového tonusu, najmä dolného zvierača pažeráka, môže mať za následok nočný gastroezofageálny reflux

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté: zvýšená diuréza, zvýšená hladina kreatinínu v sére

Nežiaduce účinky môžu byť výraznejšie pri precitlivenosti na teofylín alebo pri predávkovaní (koncentrácia teofylínu v plazme vyššia ako 20 mg/l).

Koncentrácia teofylínu v plazme vyššia ako 25 mg/l môže spôsobiť nežiaduce toxické účinky ako sú konvulzie, náhly pokles krvného tlaku, ventrikulárne arytmie a závažné gastrointestinálne obtiaže (napr. gastrointestinálne krvácanie). Pozri časť 4.9.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky intoxikácie

V terapeutických koncentráciách teofylínu do 20 mg/l sú nežiaduce účinky ako gastrointestinálne ťažkosti (nevoľnosť, bolesť brucha, vracanie, hnačka), excitabilita CNS (nepokoj, bolesť hlavy, insomniá, závraty) a poruchy srdcovej činnosti (poruchy srdcového rytmu) vo všeobecnosti klasifikované ako mierne, až stredne závažné, v závislosti od individuálnej precitlivenosti.

V terapeutických koncentráciách teofylínu nad 20 mg/l sú pozorované rovnaké príznaky, ale s vyššou intenzitou. Závažné poruchy srdcového rytmu, až srdcové zlyhávanie a poruchy činnosti CNS, konvulzné kŕče, môžu sa objaviť pri koncentráciách teofylínu nad 25 mg/l. Uvedeným reakciám nemusí nevyhnutne predchádzať výskyt menej závažných nežiaducich účinkov. Predávkovanie môže tiež viesť k rhabdomyolýze.

U pacientov so zvýšenou individuálnou precitlivenosťou na teofylín sa môžu zaznamenať závažnejšie príznaky predávkovania už pri nižších plazmatických koncentráciách ako sú uvedené v texte vyššie.

Liečba v prípade intoxikácie

Pri miernych príznakoch predávkovania

Odporúča sa prerušiť podávanie lieku a skontrolovať koncentráciu teofylínu v plazme. Ak sa bude naďalej pokračovať v liečbe, je potrebné dávku primerane znížiť.

Oneskorené uvoľňovanie teofylínu z liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním znamená, že sa môžu oneskoriť príznaky predávkovania a zvýšenie plazmatickej koncentrácie teofylínu. Nasledujúcim opatreniam je potrebné venovať zvýšenú pozornosť u pacientov užívajúcich liekové formy s predĺženým uvoľňovaním.

Pokiaľ došlo k potenciálnemu predávkovaniu a neobjavili sa kŕče:

- a) vyvolajte vracanie
- b) podajte prehľadlo
- c) podajte aktívne uhlie

V prípade výskytu porúch CNS (napr. nepokoj a konvulzné kŕče)

Podávajú sa i.v. benzodiazepíny, ako je i.v. diazepam.

- a) uvoľnite dýchacie cesty
- b) podajte kyslík
- c) podajte Diazepam i.v.
- d) monitorujte životné funkcie, udržiavajte krvný tlak a zabezpečte potrebnú hydratáciu

V prípade život ohrozujúceho stavu

- monitorujte vitálne funkcie
- zabezpečte dýchacie cesty (intubácia)
- podajte kyslík
- ak je to potrebné, podajte i.v. náhrady plazmy
- skontrolujte, a ak je to potrebné, upravte rovnováhu tekutín a elektrolytov
- hemoperfúzia (viď nižšie)

Kóma po kŕčoch

- a) zabezpečte dýchacie cesty, podajte kyslík
- b) pokiaľ došlo k predávkovaniu perorálnou cestou, treba zabrániť resorpcii lieku. Musí byť zavedená žalúdočná sonda, vykonaná laváž. Prehľadlo a aktívne uhlie treba podať sondou určenou na výplachy.
- c) Pokračujte v podpornej starostlivosti, zabezpečte potrebnú hydratáciu. Metabolizmus lieku prebieha dostatočne rýchlo, dialýza nie je nutná. Pokiaľ hladina teofylínu v sére prekročí 50 mg/l je indikovaná hemoperfúzia s aktívnym uhlím.

V prípade život ohrozujúcej závažnej srdcovej arytmie

U pacientov, ktorí sa neliečia na astmu, sa podávajú i.v. beta-blokátory.

Upozornenie

Beta-blokátory môžu vyvolať u astmatikov závažný bronchospazmus, preto sa majú títo pacienti liečiť blokátormi kalciových kanálov ako je verapamil.

V obzvlášť závažných prípadoch intoxikácie, ktoré nereagujú dostatočne na vyššie uvedené opatrenia a u pacientov s veľmi vysokými koncentráciami teofylínu v plazme, je možné dosiahnuť rýchlu a kompletnú detoxikáciu hemoperfúziou alebo hemodialýzou. Vo väčšine prípadov to však nie je nutné, pretože teofylín sa metabolizuje dostatočne rýchlo.

Ďalšie možnosti liečby intoxikácie teofylínom sa určujú podľa závažnosti klinického priebehu a príznakov pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, xantíny.

ATC kód: R03DA04

Mechanizmus účinku

Teofylín patrí do skupiny metylxantínov (deriváty purínu). Jeho široké spektrum účinku zahŕňa:

Účinky na dýchací systém

- uvoľňuje hladké svaly priedušiek a pľúcnych ciev
- zlepšuje mukociliárnu očišťovaciu schopnosť inhibuje uvoľnenie mediátorov z mastocytov a iných zápalových buniek
- zmierňuje vyvolanú bronchokonstrikciu
- zmierňuje včasnú a oneskorenú astmatickú reakciu
- zlepšuje kontraktibilitu bránice

Extrapulmonárne účinky

- vazodilatácia
- uvoľnenie hladkých svalov (napr. žlčník, gastrointestinálny trakt)
- inhibícia kontraktibility matrice
- pozitívne inotropný a chronotropný účinok
- stimulácia kostrových svalov
- diuretický účinok
- stimulácia endokrinných a exokrinných funkcií (napr. zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny v žalúdku, zvyšuje vylučovanie katecholamínov z nadobličiek)

Podľa doterajších poznatkov sú účinky teofylínu pravdepodobne sprostredkované inhibíciou fosfodiesterázy s nárastom intracelulárneho cAMP.

Iné mechanizmy účinku sú antagonistický účinok adenosínových receptorov, prostaglandínov a ovplyvnenie toku vnútrobunkového vápnika. Tieto účinky však môžeme pozorovať len pri vysokých dávkach teofylínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa teofylín úplne absorbuje.

Distribúcia

Bronchodilatačný účinok koreluje s koncentráciou teofylínu v plazme; optimálny terapeutický účinok s tolerovateľným rizikom nežiaducich účinkov sa dosiahne pri plazmatickej koncentrácii 8 – 20 mg/l (pozri časť 4.2). Plazmatické koncentrácie nad 20 mg/l sú spojené s vyšším rizikom nežiaducich reakcií.

V terapeutickom rozmedzí sa 40% až 60% teofylínu viaže na plazmatické bielkoviny, ale u novorodencov a dospelých s poškodením pečene je znížené.

Z krvného obehu nastáva distribúcia liečiva do všetkých kompartmentov tela, okrem tukového tkaniva.

Biotransformácia

Hlavnými metabolitmi sú 1,3-dimetyl močová kyselina (40%), 1-metyl močová kyselina (17%) a 3-metylxantín (36%), ktorý je stále farmakologicky aktívny, avšak menej ako teofylín.

Exkrécia a eliminácia

Teofylín je eliminovaný biotransformáciou v pečeni a renálnou exkréciou. U dospelých sú metabolity vylúčené spoločne so 7-13% nezmeneného teofylínu. U novorodencov sa 50% podaného teofylínu vylúči v nezmenenej podobe a časť teofylínu sa metabolizuje na kofeín.

Rozdiely rýchlosti metabolizmu teofylínu v pečeni u rôznych jednotlivcov sú značné, následkom čoho sú značné odchýlky aj v klírense, v koncentrácii teofylínu v sére a v polčase eliminácie.

Najdôležitejšie faktory ovplyvňujúce klírens teofylínu sú:

- vek
- telesná hmotnosť
- výživa
- fajčenie (teofylín je výrazne rýchlejšie metabolizovaný u fajčiarov)
- užívanie niektorých liekov
- ochorenie a/alebo funkčné poškodenie srdca, pľúc alebo pečene
- vírusové infekcie

Nahromadenie metabolitov teofylínu, v niektorých prípadoch aj farmakologicky aktívnych, sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Okrem toho, klírens je znížený aj cvičením a pri zjavných prejavoch hypotyreoidizmu a zvýšený pri závažnej psoriáze.

Rýchlosť eliminácie je zo začiatku závislá od koncentrácie, ale pri koncentráciách vyšších ako je horná terapeutická hranica, je klírens ovplyvnený nasýtením, a preto aj malé zvýšenie dávky môže spôsobiť neprimeraný nárast koncentrácie teofylínu.

Charakteristiky eliminácie teofylínu

Klírens (priemer ± smerodajná odchýlka)	Biologický polčas (priemer ± smerodajná odchýlka)
Deti (vek nad 6 mesiacov)	
1,45 ± 0,58 ml/kg/min	3,7 ± 1,1 hod.
Dospelí nefajčiari, astma bez komplikácií	
0,65 ± 0,19 ml/kg/min	8,7 ± 2,2 hod.

U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, s cor pulmonale alebo bez neho, môže byť klírens podstatne znížený. U týchto pacientov môže polčas rozpadu teofylínu prekročiť 24 hodín. Novorodenci a dojčatá do 6 mesiacov majú extrémne znížený klírens a polčas rozpadu teofylínu u nich môže presiahnuť 24 hodín.

Rýchlosť eliminácie teofylínu môže byť znížená pri stavoch s dlhodobo vysokou horúčkou.

Absolútna biologická dostupnosť

Absolútna biologická dostupnosť teofylínu podaného ako EUPHYLLIN CR N vo večerných hodinách (750 mg teofylínu) bola 100% pri porovnaní s intravenóznou infúziou 560 mg teofylínu za 8 hodín. Biologická dostupnosť nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Relatívna biologická dostupnosť

U pacientov po dosiahnutí rovnovážneho stavu bola relatívna biologická dostupnosť EUPHYLLINU CR N, podávaného jedenkrát denne po večernom jedle 93% (80-103%), pri porovnaní s Uniphyllinom 91% (82-102%) a vzhľadom k Theo-Duru aplikovanému dvakrát denne.

EUPHYLLIN CR N – opakované dávky, štúdia za rovnovážneho stavu (steady state studies).

Farmakokinetika za rovnovážneho stavu bola sledovaná s osobitným dôrazom na podávanie EUPHYLLINU CR N vo večerných hodinách. Kolísanie medzi maximálnou a minimálnou hladinou teofylínu je približne 45% pri podávaní dennej dávky, rozdelenej do dvoch dávok ráno a večer a približne 90% pri podávaní dennej dávky jedenkrát denne večer. Tieto hodnoty sú jedny z najnižších pre liekovú formu teofylínu s predĺženým uvoľňovaním a s kompletnou absolútnou biologickou dostupnosťou. K homogenite profilov koncentrácie v závislosti od času bola ich dlhodobá reprodukovateľnosť u pacientov dokumentovaná počas obdobia dlhšieho ako 1 rok.

Podávanie lieku dvakrát denne zabezpečuje veľmi vyrovnané plazmatické koncentrácie v priebehu 24 hodín, avšak za cenu straty nočného vzostupu (pri podaní dennej dávky jedenkrát denne), ktorý je klinicky významný pri liečbe nočnej astmy. Podávanie dvakrát denne sa preto odporúča pacientom bez nočných príznakov alebo len s ľahkými prejavmi nočnej astmy.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Efektívna plazmatická koncentrácia: 5 – 12 mg/l (neprekračovať 20 mg/l). Teofylín sa vylučuje prevažne obličkami.

Fajčiari

Biologický polčas eliminácie taktiež veľmi kolíše: 7-9 hodín u nefajčiarov s astmou bez iného súbežného ochorenia, 4-5 hodín u fajčiarov (20-40 cigariet denne), 3-5 hodín u detí a viac ako 24 hodín u predčasne narodených detí a u pacientov s ochorením pľúc, srdcovým zlyhávaním alebo ochorením pečene.

Zvýšenie klírensu teofylínu je pravdepodobne spôsobené indukciou enzýmov metabolizujúcich liečivo, ktorých aktivita sa po skončení fajčenia len pozvoľna normalizuje. Individuálne sa vplyv fajčenia na farmakokinetiku teofylínu normalizuje za tri mesiace až dva roky po ukončení fajčenia.

Gravidita

Počas tehotenstva sa môže distribučný objem teofylínu zvýšiť, klesá väzba na plazmatické bielkoviny, čo si môže vyžadovať zníženie dávky na zníženie rizika vzniku nežiaducich účinkov. Teofylín prechádza cez placentárnu bariéru a vylučuje sa do materského mlieka.

Laktácia

V štúdiách bol popísaný pomer koncentrácie teofylínu v mlieku / v plazme matky 0,6/0,89, ktorý v závislosti od rýchlosti klírensu teofylínu u dojčeného dieťaťa môže spôsobiť jeho akumuláciu. (Novorodenci a dojčatá do 6 mesiacov majú extrémne nízky klírens a polčas eliminácie teofylínu u nich môže presiahnuť 24 hodín.)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita

Štúdie chronickej toxicity na psoch a potkanoch nepreukázali toxický účinok v spojitosti s teofylínom.

Mutagenita

V experimentoch *in vitro* ani *in vivo* sa nezistil žiadny mutagénny potenciál teofylínu u cicavcov. Pozitívne *in vitro* nálezy boli hlásené v štúdiách, ktoré sa netýkali metabolizmu cicavcov. Vzhľadom na to, že teofylín sa v *in vivo* podmienkach rýchlo demetyluje, uvedené *in vitro* výsledky majú malý význam u ľudí.

Kancerogenita

Dlhodobé štúdie na zvieratách, s cieľom zhodnotiť karcinogénny potenciál teofylínu neboli doteraz vykonané.

Reprodukčná toxicita

Koncentrácia teofylínu v pupočníkovej krvi je približne rovnaká ako v sére matky. Toxicita teofylínu bola overovaná na viacerých druhoch pokusných zvierat.

Karcinogenosť, mutagenosť ani teratogenosť neboli u človeka opísané a na základe výsledkov experimentov na zvieratách nie sú v terapeutických koncentráciách očakávané.

Dlhodobé štúdie na zvieratách, s cieľom zhodnotiť karcinogénny potenciál teofylínu neboli vykonané. V experimentoch *in vitro* ani *in vivo* sa nezistil žiadny mutagénny potenciál teofylínu. Teofylín bol aplikovaný gravidným potkanom. Neboli zaznamenané žiadne známky embryotoxicity či teratogénne účinky. U gravidných myši teofylín vyvolával rázštep podnebia a malformácie končatín. U človeka sa malformácie nikdy nepozorovali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

metylcelulóza
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karmelózy
acetát celulózy
trietylitrát
monohydrát laktózy
mastenec

Kapsula:
želatína
oxid titaničitý
čistená voda

Potlač kapsúl: čierny atrament: šelak, dimetikón, čierny oxid železitý (E 172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC-PVDC/Al fólie
Veľkosť balenia: 50 kapsúl.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1

1020 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EUPHYLLIN CR N 200: 14/0135/94-S

EUPHYLLIN CR N 300: 14/0003/13-S

EUPHYLLIN CR N 400: 14/0004/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. apríla 1994

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

September 2023