

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Aminofilin retard, 350 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: aminofilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 350 mg teofilin-etilendiamina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Okrugle, bledežute, ravne tablete sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane. Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aminofilin se primenjuje kao terapija i profilaksa bronhospazma kod astme, hronične opstruktivne bolesti pluća i hroničnog bronhitisa.

Indikovano je i kod odraslih u lečenju srčane astme i insuficijencije leve komore i kongestivne srčane insuficijencije.

Lek Aminofilin retard se primenjuje kod odraslih i dece uzrasta od 6 godina i starije.

Aminofilin ne treba koristiti kao lek prve linije terapije astme kod dece.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli i stariji pacijenti:

Uobičajena doza održavanja je jedna Aminofilin retard, tableta sa produženim oslobađanjem od 350 mg, dva puta dnevno. Budući da doziranje mora biti prilagođeno životnom dobu i potrebama pacijenta, odgovarajuću dozu treba da odredi lekar.

Pedijatrijska populacija uzrasta od 6 godina i starija:

Uobičajena pedijatrijska doza održavanja je 10 mg/kg dva puta dnevno.

Nekoj deci sa hroničnom astmom je potrebna mnogo veća doza (11-18 mg/kg dva puta na dan).

Vrednosti klirensa su povećane kod dece u odnosu na vrednosti kod odraslih. Kod adolescenata je primećeno da klirens opada zato manje doze (zasnovane na uobičajenoj dozi za odrasle) mogu biti potrebne adolescentima.

Lek Aminofilin retard se ne treba primenjivati kod dece uzrasta do 6 godina (ili telesne mase manje od 22 kg). U tom slučaju treba koristiti druge farmaceutske oblike koji su pogodniji za primenu kod dece mlađe od 6 godina.

Teofilin se slabo raspodeljuje u telesnom masnom tkivu, zato se doze mg/kg moraju izračunati na osnovu idealne telesne mase.

Koncentracije teofilina u plazmi pri kojima se ispoljava dejstvo u pedijatrijskoj populaciji iznose 5-12 mikrograma/mL. Koncentracija u plazmi od 5 mikrograma/mL verovatno predstavlja najnižu koncentraciju pri

kojoj se ispoljava kliničko dejstvo. Značajne neželjene reakcije se obično javljaju kada je koncentracija teofilina u plazmi veća od 20 mikrograma/mL. Praćenje koncentracije teofilina u plazmi potrebno je: kada su propisane veće doze; kod pacijenata koji imaju komorbiditete što dovodi do promene klirensa; kod istovremene primene aminofilina sa lekovima koji smanjuju klirens teofilina.

Način primene

Oralno.

Tablete treba progutati cele, ne žvakati ih.

Propuštena doza

Ukoliko pacijent zaboravi da uzme tabletu i seti se nakon 4 sata da je trebalo da uzme tabletu, može odmah uzeti tabletu. Sledeću tabletu treba da uzme u uobičajeno vreme. Ukoliko se sa uzimanjem tablete kasni više od 4 sata, potrebno je da lekar razmotri drugu terapiju dok ne dođe vreme za sledeću dozu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, ksantine, etilendiamin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Kontraindikovana je istovremena primena aminofilina i efedrina kod dece uzrasta do 6 godina (ili telesne mase manje od 22 kg).
- Porfirija.
- Aminofilin je kontraindikovan kod dece uzrasta do 6 meseci.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Treba pažljivo pratiti odgovor pacijenta na terapiju – pogoršanje simptoma astme zahteva medicinski nadzor.

Usled smanjenja klirensa, redukcija doze i praćenje koncentracije teofilina u serumu su neophodni kod starijih pacijenata i pacijenata sa srčanim oboljenjem, oboljenjem jetre, egzacerbacijom oboljenja pluća, hipotireoidizmom (kao i prilikom započinjanja akutne terapije), povišenom telesnom temperaturom i virusnim infekcijama.

Usled povećanja klirensa, povećanje doze i praćenje koncentracije teofilina u serumu su neophodni kod pacijenata sa hipertireoidizmom (kao i prilikom započinjanja terapije akutnog hipertireoidizma) i cističnom fibrozom.

Teofilin može da dovede do:

- iritacije gastrointestinalnog trakta i povećanja gastrične sekrecije, zato je potreban oprez kod pacijenata sa peptičkim ulkusom.
- egzacerbacije srčanih aritmija i zato je potreban oprez kod pacijenata sa srčanim oboljenjima
- egzacerbacije učestalosti i trajanja konvulzija i zato je potreban oprez kod pacijenata sa epileptičnim napadima u anamnezi i kod njih treba razmotriti drugo lečenje.

Oprez je potreban kod starijih muškaraca koji imaju već postojeću delimičnu opstrukciju urinarnog trakta, kao što je uvećanje prostate, jer postoji rizik od retencije urina.

Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa teškim oblikom astme koji zahtevaju akutno lečenje aminofilinom. Zato se u ovim situacijama savetuje praćenje koncentracije teofilina u krvi.

Takođe primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju tešku hipertenziju ili hronični alkoholizam.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sledeći lekovi povećavaju klirens teofilina i zbog toga može biti neophodno povećanje doze da bi se osiguralo terapijsko dejstvo: aminoglutetimid, karbamazepin, izoprenalin, fenitoin, rifampicin, sulfpirazon, barbiturati, ritonavir i kantaronovo ulje. Koncentracija teofilina u plazmi može biti smanjena pri istovremenoj primeni sa biljnim lekovima koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*).

Pušenje i konzumiranje alkohola takođe može povećati klirens teofilina.

Sledeći lekovi smanjuju klirens teofilina i zbog toga može biti neophodno smanjenje doze da bi se izbegla neželjena dejstva: aciklovir, alopurinol, karbimazol, cimetidin, klaritromicin, diltiazem, disulfiram, eritromicin, flukonazol, interferon, izoniazid, metotreksat, meksiletin, nizatidin, pentoksifilin, propafenon, propranolol, tiabendazol, verapamil i oralni kontraceptivi.

Istovremena primena nekih hinolonskih antibiotika kao što su ciprofloksacin i enoksacin sa teofilinom može dovesti do povećanja koncentracije teofilina u plazmi.

Istovremenu primenu teofilina i fluvoksamina obično treba izbegavati. Kada ovo nije moguće, pacijent mora uzeti smanjenu dozu teofilina i koncentracija teofilina u plazmi se mora pažljivo pratiti.

Faktori kao što su virusna infekcija, oboljenje jetre i srčana insuficijencija, takođe mogu smanjiti klirens teofilina. Postoje zabrinjavajući slučajevi potenciranja dejstva teofilina vakcinom protiv gripa tako da lekari moraju biti svesni mogućnosti nastanka ove interakcije. Smanjenje doze može biti neophodno kod starijih pacijenata. Oboljenje tiroidee ili lečenje, može promeniti koncentraciju teofilina u plazmi.

Istovremena primena aminofilina:

- sa agonistima adenozijskih receptora (adenozin, regadenozon, dipiridamol) inhibira njihovo dejstvo i smanjuje njihovu toksičnost kod skeniranja perfuzije srca;
- inhibira sedativno dejstvo benzodiazepina;
- sa halotanom dovodi do pojave aritmija;
- sa lomustinom dovodi do trombocitopenije;
- povećava klirens litijuma u urinu.

Zbog toga se ovi lekovi moraju primenjivati sa oprezom.

Oprez je potreban kod istovremene primene aminofilina sa β -adrenergičkim agonistima, glukagonom i drugim ksantinskim lekovima jer potenciraju dejstva teofilina. Učestalost javljanja toksičnih dejstava može biti povećana pri istovremenoj upotrebi sa efedrinom.

Ksantini mogu potencirati hipokalemiju nastalu usled primene β 2-agonista, steroida, diuretika ili u stanju hipoksije. Poseban oprez je potreban kod teških oblika astme koji zahtevaju bolničko lečenje. Zato se u ovim situacijama savetuje praćenje koncentracije kalijuma u krvi.

Teofilin može da smanji ravnotežne koncentracije fenitoina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka iz dobro kontrolisanih studija o primeni teofilina kod trudnica. Prijavljeno je da teofilin uzrokuje teratogena dejstva kod miševa, pacova i kunića (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

Teofilin ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ukoliko je apsolutno neophodno.

Dojenje

Teofilin se izlučuje u majčino mleko i može se dovesti u vezu sa razdražljivošću deteta, zato se ne treba primenjivati kod žena koje doje osim kada predviđena korist od terapije lekom premašuje rizik po dete.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Aminofilin retard nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeće neželjene reakcije za teofilin su prijavljene kao postmarketinška iskustva. Njihova učestalost je označena kao nepoznata jer se tačna učestalost ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka kliničkih ispitivanja.

Klasa sistema organa	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktička reakcija
	Anafilaktoidna reakcija
	Hipersenzitivnost
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperurikemija
Psihijatrijski poremećaji	Uznemirenost
	Anksioznost
	Nesanica
	Poremećaji spavanja
Poremećaji nervnog sistema	Konvulzije
	Vrtoglavica
	Glavobolja
	Tremor
Kardiološki poremećaji	Atrijalna tahikardija
	Palpitacije
	Sinusna tahikardija
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol
	Dijareja
	Gastrična iritacija
	Gastroezofagealni refluks
	Mučnina
	Povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus
	Osip
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Diureza
	Zadržavanje urina*

* Videti odeljak 4.4 jer teofilin može prouzrokovati zadržavanje urina kod starijih muškaraca sa već postojećom delimičnom opstrukcijom urinarnog trakta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Teofilin ima malu terapijsku širinu. Toksičnost teofilina se najčešće javlja kada njegova koncentracija u serumu pređe 20 mikrograma/mL i pogoršava se progresivno pri većim serumskim koncentracijama.

Ozbiljni simptomi predoziranja kod odraslih mogu se javiti kada se prekorači doza od 3 grama (40 mg/kg kod dece). Do smrtnog ishoda kod odraslih pacijenata može doći već pri primeni doze od 4,5 grama (60 mg/kg kod dece) mada su generalno ove doze veće.

Simptomi

Upozorenje: Kod oblika leka sa produženim oslobađanjem ozbiljni simptomi predoziranja mogu se javiti i 12 sati nakon unosa prekomerne doze.

Gastrointestinalni poremećaji: mučnina, povraćanje (često veoma teško), epigastrični bol i hematemeza. Treba razmotriti mogućnost pojave pankreatitisa ukoliko je abdominalni bol perzistentan.

Neurološki poremećaji: nemir, hipertoniya, hiperrefleksija i konvulzije. U težim slučajevima može doći do razvoja kome.

Kardiovaskularni poremećaji: sinusne tahikardije se često javljaju. Može uslediti nepravilan ritam, supraventrikularne i ventrikularne tahikardije.

Metabolički poremećaji: Hipokalijemija (koja se javlja usled prelaska kalijuma iz plazme u ćelije) je česta, može biti teška i brzo se razviti. Takođe, se mogu javiti hiperglikemija, hipomagnezemija i metabolička acidoza, kao i rabdomioliza.

Lečenje

Treba razmotriti primenu aktivnog uglja ili lavažu želuca ukoliko je značajna količina aminofilina progutana unutar 1-2 sata. Ponovljene doze aktivnog uglja, oralnim putem, mogu poboljšati eliminaciju teofilina. Meriti koncentraciju kalijuma u plazmi hitno, merenje ponavljati često i korigovati hipokalijemiju. **BITI NA OPREZU!** Ukoliko je data velika količina kalijuma, može se razviti ozbiljna hiperkalijemija tokom oporavka. Ukoliko je koncentracija kalijuma u plazmi smanjena, onda se mora meriti koncentracija magnezijuma što je pre moguće.

U terapiji ventrikularnih aritmija, prokonvulzive i antiaritmike, kao što je lidokain, treba izbegavati zbog postojanja rizika od nastanka ili egzacerbacije napada.

Meriti koncentraciju teofilina u plazmi redovno ukoliko je u pitanju teško trovanje, dok koncentracija ne počne da se smanjuje. Povraćanje treba lečiti antiemeticima kao što su metoklopramid ili ondansetron.

Tahikardiju sa odgovarajućim minutnim volumenom je najbolje ne tretirati. Beta-blokatori se mogu dati u ekstremnim slučajevima, ali ne ukoliko je pacijent asmatičar. Izolovane konvulzije kontrolisati intravenskim diazepamom. Isključiti hipokalijemiju kao uzrok.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; ostali lekovi za sistemska primenu u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; ksantini

ATC šifra: R03DA05

Aminofilin (teofilin) je bronhodilatator. Pored toga, utiče na funkciju velikog broja ćelija koje su uključene u brojne inflamatorne procese kod astme i hroničnog opstruktivnog oboljenja disajnih puteva. Od najveće važnosti može biti pojačanje dejstva supresorskih T-limfocita i smanjenje funkcije eozinofila i neutrofila. Ova dejstva mogu doprineti antiinflamatornom profilaktičkom dejstvu kod astme i hroničnog opstruktivnog oboljenja disajnih puteva.

Teofilin stimuliše miokard i dovodi do smanjenja venskog pritiska kod kongestivne srčane insuficijencije koja vodi do značajnog povećanja minutnog volumena srca.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalna koncentracija teofilina u plazmi se postiže približno 5 sati nakon oralne primene leka. Aminofilin retard tablete sa produženim oslobađanjem.

Koncentracije teofilina u plazmi pri kojima se ispoljava dejstvo iznose 5-12 mikrograma/mL, mada u nekim slučajevima za postizanje dejstva mogu biti potrebne i koncentracije u plazmi do 20 mikrograma/mL. Ne bi trebalo da pređe 20 mikrograma/mL.

Raspodela i vezivanje za proteine

Teofilin se raspodeljuje po svim tkivima organizma; približno 60% teofilina se vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Teofilin se metabolizuje u jetri do 1,3-dimetil mokraćne kiseline, 1-metil mokraćne kiseline i 3-metilksantina.

Eliminacija

Teofilin i njegovi metaboliti se izlučuju uglavnom preko urina. Približno 10% se izluči nepromenjeno.

Faktori koji utiču na klirens

Najvažniji faktori koji utiču na klirens teofilina su: životno doba, telesna masa, ishrana, pušenje, uzimanje određenih lekova i oboljenja srca, pluća i jetre. Vrednosti klirensa kod dece su povećane u odnosu na vrednosti klirensa kod odraslih. Vrednosti klirensa kod adolescenata se smanjuju prema vrednostima kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Genotoksičnosti i karcinogenost

In vitro i *in vivo* testovi su pokazali i pozitivne i negativne rezultate za teofilin. Ipak, na pacovima i miševima teofilin primenjivan oralnim putem tokom 2 godine nije pokazao karcinogeni uticaj. Zato, nije verovatno da teofilin predstavlja karcinogeni rizik kod ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Teofilin je pokazao da ima uticaja na muški reproduktivni sistem kod glodara, ali u dozama koje prevazilaze maksimalne dozvoljene doze kod ljudi, što ukazuje na nizak stepen relevantnosti za kliničku primenu.

Nekoliko studija na pacovima, miševima i kunićima, u kojima je ispitivan embriofetalni razvoj, pokazale su uticaje na razvoj nezavisne od toksičnosti po majku prilikom primene velikih doza teofilina. Zato se smatra da teofilin ima potencijal za razvojnu toksičnost kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna;
Hidroksietilceluloza;
Kopovidon;
Hinolin žuto 70 E 104;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.
Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister PVC/Al blister sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 30 tableta sa produženim oslobađanjem) i uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

UNION – MEDIC D.O.O. NOVI SAD
Arhimandrita Jovana Rajića 2, Novi Sad

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04040-19-005

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 31.08.2004.
Datum poslednje dozvole: 13.03.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2020.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00162-2020-8-002 od 04.08.2020.