

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕУФІЛІН-ДАРНИЦЯ
(EURHYLLINE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: theophylline;

1 мл розчину містить теофіліну 20 мг;

допоміжні речовини: натрію ацетат тригідрат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Теофілін. Код АТХ R03D A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Теофілін – бронхолітичний, спазмолітичний засіб.

Механізм бронхолітичної дії зумовлений здатністю теофіліну блокувати аденозинові рецептори, неселективно інгібувати фермент фосфодіестеразу та тим самим підвищувати концентрацію циклічного 3',5'-АМФ (цАМФ) у тканинах, пригнічувати транспортування іонів кальцію через «повільні» канали клітинних мембран і зменшувати його вихід із внутрішньоклітинних депо. Теофілін гальмує вивільнення з опастистих клітин медіаторів запалення, підвищує мукоциліарний кліренс, стимулює скорочення діафрагми та поліпшує функцію дихальних і міжреберних м'язів.

Проявляє виразний бронхолітичний ефект, зумовлений безпосереднім розслабленням гладкої мускулатури бронхів. Виразність бронхоспазмолітичного ефекту залежить від концентрації теофіліну в сироватці крові.

Нормалізує дихальну функцію, сприяє насиченню крові киснем і зниженню концентрації вуглекислоти; стимулює центр дихання. Посилює вентиляцію легенів в умовах гіпокаліємії.

Гальмує агрегацію тромбоцитів (інгібує фактор активації тромбоцитів і простагландину E₂), підвищує стійкість еритроцитів до деформації (поліпшує реологічні властивості крові), зменшує тромбоутворення та нормалізує мікроциркуляцію.

Проявляє стимулювальний вплив на центральну нервову систему (ЦНС) і діяльність серця, підвищує силу та частоту серцевих скорочень, збільшує коронарний кровотік та потребу міокарда в кисні. Знижує тонус кровоносних судин (головним чином, судин мозку, шкіри та нирок). Зменшує легеневий судинний опір, знижує тиск у малому колі кровообігу. Підвищує нирковий кровотік, проявляє помірний діуретичний ефект. Розширює позапечінкові жовчні шляхи.

ОРИГІНАЛ

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

Терапевтичні ефекти розвиваються через 5–15 хвилин після внутрішньовенної ін'єкції.

Фармакокінетика.

Біодоступність лікарського засобу становить 80–100 %. Зв'язок з білками плазми – близько 60 %. Проникає крізь плацентарний бар'єр і в грудне молоко. Метаболізується у печінці (90 %) з участю декількох ферментів цитохрому P450 (найбільш важливий CYP1A2). Основними метаболітами лікарського засобу є: 1,3-диметилсечова кислота та 3-метилксантин. Метаболіти виводяться нирками. Близько 7–13 % введеної дози виводиться в незміненому вигляді (у дітей – 50 %). У немовлят значна частина виводиться у вигляді кофеїну (через незрілість шляхів його подальшого метаболізму). Період напіввиведення ($T_{1/2}$) у пацієнтів, які не палять, – 6–12 годин; у людей, що палять, істотно коротший – 4–5 годин; у дітей – 1–5 годин; у новонароджених і недоношених дітей – 10–45 годин. У хворих на цироз печінки, з нирковою недостатністю та у хворих на алкоголізм $T_{1/2}$ подовжується. Загальний кліренс лікарського засобу знижений у хворих з пропасницею, хворих з вираженою дихальною, печінковою та серцевою недостатністю, при вірусних інфекціях, у хворих віком від 55 років.

Клінічні характеристики.

Показання.

Бронхообструктивний синдром при бронхіальній астмі, бронхіті, емфіземі легень, порушеннях з боку дихального центру (нічне пароксизмальне апное), «легеневе серце».

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів лікарського засобу, а також до інших похідних ксантину (кофеїн, пентоксифілін, теобромін), гостра серцева недостатність, стенокардія, гострий інфаркт міокарда, гострі порушення серцевого ритму, декомпенсована хронічна серцева недостатність, пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, тяжка артеріальна гіпер- та гіпотензія, розповсюджений атеросклероз судин, набряк легень, геморагічний інсульт, крововилив у сітківку ока, глаукома, кровотеча в анамнезі, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (у стадії загострення), гастроєзофагеальний рефлюкс, епілепсія, підвищена судомна готовність, неконтрольований гіпотиреоз, гіпертиреоз, тиреотоксикоз, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, порфірія, сепсис, застосування дітям одночасно з ефедрином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час лікування не слід вживати алкогольні напої, велику кількість їжі та напоїв, що містять метилксантин (кава, чай, какао, шоколад, кока-кола та подібні тонізуючі напої), споріднені з теофіліном лікарські засоби (кофеїн, теобромін, пентоксифілін), α - і β -адренергічні агоністи (селективні і неселективні), глюкагон, тому що ці речовини можуть посилити стимулюючу дію теофіліну на ЦНС.

Лікарські засоби, що знижують кліренс теофіліну.

Дія теофіліну може посилитися при одночасному застосуванні алопуринолу, ацикловіру, карбімазолу, зафірлукасту, циметидину, нізатидину, дисульфіраму, фенілбутазону, флувоксаміну, флуконазолу, фторхінолонів (офлоксацин, норфлоксацин; при одночасному прийомі ципрофлоксацину дозу теофіліну треба зменшити як мінімум на 60 %, а при одночасному прийомі еноксацину – на 30 %), фуросеміду, іміпенему, ізопреналіну, інтерферону альфа, окспентифіліну, ізоніазиду, антагоністів кальцію (верапаміл, дилтіазем), лінкоміцину, макролідів (кларитроміцин, еритроміцин), аміодарону, мексилетину, метотрексату, парацетамолу, пентоксифіліну, пероральних контрацептивів, пробенациду, пропафенону, пропранололу, ранітидину, такрину, тіабендазолу, тиклопідину, вілоксазину або вакцини проти грипу. У пацієнтів, які паралельно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених лікарських засобів, треба

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

- 3 -

контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові і зменшити дозу, якщо це необхідно.

Слід уникати комбінації теофіліну і флувоксаміну. У разі неможливості уникнути цієї комбінації пацієнтам необхідно застосовувати половину дози теофіліну та уважно контролювати плазмові концентрації останнього.

Лікарські засоби, що підвищують кліренс теофіліну.

Ефект теофіліну може зменшитися при одночасному прийомі протиепілептичних засобів (наприклад фенітоїну, карбамазепіну, примідону), барбітуратів (особливо фенobarбіталу і пентобарбіталу), аміноглютетиміду, магнію гідроксиду, ізопротеренолу, літію, морацизину, рифампіцину, ритонавіру або сульфінпіразону. Також ефект теофіліну може бути меншим у курців. У пацієнтів, які одночасно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених лікарських засобів, треба контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові і коригувати дозу, якщо це необхідно.

Плазмова концентрація теофіліну може бути знижена при одночасному застосуванні теофіліну із препаратами рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Сумісне застосування теофіліну та фенітоїну може спричинити зниження рівня останнього.

Ефедрин посилює дію теофіліну.

Теофілін може посилити ефект агоністів β -адренорецепторів, діуретиків і резерпіну. Теофілін може зменшити ефективність аденозину, літію карбонату та антагоністів β -адренорецепторів.

Треба уникати паралельного застосування теофіліну та антагоністів β -адренорецепторів, оскільки теофілін може втратити свою ефективність.

З особливою обережністю слід застосовувати комбінації теофіліну та аденозину, бензодіазепіну, галотану і ломустину. Наркоз галотаном може спричинити серйозні порушення серцевого ритму у пацієнтів, які приймають теофілін.

Одночасне застосування теофіліну з кетаміном та хінолонами може зменшити судомний поріг, з β -адреноблокаторами може антагонізувати його бронходилататорну дію, з доксапрамом – спричинити стимуляцію ЦНС.

Під час лікування теофіліном або іншими ксантинами може виникнути гіпокаліємія, особливо при комбінованому лікуванні агоністами β -адренорецепторів, тіазидними діуретиками, фуросемідом, кортикостероїдами, а також при гіпоксемії. Це стосується госпіталізованих пацієнтів з тяжкою астмою, тому рекомендується періодично перевіряти рівень калію у сироватці крові.

Суперечливі докази потенціювання ефектів теофіліну при грипозних станах.

Особливості застосування.

Перед введенням розчин необхідно нагріти до температури тіла.

З обережністю застосовувати при захворюваннях серцево-судинної системи, печінки, при вірусній інфекції, при тривалій гіпертермії, гіпертрофії передміхурової залози в анамнезі (через ризик затримки сечі), при тяжкій гіпоксії, цукровому діабеті, глаукомі, особам літнього віку (від 60 років).

З обережністю призначати лікарський засіб тільки у разі гострої потреби при нестабільній стенокардії, захворюваннях серця, при яких може спостерігатися тахіаритмія; при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії, порушені функцій нирок та печінки, при гіпертиреозі, при гострій порфірії, при хронічному алкоголізмі та захворюваннях легень, пацієнтам з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки в анамнезі. Пацієнтам із судомними станами в анамнезі слід уникати застосування теофіліну і вдаватися до альтернативного лікування. При вираженому атеросклерозі судин та сепсисі теофілін застосовувати з обережністю та під наглядом лікаря. Підвищеної уваги потребує застосування лікарського засобу пацієнтам, які страждають

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доষе

безсонням.

Тютюнопаління і вживання алкоголю можуть призвести до підвищення кліренсу теофіліну і, отже, до зменшення його терапевтичного ефекту і необхідності застосування більш високих доз.

Під час лікування теофіліном необхідно здійснювати уважне спостереження та зменшити дозу пацієнтам із серцевою недостатністю, серцевою аритмією, артеріальною гіпертензією, іншими кардіоваскулярними захворюваннями, хронічним алкоголізмом, порушенням функції печінки (особливо при цирозі), зі зниженою концентрацією кисню в крові (гіпоксемія), з гіпертиреозом або з гострими фебрильними станами хворих на пневмонію або вірусними інфекціями (особливо хворих на грип) через можливе зниження кліренсу теофіліну. Одночасно необхідно контролювати рівні теофіліну у плазмі крові.

Гарячка, незалежно від причини її виникнення, може зменшити швидкість виведення теофіліну.

Під час лікування теофіліном необхідно дотримуватись особливої обережності при тяжкій астмі. У таких ситуаціях рекомендується контролювати рівень калію в сироватці.

У разі необхідності застосування амінофіліну пацієнтам, які вже отримують теофілін, слід контролювати концентрацію теофіліну в плазмі крові.

Теофілін може змінювати деякі лабораторні показники: збільшувати кількість жирних кислот і рівень катехоламінів у сечі.

В разі розвитку побічних реакцій необхідно контролювати рівень теофіліну в крові.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить натрій, тому, якщо пацієнт дотримується дієти з контрольованим вмістом натрію, слід бути обережними під час його застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності. При необхідності застосування лікарського засобу слід припинити годування груддю.

Фертильність.

Немає клінічних даних про фертильність у людей. Доклінічні дані про теофілін свідчать про несприятливий вплив на фертильність чоловіків і жінок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Враховуючи, що в чутливих хворих при застосуванні лікарського засобу можуть виникнути побічні реакції (запаморочення, інші), у період застосування лікарського засобу слід утриматися від керування транспортними засобами та інших робіт, що потребують концентрації уваги.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб вводити внутрішньовенно. Дозу лікарського засобу підбирати індивідуально, враховуючи можливість різної швидкості виведення.

Якщо пацієнт приймає лікарські засоби теофіліну перорально, дозу теофіліну для парентерального введення слід знижувати.

При введенні лікарського засобу пацієнт знаходиться у положенні лежачи; лікар контролює артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, частоту дихання та загальний стан хворого.

Розчин готувати безпосередньо перед застосуванням – для внутрішньовенного струминного введення разову дозу лікарського засобу розводити у 10–20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду; для внутрішньовенного краплинного введення разову дозу лікарського засобу попередньо розводити у 100–150 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доষе

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доষе

Внутрішньовенно струминно вводити повільно (протягом не менше 5 хвилин), внутрішньовенно краплинно – зі швидкістю 30–50 крапель за хвилину.

При введенні лікарського засобу дозу розраховувати на теофілін у міліграмах, враховуючи, що 1 мл лікарського засобу містить 20 мг теофіліну.

Дорослим внутрішньовенно струминно вводити у добовій дозі 10 мг/кг маси тіла (у середньому 600–800 мг теофіліну), розподілених на 3 введення. При кахексії та в осіб з початковою низькою масою тіла добову дозу зменшувати до 400–500 мг, при цьому під час першого введення вводити не більше 200–250 мг.

При прискоренні серцебиття, запамороченні, нудоті швидкість введення знижувати або переходити на краплинне введення лікарського засобу.

Найвищі дози для дорослих. Внутрішньовенно: разова – 250 мг, добова – 500 мг.

Дітям віком від 14 років: внутрішньовенно краплинно у дозі 2–3 мг/кг маси тіла. Максимальна добова доза для дітей віком від 14 років – 3 мг/кг маси тіла.

Найвищі дози для дітей. Внутрішньовенно: разова – 3 мг/кг маси тіла.

Максимальні добові дози, які можна застосовувати без контролю концентрації теофіліну у плазмі крові: діти віком 3–9 років – 24 мг/кг маси тіла; 9–12 років – 20 мг/кг маси тіла; 12–16 років – 18 мг/кг маси тіла; пацієнти віком від 16 років – 13 мг/кг маси тіла (або 900 мг). Незважаючи на це, визначення рівня теофіліну у плазмі через 4–8 годин після застосування і не менше ніж через 3 дні після кожної зміни дози допомагає більш точно оцінити необхідність конкретної дози, оскільки є значні індивідуальні відмінності у ступені виведення в окремих пацієнтів.

Наведена таблиця може бути використана для визначення правильного дозування.

Концентрація у плазмі (мкг/мл)	Результат	Дозування (якщо клінічно показано)
Ниже 10	Занадто низька	Збільшення дози на 25 %
10–20	Нормальна	Підтримувальна доза
20–25	Дуже висока	Зменшення дози на 10 %
25–30	Дуже висока	Пропуск наступної дози і подальше зменшення дози на 25 %
Понад 30	Дуже висока	Пропуск наступних двох доз і подальше зменшення дози на 50 %

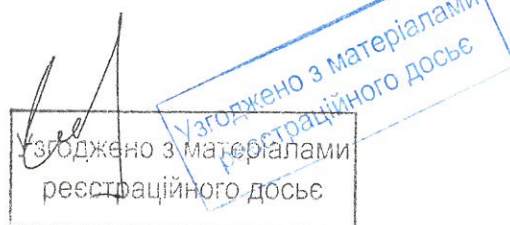
Для пацієнтів літнього віку із серцево-судинними захворюваннями рекомендована добова доза лікарського засобу становить 8 мг/кг маси тіла. Максимальний терапевтичний ефект починає проявлятися на 3–4 день після початку лікування.

Для пацієнтів, у яких симптоми зберігаються в нічний час або вдень, незалежно від проведення іншої терапії, або якщо вони не отримували теофілін, терапія може бути доповнена застосуванням рекомендованої одноразової ранішньої або вечірньої добової дози теофіліну.

У разі призначення високих доз у ході лікування слід контролювати концентрації теофіліну у плазмі крові (терапевтична концентрація знаходиться у межах 10–15 мкг/мл).

Тривалість лікування залежить від тяжкості та перебігу захворювання, чутливості до лікарського засобу і становить від декількох днів до 2 тижнів (але не довше 14 днів).

Не застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою та/або печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).



-6-

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати для внутрішньовенного введення дітям віком до 3 років.

Дітям віком від 3 років застосування лікарського засобу можливе за життєвими показаннями, але не довше 14 днів.

Передозування.

При швидкому внутрішньовенному введенні можливі судоми, аритмії, тяжка гіпотензія, стенокардія.

Передозування спостерігається, якщо концентрація теофіліну у плазмі крові понад 20 мг/мл (110 мкмоль/л).

Симптоми. Тяжкі симптоми можуть розвинутиися через 12 годин після передозування лікарськими формами з пролонгованим вивільненням.

Травний тракт: нудота, блювання (часто тяжкі форми), болі в епігастрії, діарея, гематемезис, панкреатит.

Центральна нервова система: марення, збудження, занепокоєння, деменція, токсичний психоз, тремор, посилені рефлексії кінцівок і судоми, м'язова гіпертонія. У дуже тяжких випадках може розвинутиися кома.

Серцево-судинна система: синусова тахікардія, ектопічний ритм, надшлуночкова і шлуночкова тахікардія, артеріальна гіпертензія/гіпотензія, різке зниження артеріального тиску.

Метаболічні порушення: метаболічний ацидоз, гіпокаліємія (через перехід калію з плазми у клітини може розвинутиися швидко і в тяжкій формі), гіпофосфатемія, гіперкальціємія, гіперурикемія, гіпомагніємія, гіперглікемія, рабдоміоліз.

Інші: дихальний алкалоз, гіпервентиляція, гостра ниркова недостатність, дегідратація чи посилення інших проявів побічних реакцій.

Лікування. Залежить від вираженості симптомів та включає відміну лікарського засобу, корекцію гемодинаміки, стимуляцію виведення теофіліну з організму (форсований діурез, гемосорбція, плазмасорбція, гемодіаліз, перитонеальний діаліз), призначення симптоматичних засобів, оксигенотерапії, штучної вентиляції легень. Контроль рівня теофіліну в сироватці крові до нормалізації показників, моніторинг показників ЕКГ та функції нирок.

Для ефективності та безпеки сироваткову концентрацію лікарського засобу слід підтримувати у межах 10–15 мг/кг, при відсутності можливості визначення концентрації теофіліну у крові його добова доза не має перевищувати 10 мг/кг.

Потрібно запобігати появі гіпокаліємії. У випадку гіпокаліємії необхідна термінова внутрішньовенна інфузія розчину калію хлориду, моніторинг рівня калію та магнію у плазмі крові.

У разі застосування великої кількості калію може розвинутиися гіперкаліємія під час відновлення. Якщо рівень калію у плазмі низький, слід якомога швидше виміряти концентрацію магнію у плазмі крові.

Для усунення блювання слід застосовувати антиеметики, такі як метоклопрамід або ондансетрон.

Для купірування судом слід застосовувати діазепам внутрішньовенно. Застосування барбітуратів недоцільне. При шлуночкових аритміях слід уникати застосування антиаритмічних лікарських засобів, що мають просудомну дію, таких як лідокаїн, через ризик загострення судом.

Для пацієнтів, які не страждають на бронхіальну астму, при появі вираженої тахікардії можливе застосування неселективних β -адреноблокаторів.

При тахікардії з адекватним серцевим дебітом краще не застосовувати лікування.

При небезпечному для життя передозуванні та порушеннях серцевого ритму у неастматичних пацієнтів слід вводити пропранолол (1 мг для дорослих та 0,02 мг/кг маси

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

-7-

тіла для дітей). Цю дозу можна застосовувати кожні 5–10 хвилин до нормалізації серцевого ритму або до досягнення максимальної дози 0,1 мг/кг маси тіла. Пропранолол може викликати тяжкий бронхоспазм у хворих на астму, тому в таких випадках слід застосовувати верапаміл.

Подальше лікування залежить від ступеня передозування та перебігу інтоксикації, а також від наявних симптомів.

Побічні реакції.

Побічні реакції зазвичай спостерігаються при плазмових концентраціях теofilіну > 20 мкг/мл.

З боку шлунково-кишкового тракту: стимуляція секреції кислоти шлункового соку, біль у шлунку, зниження апетиту, діарея, атонія кишечника, гастроєзофагеальний рефлюкс, печія, загострення виразкової хвороби, нудота, блювання.

З боку нирок та сечовидільної системи: підвищення діурезу (внаслідок підвищення клубочкової фільтрації), у пацієнтів літнього віку – утруднення сечовипускання (внаслідок релаксації детрузора).

З боку обміну речовин, метаболізму: метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіперурикемія, гіперглікемія, порушення кислотно-лужної рівноваги крові, рабдоміоліз.

З боку нервової системи: збудження, занепокоєння, неспокій, тривожність, порушення сну, безсоння (особливо у дітей), головний біль, запаморочення, тремор, дратівливість, судоми, галюцинації, марення, епілептиформні напади, сплутаність/втрата свідомості, пресинкопальний стан.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, кардіалгія, аритмії, тахікардія, екстрасистолія, зниження артеріального тиску, серцева недостатність, підвищення частоти нападів стенокардії, колапс (при швидкому внутрішньовенному введенні), шок.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілактичні та анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок, бронхоспазм.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипи, ексfolіативний дерматит, свербіж шкіри, еритема, набряк, кропив'янка.

Загальні розлади та реакції у місці введення: підвищення температури тіла, озноб, гіперемія обличчя, відчуття жару, підвищена пітливість, слабкість, задишка, реакції у місці введення (ущільнення, гіперемія, болючість).

Лабораторні показники: під час лікування теofilіном можливе порушення кислотно-лужної рівноваги, електролітний дисбаланс та збільшення рівня креатиніну в крові.

У більшості випадків побічні ефекти зменшуються при зниженні дози лікарського засобу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не застосовувати в одному шприці з іншими ін'єкційними лікарськими засобами, за винятком 0,9 % розчину натрію хлориду, у зв'язку з фармацевтичною несумісністю. Лікарський засіб не можна застосовувати з розчинами глюкози, фруктози та леулози.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

Потрібно враховувати рН розчинів, що застосовуються разом з еуфіліном: фармацевтично лікарський засіб несумісний із розчинами кислот.

Упаковка.

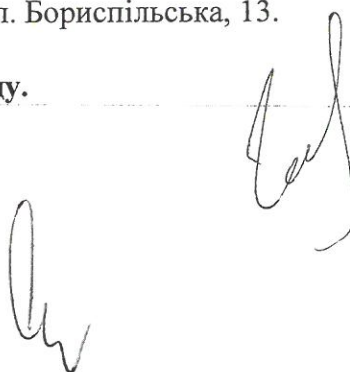
По 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дося

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дося

