

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Theophyllinum Baxter 1,2 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

250 ml roztworu zawiera teofilinę (*Theophyllinum*) 300 mg.

1 ml roztworu zawiera 1,2 mg teofiliny.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe stanów chorobowych z ostrymi napadami duszności, związanych ze zwężeniem oskrzeli, w przebiegu astmy oskrzelowej, przewlekłego zapalenia oskrzeli, rozedmy płuc, stanu astmatycznego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Terapeutyczne stężenie teofiliny w surowicy wynosi 10 do 20 µg/ml (56 do 112 µmol/l).

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

Ze względu na duże różnice osobnicze w farmakokinetyce teofiliny i wąski indeks terapeutyczny lek należy dawkować indywidualnie.

Należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy.

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 zgodnie z poniższą tabelą 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/min.

Wymagane stężenie teofiliny, uzyskane po podaniu dawki początkowej, utrzymuje się za pomocą dawki podtrzymującej na podstawie aktualnego stężenia teofiliny w surowicy. Jeśli pacjent wcześniej przyjmował teofilinę np. doustnie i posiada określone stężenie leku w osoczu, konieczne jest zmniejszenie dawki początkowej.

Całkowitą dawkę należy ustalić zgodnie z poniższym schematem:

Pacjenci nie otrzymujący aktualnie innych preparatów teofiliny:

Grupy pacjentów	Dawka początkowa [mg/kg mc./h]	Dawka na pierwsze 12h [mg/kg mc./h]	Dawka podtrzymująca na czas leczenia powyżej 12h [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

Uwaga: Podawać natychmiast po założeniu zestawu do wlewu.

Dodatkowy lek należy wprowadzać przez wkłucie w tym samym miejscu
butelki, w którym później zostanie podłączony przyrząd do przetaczania.

Dokładnie wymieszać.

Postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

Nie należy przechowywać roztworów, do których wprowadzono dodatkowe leki.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na teofilinę i inne pochodne ksantyn;
- świeży zawał mięśnia sercowego;
- marskość wątroby;
- ostry obrzęk płuc;
- stosowanie u dzieci do 6 miesiąca życia;
- ostre zapalenie lub ciężka niewydolność wątroby;
- skłonność do drgawek.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególnie ostrożnie należy stosować teofilinę u osób z nadciśnieniem tętniczym, sercem płucnym, zaburzeniami rytmu serca i innymi chorobami układu krążenia. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek, przewlekłymi schorzeniami płuc, u pacjentów w wieku powyżej 55 lat (zwłaszcza u mężczyzn), w wieku podeszłym, z niewydolnością mięśnia sercowego, nadczynnością tarczycy, chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, porfirią, cukrzycą, jaskrą, u osób z długo utrzymującą się podwyższoną temperaturą ciała, dzieci w pierwszym roku życia, w zakażeniach wirusowych, w trakcie szczepień, w przypadku jednoczesnego leczenia lekami spowalniającymi metabolizm teofiliny, a także przez pewien okres po ich odstawieniu. 250 ml roztworu zawiera 13,5 g glukozy. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Teofilina charakteryzuje się wąskim indeksem terapeutycznym. Optymalne stężenie terapeutyczne mieści się w zakresie 10-20 mg/ml. Stężenia w pobliżu górnej granicy zakresu terapeutycznego wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Dlatego w celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu.

U osób przyjmujących doustne preparaty teofiliny należy przed rozpoczęciem wlewu oznaczyć stężenie teofiliny w osoczu.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nasilenie działania toksycznego teofiliny może wystąpić przy jednoczesnym podawaniu z efedryną lub innymi bronchodilatorami, halotanem, glikozydami naparstnicy, rezerpiną.

Antybiotyki makrolidowe, cymetydyna, furosemid, enoksacyna, cyprofloksacyna, klindamycyna, linkomycyna, flukonazol, antagoniści kanału wapniowego (np. werapamil, diltiazem), allopurinol, propranolol, propafenon, fluwoksamina, meksyletyna, tiklopidyna, wiloksazyna, metotreksat, interferon, doustne środki antykoncepcyjne, szczepionka przeciw grypie zwiększają stężenie teofiliny we krwi..

Barbiturany, karbamazepina, primidon, ryfampicyna, sulfinpirazon, dziurawiec oraz palenie tytoniu zmniejszają stężenie teofiliny we krwi.

Po podaniu teofiliny z innymi ksantynami występuje nadmierne pobudzenie układu nerwowego.

Teofilina zmniejsza wchłanianie fenytoiny, zmniejsza efekt terapeutyczny niedepolaryzujących leków zmiotczających, zwiększa klirens nerkowy soli litu, może powodować zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi.

Inne rodzaje interakcji:

Kawa, herbata, cola, czekolada oraz paracetamol mogą powodować zafałszowania w oznaczaniu stężenia teofiliny we krwi metodami spektrofotometrycznymi lub radioimmunologicznymi.

4.6. Ciąża lub laktacja

Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie należy stosować leku w III trymestrze ciąży i w okresie karmienia piersią (podawanie teofiliny w końcowym okresie ciąży może powodować u noworodków nadpobudliwość oraz

tachykardię, teofilina przechodzi do mleka i może wywołać efekty toksyczne u karmionych dzieci).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dotyczy.

4.8. Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych oparta jest na następujących wskaźnikach częstości występowania: *bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).*

Efekty niepożądane teofiliny pojawiają się zwykle, gdy jej stężenie przekracza 20 µg/ml, a ich rodzaj i nasilenie są związane z aktualnym stężeniem leku. W zakresie stężeń terapeutycznych 10-20 µg/ml objawy niepożądane są zwykle łagodne.

Zaburzenia serca

Najczęściej występuje częstoskurcz naczyniowy, uczucie kołatania serca, rzadziej inne arytmie. U osób z chorobą wieńcową, ze względu na wzrost zapotrzebowania na tlen mięśnia sercowego mogą wystąpić bóle wieńcowe.

Zaburzenia układu nerwowego

Nadmierne pobudzenie, niepokój, bezsenność, bóle i zawroty głowy, drżenia mięśniowe. Przy wyższych stężeniach mogą pojawić się koszmary senne i drgawki, a nawet niekiedy stany zamroczenia i dezorientacji.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności i wymioty. Refluks żołądkowo-przełykowy występuje nawet u około 36% pacjentów dorosłych i wynika z relaksacji mięśniówki gładkiej wpustu i przełyku pod wpływem teofiliny.

Przy wyższych stężeniach teofiliny pojawiają się bóle w nadbrzuszu, biegunka, zwiększenie kwaśności soku żołądkowego i zaostrzenie choroby wrzodowej,

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznane: może wystąpić albuminuria, nasilenie diurezy, hematuria.

Zaburzenia naczyniowe

Relaksacja mięśniówki naczyń może prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, a przy zbyt szybkim wlewie teofiliny nawet do wstrząsu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Do rzadkich działań niepożądanych należą stany gorączkowe.

Niekiedy może też wystąpić przyspieszenie częstości oddechu.

4.9. Przedawkowanie

Najczęściej spotykane objawy po przedawkowaniu teofiliny:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe: brak łaknienia, nudności, wymioty, krwawe wymioty, biegunka;
- zaburzenia układu nerwowego: nerwowość, nadmierna wrażliwość, bóle mięśniowe, osłupienie, drgawki, śpiączka;

- zaburzenia sercowo-naczyniowe: częstoskurcz lub inne arytmie, obfite pocenie się, niedociśnienie lub rzadko zapaść krążeniowa;
- zaburzenia oddechowe: przyspieszony oddech, może wystąpić zatrzymanie oddechu;
- zaburzenia metabolizmu: hiperglikemia, kwasica metaboliczna;
- zaburzenia nerkowe: może wystąpić albuminuria lub hematuria;
- ogólne: omdlenie, zapaść, gorączka, odwodnienie, hipokaliemia.

Leczenie:

Natychmiast odstawić podawanie leku. Nie jest znane specyficzne antidotum. Stosuje się leczenie podtrzymujące i objawowe (płyny dożylnie, tlen). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych oraz zastosować sztuczne oddychanie w przypadku zatrzymania oddechu. W przypadku wystąpienia drgawek należy podać pozajelitowo krótko działające barbiturany, diazepam lub fenytoinę.

Monitorować stężenie teofiliny w surowicy krwi do momentu uzyskania stężenia poniżej 20 µg/ml (112 µmol/l).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych. Ksantyny. Teofilina. **R03DA04**

Teofilina wykazuje wielokierunkowe działanie; rozkurcza mięśnie gładkie dróg oddechowych, zmniejsza nasilenie reakcji alergicznych, usprawnia mechanizm rzęskowy oczyszczania oskrzeli. Najważniejszym działaniem teofiliny jest rozkurczanie mięśni gładkich oskrzeli, oskrzelików i naczyń krwionośnych płuc. Mechanizm działania rozkurczowego polega na nieselektywnym hamowaniu fosfodiesterazy (PDE), szczególnie izoenzymu PDE III, w mniejszym stopniu PDE IV.

Teofilina zmniejsza częstość napadów duszności nocnej i nadreaktywność oskrzelową. Wywołuje również inne działania typowe dla ksantyn: rozszerzenie naczyń wieńcowych, pobudzenie mięśnia sercowego, pobudzenie ośrodków oddechowych, nasilenie diurezy. Efektem działania jest poprawa wskaźników spirometrycznych (pojemności życiowej i natężonej objętości pierwszosekundowej), zmniejszenie oporu oskrzelowego, zmniejszenie objętości zalegającej.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Optymalne stężenie terapeutyczne w surowicy wynosi 10-20 µg/ml (u noworodków 5-15 µg/ml). Teofilina w 60% wiąże się z białkami osocza, a u noworodków lub dorosłych z chorobami wątroby wiązanie jest zmniejszone do ok. 40%. Jest metabolizowana w wątrobie do kwasów 1,3-dimetylomoczowego i 1-metylomoczowego oraz 3-metyloksantyny.

Okres półtrwania teofiliny jest zmienny osobniczo i wynosi u dorosłych średnio 8.7 godzin (6.1 do 12.8 godzin), u noworodków od 3 tygodnia do 6 miesiąca życia – 6 do 29 godzin, u dzieci w wieku 1 do 16 lat jest krótszy niż u dorosłych i wynosi 3,4 – 3.7 godziny.

Na szybkość wydalania teofiliny mają wpływ takie czynniki jak: wiek, dieta, leki, używki oraz choroby.

Teofilina przenika przez barierę łożyskową i do mleka matki. Jest wydalana z moczem głównie w postaci metabolitów, natomiast w stanie niezmienionym u dorosłych w 10%, a u noworodków w 50%.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzone na psach i szczurach nie przyniosły dowodów na toksyczne działanie teofiliny.

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki badań genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Długotrwałe badania działania rakotwórczego teofiliny nie zostały do tej pory przeprowadzone.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzonych na szczurach nie stwierdzono działania teratogennego. Natomiast u myszy wystąpiło zarówno rozszczepienie podniebienia jak i zniekształcenie kończyn.

Są dowody, że teofilina prawdopodobnie powoduje wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego u osobników o zwiększonej wrażliwości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy podawać teofiliny z płynami infuzyjnymi zawierającymi kwas askorbinowy, chloropromazyne, kodeinę, kortykotropinę, adrenalinę, hydralazyne, insulinę, metadon, metycylinę, morfinę, noradrenalinę, oksytetracyklinę, papawerynę, penicylinę G, potas, fenobarbital sodu, fenytoinę, prokainę, promazyne, prometazyne, tetracyklinę, witaminę B complex z kwasem askorbinowym.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka polietylenowa 250 ml.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Patrz punkt 4.2.

Opakowania raz otwartego nie należy przechowywać i stosować powtórnie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Spółka z o.o.
00-380 Warszawa, ul. Kruczkowskiego 8

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie MZ R/3459

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA
POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 07.12.1994 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2000 r., 25.04.2005 r., 18.04.2006 r., 01.12.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.06.2009 r.