

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OXANTIL 80 mg/ml + 20 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: etofyllinum 160 mg, theophyllinum monohydricum 40 mg ve 2 ml injekčního roztoku. Jeden ml injekčního roztoku obsahuje etofyllinum 80 mg a theophyllinum monohydricum 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Poruchy prokrvení mozku (mozková malacie, trombóza i embolie, ateroskleróza mozkových cév), chronická ischemická choroba srdce a chronická obstrukční choroba bronchopulmonální (jedná se o součást léčby některých pacientů), sukcesivní plicní emfyzace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování dospělým

Injekce se podává do svalu nebo velmi pomalu do žíly. Je možno podat i 2 až 3 ampulky nitrožilní infuzí v 5% roztoku glukózy nebo v izotonickém roztoku chloridu sodného. Denní dávka nesmí přesáhnout 6 ampulí (960 mg etofylinu a 240 mg theofylinu).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Intoxikace deriváty theofylinu, hypersenzitivita na metylxantinové deriváty, akutní infarkt myokardu, tachyarytmie, těžká insuficience jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při intravenózní aplikaci je nutno injekci podávat pomalu. Pokud trvá aplikace méně než 2 minuty, může vyvolat nepříjemný pocit tepla. Subkutánní aplikace vyvolává tlakovou bolest v místě vpichu, jež trvá asi půl hodiny, a proto je tento způsob podání méně vhodný.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Většina interakcí přípravku jsou interakcemi theofylinu. Cimetidin zvyšuje plazmatické hladiny etofylinu a theofylinu. Kouření, barbituráty, fenylobutazon a hydantoinová antiepileptika zvyšují

plazmatickou clearance theofylinu, naopak alopurinol ji snižuje. Se snížením clearance theofylinu je nutno počítat při podávání makrolidových antibiotik (erytromycin, oleandomycin). Perorální kontraceptiva, diuretika, kortikosteroidy, chinolony a imunosupresiva potencují účinky theofylinu. Po propanololu se mohou sérové hladiny theofylinu až zdvojnásobit, protože dochází ke snížení N-demetylace theofylinu vazbou na cytochrom P 450. V kombinaci theofylinu s efedrinem může dojít k zvýšenému výskytu nauzey, nespavosti a nervozity. Zvýšené nebezpečí výskytu ventrikulárních arytmií po halotanu v interakci s theofylinem je vyvoláno zvýšenou citlivostí na endogenní katecholaminy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K aplikaci theofylinových přípravků v těhotenství je třeba přistupovat s ohledem na hmotnostní přírůstek. Clearance theofylinu u těhotných žen není změněna, avšak distribuční objem a poločas eliminace jsou zvýšeny. V třetím trimestru se pozorovalo snížení clearance o 20 až 53 %. Theofylin sice prochází placentární membránou, avšak údaje o teratogenitě nebyly publikovány. Plazmatické koncentrace u novorozenců mohou být podobné plazmatickým koncentracím u matek. U novorozenců matek, jež užívaly theofylin, se pozorovala přechodná tachykardie, předrážděnost a zvracení. Tyto účinky se objevují především tehdy, dosahují-li plazmatické hladiny u matky horní terapeutickou koncentraci.

Kojení

Údaj o obsahu etofylinu v mateřském mléce se v dostupné literatuře nenachází. Méně než 1% koncentrace theofylinu v krvi matky se eliminuje mateřským mlékem. Poměr koncentrace theofylinu v mléce ke koncentraci v séru je 0,67.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinné složky přípravku nemají v terapeutických dávkách negativní vliv na pozornost řidičů a osob obsluhujících stroje. Se zřetelem na riziko výskytu níže popsaných nežádoucích účinků se doporučuje, aby o zapojení pacienta do dopravního provozu rozhodl lékař podle aktuálního zdravotního stavu.

4.8 Nežádoucí účinky

Etofylin je velmi dobře snášený derivát theofylinu. U některých vegetativně labilních osob se mohou po aplikaci etofylinu vyskytnout vazomotorické poruchy - závratě, skotomy, kruhy před očima a pod. Byly popsány i bolesti hlavy, kolaps se zimnicí, zhoršení tinnitu. Vyskytl se případ zvýraznění exantémového onemocnění.

Z nežádoucích účinků theofylinu je třeba uvést nauzeu, silný tlukot srdce, stimulaci CNS zahrnující iritabilitu, nespavost a tremor. Těžší nežádoucí účinky jsou svalové křeče a srdeční arytmie (sinusová tachykardie, předsíňové a komorové extrasystoly). Křeče se vyskytují ve zvýšené incidenci, přesáhnu-li plazmatické koncentrace theofylinu hodnotu 40 µg/ml. Nebezpečí spočívá v tom, že projevy se objevují bez varovných příznaků. Po aplikaci běžných dávek se takové vysoké plazmatické hladiny nevyskytují, a proto při správném terapeutickém režimu výskyt nežádoucích účinků nepřichází v úvahu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V toxikologické studii na myších, kterým byl podán přípravek obsahující 22 mg theofylinu a 88 mg etofylinu se zjistily hodnoty LD₅₀ (mg/kg) po intraperitoneálním podání 469,9, po intramuskulární aplikaci 465,2 a po perorálním podání 1207,0. Akutní toxicita etofylinu je nižší než theofylinu. Při plazmatických koncentracích 50-100 µg/ml theofylinu a 100-300 µg/ml etofylinu udržovaných v průběhu dvouhodinové infuze se nezjistily zjevné toxické účinky kombinace těchto látek. Hodnoty LD₅₀ etofylinu zjištěné v subchronickém čtyřtýdenním toxikologickém pokusu na myších byly po intraperitoneálním podání 404 mg/kg a po perorálním podání 600 mg/kg.

Při předávkování se mohou objevit toxické příznaky charakteristické pro intoxikaci theofylinem a jinými metylxantinovými deriváty. Projevem theofylinové toxicity v gastrointestinálním traktu je vomitus perzistentní povahy. U dětí bývá provázen hematemézou. Projevy gastrointestinální toxicity jsou pravděpodobně vyvolány centrálními účinky theofylinu spíše než jeho přímým účinkem na žaludek. Stimulační účinek metylxantinů na CNS se projevuje na různých úrovních: medulární - zvýšená respirační frekvence a citlivost na CO₂, nauzea a zvracení, bradykardie. Stimulací mozkové kůry dochází k neklidu, agitovanosti, tremoru, zvýšené vzrušivosti, bolestem hlavy, křečím, těžkostem v koncentraci a k poruchám chování. Na úrovni hypotalamu vede stimulační účinek metylxantinů k hypertermii.

Z kardiovaskulárních projevů toxicity se často vyskytuje sinusová tachykardie. Při projevech theofylinové intoxikace často bývá přítomna hyperglykémie. Při otravách theofylinem dochází k hypokalémii, jež se manifestuje svalovou slabostí, paralytickým ileem a polyurií.

Léčba:

Při vysoké plazmatické koncentraci theofylinu a etofylinu nebo při křečích, hypotenzi nebo arytmiích je nutno použít některou eliminační metodu. Účinná je hemodialýza, peritoneální dialýza je bez účinku. Další léčba je symptomatická: upravuje se hypokalémie, při křečích se podává diazepam nebo fenobarbital, při hypotenzi je nutno doplnit tekutiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vazodilatans

ATC kód: C04AD

Mechanismus účinku

Etofylin byl vyvinut při hledání rozpustných derivátů theofylinu, a proto jsou jeho farmakologické účinky blízké účinku theofylinu a jiných xantinových sloučenin. Etofylin vyvolává relaxaci různých druhů hladkých svalů, např. svalstva cév, žlučníku, semenných váčků i dělohy. V experimentech na zvířatech způsobuje mírný pokles krevního tlaku, spojený se zvýšením minutového objemu srdce a snížením periferního odporu, po kterém nastupuje sekundární vzestup periferního odporu. Tento dvoufázový účinek je méně výrazný, než je to možné pozorovat po theofylinu. Zvýšení koronárního průtoku, pozorované v experimentu a v klinických zkouškách, je způsobeno jednak přímým vazodilatačním účinkem etofylinu na cévy a také nepřímo zvýšením perfuzního objemu. Přímým vazodilatačním působením etofylinu na pulmonální cévy dochází ke zvýšení průtoku z plic a ke zvýšení výkonu levé komory srdce. Nízké dávky etofylinu zvyšují minutový objem srdce zvýšením vývrhového objemu srdce. Pozitivně inotropní účinek etofylinu se projevuje i v pokusech na izolovaném srdci. V cerebrálním řečišti jeho léčebný účinek pravděpodobně nespočívá ve vazodilataci, ale spíše v redistribuci mozkové cirkulace ze zdravých oblastí na místa postižená ischemií. Tu se může uplatnit jeho blokující vliv na adenosinové receptory, což se zjistilo u jiných metylxantinů, např. u theofylinu. Protiedémový účinek souvisí pravděpodobně také s bloádou adenosinových receptorů. Stimulační účinky etofylinu na dýchací centrum, spojený se zvýšením dechového objemu, se také zúčastňuje na mechanismu jeho účinku v léčbě mozkových cirkulačních poruch. Bronchospazmolytické účinky theofylinu se projevily v pokusech na morčatech, kde působily inhibičně na bronchokonstrikci vyvolanou různými mediátory.

Ve srovnání s theofylinem je bronchospazmolytické působení etofylinu méně výrazné. Z dalších farmakologických účinků etofylinu je třeba uvést jeho diuretické působení, jež je intenzivnější než diuretické účinky theofylinu ve stejných koncentracích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetická studie u lidí, kterým byl podán theofylin v kombinaci s etofylinem nitrožilně (340 mg etofylinu + 100 mg theofylinu) i perorálně ve formě dražé (680 mg etofylinu + 200 mg theofylinu) a formou kapek ve stejných dávkách dokázala, že maximální sérové koncentrace se dosáhly u theofylinu a etofylinu přibližně ve stejné době. Poločas plazmatické eliminace byl 5,0 až 7,2 hodin pro theofylin a 5,5 až 6,9 hodin pro etofylin.

Tabulka farmakokinetických konstant po intravenózní aplikaci etofylinu a theofylinu v kombinaci:

Parametr	e t o f y l i n		t h e o f y l i n	
	x	s	x	s
r	0,99	0,004	0,98	0,03
RV (%)	2,7	1,03	4,80	6,0
t ₁ (h)	5,45	0,93	5,04	1,13
V _{cc} (l)	32,90	8,3	28,20	5,4
CL _{tot} (l/h)	5,0	1,2	4,07	1,5
AUC (μg.h/ml)	72,4	18,3	26,80	9,4
T _{cc} (h)	7,8	1,2	7,30	1,6

- x - průměrná hodnota
- s - směrodatná odchylka
- r - korelační koeficient jednodokompartmentového modelu
- RV - zbytkový variant
- t₁ - biologický poločas eliminace
- V_{cc} - centrální distribuční objem
- CL_{tot} - celková clearance
- AUC - plocha pod křivkou
- T_{cc} - centrální tranzitní doba

Theofylin a etofylin jsou vázány na dvě různá vazebná místa lidského plazmatického albuminu. Při posuzování farmakokinetiky theofylinu a jeho derivátů je třeba brát do úvahy velkou interindividuální variabilitu, protože degradace theofylinu v játrech není konstantní. Plazmatická clearance je rozdílná hlavně u dospělých a dětí. Nejnížší je u nedonošených dětí a postupně se zvyšuje až do 6-17 let, kdy se její hodnoty ustálí. V dospělosti se rozdíly věku neuplatňují.

Hodnoty jsou ovlivněny například kouřením, kdy je biotransformace theofylinu zrychlená, což se vysvětluje stimulací jaterních enzymů polycyklickými kyselinami obsaženými v tabáku. Plazmatická clearance je ovlivněna různými léčivými, například klonidinem a makrolidovými antibiotiky, jež ji snižují. Změny clearance theofylinu nastávají také vlivem různých chorobných stavů, např. při chorobách srdce, jater a při infekcích, kdy se uvádí snížení clearance. Naopak u pacientů s cystickou fibrózou bylo popsáno zvýšení clearance theofylinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Edamin (ethylendiamin, k úpravě pH), voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampule z bezbarvého skla s etiketou, vložka z PVC, krabička.

Velikost balení: 5 ampulí po 2 ml

10 ampulí po 2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BB Pharma, a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/769/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.9.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 8.4.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 9. 2021