

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SYNTOPHYLLIN 24 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ampule (10 ml) obsahuje aminophyllinum 240 mg (tj. theophyllinum 205,7 mg a edaminum 34,3 mg), což odpovídá aminophyllinum 24 mg (tj. theophyllinum 20,57 mg a edaminum 3,43 mg) v 1 ml injekčního roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Popis přípravku: čirý, bezbarvý, až slabě nažloutlý roztok, prakticky bez částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Akutní léčba stavů dušnosti vyvolaných bronchokonstrikcí při průduškovém astmatu a chronickém obstrukčním onemocnění dýchacích cest.

Alternativní léčba novorozenecké idiopatické apnoe v případě nedostupnosti kofeinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obecné doporučení pro dávkování

Dávkování přípravku Syntophyllin by mělo být přizpůsobeno jeho účinnosti a toleranci u daného pacienta. Dávkování přípravku má být stanoveno na základě měření plazmatické koncentrace theofylinu (terapeutické rozmezí: 8 – 20 µg/ml). Monitorování sérových hladin theofylinu je vyžadováno zvláště při výskytu nežádoucích účinků nebo nepřiměřené odpovědi.

Při stanovení úvodní dávky je třeba vzít v úvahu jakoukoli předchozí léčbu přípravky obsahujícími theofylin nebo složky theofylinu s ohledem na potřebu snížení dávky. Dávka má být vypočtena na základě ideální tělesné hmotnosti, protože theofylin nepřechází do tukové tkáně.

U pacientů se srdečním selháváním, renálním selháváním, s těžkou hypoxemií, poruchami funkce jater, pneumonií, virovými infekcemi (zvláště chřipka), ve vyšším věku nebo při současné léčbě jinými léky je vylučování theofylinu často zpomaleno. U těchto pacientů je vyžadováno nižší dávkování a měla by být věnována zvýšená opatrnost při zvyšování těchto dávek. Existují rovněž zprávy o snížené clearance theofylinu po preventivním očkování proti tuberkulóze a chřipce a v těchto případech může být nutné snížení dávky.

Akutní léčba stavů dušnosti vyvolaných bronchokonstrikcí při průduškovém astmatu nebo při chronickém obstrukčním onemocnění dýchacích cest:

Dospělí a starší pacienti

Úvodní dávka je 6 mg/ kg tělesné hmotnosti přípravku Syntophyllin, pomalou intravenózní injekcí, nepřesahující dávku 25 mg za minutu.

Udržovací dávka přípravku Syntophyllin, intravenózní infúzí, dle stavu pacienta v následujících 12 hodinách se stanovuje podle následující tabulky:

Věková skupina:	Udržovací dávka aminofylinu mg/kg tělesné hmotnosti	
	1 – 12 hod	>12 hod
Dospělí nekuřáci	0,7	0,5
Dospělí kuřáci	1	0,8
Starší pacienti > 60 let nebo pacienti s cor pulmonale	0,6	0,3
Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo poruchou funkce jater	0,5	0,1 - 0,2

Pediatrická populace

Úvodní dávka je 6 mg/ kg tělesné hmotnosti přípravku Syntophyllin, pomalou intravenózní injekcí, nepřesahující dávku 25 mg za minutu.

Udržovací dávka přípravku Syntophyllin, intravenózní infúzí, dle stavu pacienta v následujících 12 hodinách se stanovuje podle následující tabulky:

Věková skupina:	Udržovací dávka aminofylinu mg/kg tělesné hmotnosti	
	1 – 12 hod	>12 hod
Děti 1 rok – 9 let	1,2	1,0
Děti 9 let – 16 let	1,0	0,8

Alternativní léčba novorozenecké idiopatické apnoe v případě nedostupnosti kofeinu:

Úvodní dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti přípravku Syntophyllin, pomalou intravenózní injekcí, podaná v průběhu 20 minut.

Udržovací dávka přípravku Syntophyllin podaná intravenózní infúzí je 1 až 1,5 mg/kg/h.

Udržovací dávka u dětí ve věku 6 až 52 týdnů se vypočte podle vzorce: dávka (mg/kg/h) = (0,008 x věk v týdnech) + 0,21

Pacienti s předcházející léčbou theofylinovými preparáty

U těchto pacientů má být stanovena sérová hladina theofylinu. Při stanovení úvodní dávky se vychází z předpokladu, že 0,6 mg aminofylinu/kg tělesné hmotnosti zvýší sérovou koncentraci theofylinu o 1

µg/ml. Pokud není možné vzhledem ke klinickému stavu pacienta stanovit sérovou hladinu theofylinu, podá se úvodní dávka 3,0 mg aminofylinu/kg tělesné hmotnosti.

Způsob podání

Pomalou nitrožilní injekcí, nebo nitrožilní infuzí.

Aminofylin musí být podáván intravenózně velmi pomalu, tak aby se předešlo nežádoucím účinkům na centrální nervový systém a kardiovaskulární systém v důsledku stimulačního efektu theofylinu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Akutní infarkt myokardu.

Akutní tachyarytmie.

Intoxikace přípravky obsahujícími theofylin.

Tyreotoxikóza.

Těžká insuficience jater.

Epilepsie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aminofylin by měl být užíván se zvýšenou opatrností a pouze pokud je to nutné u následujících stavů:

- pacienti s nestabilní anginou pectoris
- pacienti se srdečním selháním
- pacienti se sklonem k tachyarytmii
- pacienti se závažnou hypertenzí
- pacienti s poruchou jater nebo ledvin
- poruchy štítné žlázy
- pacienti s epilepsií v anamnéze
- peptický a duodenální vřed
- porfyrie

Theofylin (a proto i aminofylin) má úzký terapeutický index, proto by měly být pravidelně monitorovány sérové hladiny, a to zejména na začátku léčby.

Intravenózně podávaný aminofylin by měl být podáván s opatrností u pacientů nad 60 let věku.

Zvláštní opatrnosti je třeba při podávání aminofylinu u dětí, v důsledku zvýšené citlivosti na theofylin. Byly popsány případy křečových stavů u dětí i při normálních sérových koncentracích theofylinu. U dětských pacientů s anamnézou křečových stavů je třeba zvážit alternativní způsob léčby. Pokud je použit injekční theofylin, je třeba pečlivě monitorovat možné příznaky stimulace centrálního nervového systému.

Opatrnosti je třeba u pacientů v průběhu vakcinace proti tuberkulóze nebo chřipce a u pacientů s aktivním chřipkovým nebo horečnatým onemocněním.

Clearance theofylinu (a proto i aminofylinu) může být zvýšena u kuřáků a u osob trvale exponovaných cigaretovému kouři. U pacientů, kteří přestávají kouřit, může dojít ke snížení clearance aminofylinu a zvýšení rizika závažné toxicity.

Při současném podávání beta 2-agonistů, kortikosteroidů nebo diuretik a při hypoxii by měla být monitorována plazmatická hladina draslíku.

Aminofylin by neměl být podáván současně s dalšími xantinovými deriváty. Pokud dojde k perorálnímu podání přípravku s obsahem theofylinu, je nutno dávku snížit o množství, které už bylo podáno jinou aplikační cestou (úzký terapeutický index). Pokud už pacient užíval xanthinové deriváty, musí být dávka stanovena podle zjištěných koncentrací theofylinu v plazmě. Individuální dávkování je nutné pro možnost ovlivnění farmakokinetiky theofylinu různými faktory (věk, tělesná hmotnost, dieta, kouření, funkce jater, lékové interakce). Při výpočtu dávky se používá přepočtená ideální tělesná hmotnost (lean body mass). Při přechodu na perorální lékové formy je možno po skončení infuze podat přípravek s prodlouženým účinkem s řízeným uvolňováním. U rychle účinkujících přípravků je potřebný 4 až 6hodinový interval mezi skončením infuze a podáním přípravku.

Syntophyllin se nepodává intramuskulárně.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Prokain, hypotenziva a vasodilatancia
současné podání s aminofylinem potencuje pokles krevního tlaku.

Betamimetika, inhalační anestetika a glukokortikoidy
současné podání s aminofylinem může zvyšovat výskyt nežádoucích účinků.

Barbituráty, fenylobutazon, karbamazepin, fenytoin, primidon, nifedipin, rifampicin
snižují koncentraci volného theofylinu v plazmě.

Cimetidin, ranitidin, erythromycin, troleandomycin, klindamycin, linkomycin, chinolony, perorální kontraceptiva, anabolické steroidy, disulfiram, kofein, azatioprim, cyklofosfamid, diltiazem, verapamil, isoniazid, mexiletin, metyldopa, metotrexat a beta-blokátory
zvyšují koncentraci volného theofylinu v plazmě.

Acyklovir
zvyšuje hladinu theofylinu v plazmě po zahájení léčby acyklovirem.

Aminofylin podaný spolu s flumanezilem prodlužuje eliminační poločas midazolamu.

Lanzoprazol
Opakované podávání snižovalo hladiny theofylinu v plasmě indukci mikrozomálních enzymů.

Fluoxetin
inhibuje metabolismus theofylinu inhibicí CYP1A2.

Klinafloxacin
současné podávání s theofylinem zvyšuje koncentraci theofylinu v plazmě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Při použití přípravku Syntophyllinu v těhotenství a v laktaci se musí zvážit potenciální užitek pro matku a možné riziko pro plod. Theofylin prochází placentární bariérou a u plodu se dosahují terapeutické hladiny. U novorozenců matek, jež užívaly theofylin, se pozorovala přechodná tachykardie, dráždivost

a zvracení. Tyto účinky se objeví s větší pravděpodobností, když plazmatické hladiny matky dosahují horní terapeutickou hranici.

V těhotenství se mění farmakokinetika theofylinu. Ve třetím trimestru bylo pozorováno snížení clearance theofylinu, v některých případech o 20 až 53 %. Pozorovaly se případy projevů toxicity vyžadující si snížení dávek. Pro mírné tokolytické účinky může theofylin oddalovat porod.

Kojení

Theofylin přechází do mateřského mléka záhy po i.v. podání. Eliminace u malých dětí je pomalá, zejména u nedonošenců a novorozenců, u nichž může po opakovaném podávání dojít až k dosažení terapeutické koncentrace v krevním séru. Zejména při podávání vyšších dávek se může u kojených dětí objevit zvýšená dráždivost a poruchy spánku. Z tohoto důvodu je třeba, aby kojící pacientka užívala dávky co nejnižší a po i.v. aplikaci nekojila 2 hodiny. Je-li nutné opakované podávání vysokých dávek, je vhodné kojení přerušit.

Fertilita

Účinky na fertilitu nejsou známy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky vyskytující se při léčbě xanthinovými přípravky mohou snižovat schopnost řízení motorových vozidel nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků úzce souvisí se správnou indikací léčby, respektováním kontraindikací, se správným dávkováním a správnou rychlostí aplikace. Pro úzký terapeutický index theofylinu se mohou u části pacientů vyskytnout projevy předávkování už při terapeutických plazmatických koncentracích (viz 4.9 Předávkování).

Nežádoucí účinky se obvykle manifestují iritací gastrointestinálního traktu, stimulací centrálního nervového systému a působením na kardiovaskulární systém. Hypotenze, arytmie a křeče se mohou objevit po intravenózním podání aminofylinu, obzvláště je-li intravenózní podání příliš rychlé. Těžká toxicita se může rozvinout bez prodromálních příznaků.

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	není známo	rhabdomyolýza*
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	akutní renální selhání*
Poruchy metabolismu a výživy*	není známo	hypokalemie, hypofosfatemie, hyponatremie, hyperglykemie, hypokalcemie, metabolická acidóza, respirační alkalóza
Poruchy nervového systému	není známo	bolest hlavy, insomnie, závrať, tremor, křeče, epileptický záchvat, agitovanost

Psychiatrické poruchy	není známo	psychotická porucha*, demenace*, stav zmatenosti, neklid, úzkost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo	hyperventilace*
Srdeční poruchy	není známo	sinusová tachykardie*, supraventrikulární extrasystoly, komorové extrasystoly, kardiotoxická*, palpitace, komorová arytmie*
Cévní poruchy	není známo	hypotenze*
Gastrointestinální poruchy	není známo	nauzea*, zvracení*, průjem*, bolest břicha, gastrointestinální krvácení, refluxní choroba jícnu, akutní pankreatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	není známo	vyrážka, erytém, pruritus, kopřivka, exfoliativní dermatitida

* Mohou být projevem předávkování theofylinem

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

Aminofylin má úzký terapeutický index. Příznaky předávkování se obvykle pozorují při plazmatických koncentracích theofylinu nad 20 mg/l, ale mohou se objevit už při terapeutických plazmatických hladinách 10 až 15 mg/l. Letální koncentrace je nad 50 mg/l. Při chronické intoxikaci se klinické příznaky otravy objevují při nižších plazmatických hladinách než při akutní otravě. Osoby nad 60 let věku a děti v prvních letech života jsou na intoxikaci citlivější.

Klinicky se otrava projevuje gastrointestinálními příznaky (nauzea, zvracení a průjem), kardiovaskulárními příznaky (tachykardie, supraventrikulární a ventrikulární arytmie, hypotenze) a příznaky z předráždění centrálního nervového systému (zvracení, hyperventilace, agitovanost, tremor, svalové křeče). Přítomny mohou být metabolické poruchy: hypokalémie, hyperglykémie, hypofosfatémie, hypokalcémie, metabolická acidóza nebo respirační alkalóza. V ojedinělých případech může být intoxikace komplikována psychózou, demencí, akutní pankreatitidou, rhabdomyolýzou nebo akutním renálním selháním (viz 4.8 Nežádoucí účinky).

Léčba

Při vysoké plazmatické koncentraci theofylinu nebo při vzniku křečí, hypotenze nebo srdečních arytmií, je nutno použít některou eliminační metodu. Nejúčinnější eliminace se dosahuje při hemoperfuzi přes aktivní uhlí nebo pryskyřici. Účinná je také hemodialýza, peritoneální dialýza je neúčinná. Ostatní léčba je symptomatická: upravuje se hypokalémie, při křečích se podává diazepam nebo fenobarbital, při hypotenzi je nutno doplnit objem cirkulující tekutiny, při supraventrikulární tachykardii je možno použít verapamil, při komorové tachykardii je možno podat selektivní betablokátor nebo prokainamid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, xanthiny, ATC kód: R03DA05

Mechanismus účinku

Syntophyllin injekce obsahují aminofylin, molekulární komplex methylxanthinového derivátu theofylinu s edaminem. Vlastní účinek je způsoben theofylinem. Má bronchodilatační účinek, působí stimulačně na dechové centrum, zvyšuje frekvenci a sílu srdečních kontrakcí, má slabý diuretický účinek, stimuluje CNS a zvyšuje žaludeční sekreci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aminofylin se po intravenózním podání rychle rozkládá na theofylin a edamin a terapeutický účinek nastupuje během několika minut. V plazmě se přibližně 60 % theofylinu váže na plazmatické bílkoviny, hlavně na albumin. Vazba na plazmatické proteiny je větší u astmatiků a novorozenců v porovnání se zdravými osobami. Při chorobách, jež vedou k poklesu plazmatické hladiny albuminu (například při nefrotickém syndromu nebo cirhóze jater) a u novorozenců se snižuje množství vázané látky. Distribuční objem theofylinu je průměrně 0,45 l/kg.

Přibližně 10 % látky se u dospělé osoby vyloučí močí v nezměněné formě. U novorozenců může množství nezměněné látky dosáhnout až 50 % podané dávky.

Mezi jednotlivými subjekty jsou velké interindividuální rozdíly v biotransformaci v játrech, což vede k velkým rozdílům v clearance, plazmatických koncentracích a biologickém poločasu theofylinu.

Jaterní biotransformace je ovlivněna dalšími faktory: věkem, kouřením, dietou, funkčností jater, selháním srdce a současně podávanými léky. Farmakokinetika theofylinu není ovlivněna funkčním selháním ledvin.

Theofylin proniká placentou a do mateřského mléka.

Farmakologický účinek theofylinu dobře koreluje s plazmatickými hladinami. Za terapeutické koncentrace (s bronchodilatační účinností) se považují hladiny theofylinu 10-20 mg/l, co představuje 55 až 110 μmol/l. Hladiny nad 20 mg/l mohou být potenciálně toxické.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky toxikologických studií neprokázaly námitky proti podávání přípravku v uvedených indikacích a dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

K přípravě infuze je nejvhodnější izotonický roztok chloridu sodného. Přípravek má alkalické pH a nesmí se míchat s injekčními roztoky s pH v kyselé oblasti, především s vitaminy skupiny B, vitaminem C, prometazinem, chlorpromazinem, insuliny, tetracykliny, erythromycinem, amiodaronem, hydrokortisonem, dobutaminem, chloridem verapamilu, chloridem mazipredonu a draselnou solí benzylnicilinu.

Při smíchání roztoku dochází k vzájemné reakci za vzniku sraženiny nebo i bez ní.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku před otevřením:

5 let

Spotřebujte ihned po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte ampule v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: ampule z bezbarvého skla s etiketou, vložka z PVC, krabička.

Velikost balení: 5 ampulí po 10 ml

10 ampulí po 10 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Likvidace

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Zacházení s přípravkem

Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte.

Před použitím se musí vizuálně zkontrolovat obsah částic, změna zbarvení a nepoškozenost obalu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/770/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.12.1992 / 17. 10. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 9. 2021