

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Euphyllin CR N 100 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Euphyllin CR N 200 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Euphyllin CR N 300 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Euphyllin CR N 400 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním obsahují:

Theophyllinum	100 mg
	200 mg
	300 mg
	400 mg v jedné tobolce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

Popis přípravku:

Euphyllin CR N 100 mg: světle modré tobolky z tvrdé želatiny s černým potiskem Eu 100, obsahující bílé až téměř bílé pelety, tvar oblý, kulatý až válcovitý.

Euphyllin CR N 200 mg, Euphyllin CR N 300 mg a Euphyllin CR N 400 mg: bílé tobolky z tvrdé želatiny s černým potiskem Eu 200, Eu 300 nebo Eu 400, obsahující bílé až téměř bílé pelety, tvar oblý, kulatý až válcovitý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Euphyllin CR N je určen k léčbě anebo prevenci symptomů astmatu (při bronchokonstrikci, zánětu a edému), chronické obstrukční nemoci plic a emfyzému.

Theophyllin se nesmí podávat jako lék první volby v léčbě astmatu u dětí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obecná doporučení: theophyllin by měl být dávkován individuálně.

Doporučuje se uvažovat dvě stadia dávkování: zahajovací terapie a udržovací terapie.

Pokud je to možné, měla by být dávka určena podle měření plasmatické koncentrace theophyllinu.

U dospělých (cílové rozpětí: 8 - 20 mg/l).

U dětí (cílové rozpětí: 5 - 12 mg/l).

V některých případech může být pro dosažení účinnosti nezbytné dosáhnout plasmatické koncentrace až 20 mg/l. Plasmatická koncentrace theophyllinu by také měla být kontrolována v případech snížené účinnosti nebo výskytu nežádoucích účinků.

Obecně platí, že terapie by měla být započata s polovinou udržovací dávky, zvláště pokud je denní dávka podávána jedenkrát denně večer.

Při určování udržovací dávky (viz níže) je nutno vzít v úvahu jakékoli předchozí léčení theophyllinem nebo přípravky ze stejné ATC skupiny; v takovém případě je vhodné snížení dávky.

Dávka by měla být vypočtena na základě ideální tělesné hmotnosti pacienta, protože theophyllin se nevstřebává do tukové tkáně.

Dávkování:

Dospělí:

Denní udržovací dávka pro dospělé je zhruba 11 – 13 mg theofylinu na kg tělesné hmotnosti. Pokud je to možné, mělo by být léčení zahájeno večer, krátce před ulehnutím, a dávkování by mělo být zvyšováno postupně a pomalu během 2 – 3 dnů.

Obvyklá dávka je 1 – 2 tobolky vhodné síly dvakrát nebo jednou denně. Síla tobolek závisí na věku pacienta, jeho tělesné hmotnosti a na clearance léku. Denní dávka se zpravidla užívá jako jediná dávka večer před ulehnutím, nebo se rozdělí na dvě dávky, a přičemž druhá dávka se užije ráno v době snídaně. Délka užívání závisí na povaze, závažnosti a průběhu pacientova onemocnění, a určuje ji lékař.

Doporučené denní dávky jsou:

Věk (roky)	Váha (kg)	Denní dávka (mg theophyllinu/kg tělesné hmotnosti)
Děti 1-5	5-20	Neměly by být podávány tuhé perorální lékové formy
6-8	20-25	24
8-12	25-40	20
Dospívající 12-16	40-60	18
Dospělí	50-70	11-13

Pokud není zvýšená dávka tolerována, snižte dávku na úroveň, která je snášena. Překročení shora uvedených doporučených dávek musí být doprovázeno pečlivým sledováním pacienta či měřením hladin theophyllinu v séru. Pokud mohou být hladiny theophyllinu v séru měřeny a koncentrace je mezi 5 a 20 mg/l, dávku, pokud je tolerována, ponechte.

Pokud je třeba nahradit přípravek obsahující theofylin bez prodlouženého uvolňování přípravkem s prodlouženým uvolňováním, je nutno si uvědomit, že bude případně možné snížit denní dávku.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti:

U starších pacientů (starší než 60 let) je zpomaleno vylučování theophyllinu. U těchto pacientů bývá podávání theophyllinu spojeno s vyšším výskytem intoxikace a musí být proto doprovázeno terapeutickým monitorováním léku (=TDM) (viz bod 4.4). U těchto pacientů je vhodné zvolit nižší dávkování a při zvyšování dávek je proto třeba postupovat opatrně.

Pediatrická populace:

Theophyllin se nesmí podávat jako lék první volby v léčbě astmatu u dětí.

Děti do 6 měsíců věku

Euphyllin CR N se nesmí podávat dětem do 6 měsíců věku.

Děti do 6 let věku

Euphyllin CR N by neměl být podáván dětem do 6 let věku. K dispozici jsou jiné lékové formy, které jsou vhodnější pro podávání dětem mladším 6 let.

Vzhledem k rychlejší eliminaci theophyllinu je třeba podávat dětem starším než 6 měsíců vyšší dávky theophyllinu na 1 kg tělesné hmotnosti než u dospělých nekuřáků.

Vzhledem k vysokému obsahu účinné látky nejsou tobolky s obsahem 300 mg vhodné pro děti mladší než 12 let a tobolky obsahující 400 mg nejsou vhodné pro děti a dospívající mladší než 16 let.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin:

U pacientů s poruchou funkce jater je eliminace theophyllinu často velmi pomalá.

U poruch funkce ledvin vyššího stupně může docházet k akumulaci metabolitů theophyllinu. Tito pacienti vyžadují podávání nižších dávek a při zvyšování dávek je nutno postupovat opatrně.

Kuřáci:

Kuřákům je třeba podávat vyšší dávky theophyllinu na 1 kg tělesné hmotnosti než dospělým nekuřákům. U pacientů, kteří přestanou kouřit, je třeba při volbě dávkování postupovat opatrně, protože u nich dochází k zvýšení koncentrace theophyllinu.

Jiné populace:

Vylučování theophyllinu je výrazně prodlouženo u pacientů se srdečním selháním, těžkou deficiencí kyslíku, poruchou funkce jater nebo při virových infekcích (zejména influenza), u starších pacientů a v průběhu současného léčení jinými léky (viz bod 4.5).

Kromě toho byla po očkování proti tuberkulóze a influenze hlášena snížená exkrece theophyllinu, a v těchto případech je třeba snížit dávkování v průběhu současně prováděného léčení (očkování).

Způsob podání

Tobolky s prodlouženým uvolňováním se užívají nerozkousané s dostatečným množstvím tekutiny.

Jestliže polykání tobolky působí obtíže, může se otevřít a nerozkousaný obsah spolknout (u malých dětí možno na lžičce s čajem) a zapít dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Euphyllin CR N je kontraindikován v následujících situacích:

- Infarkt myokardu v nedávné době.
- Akutní arytmie s tachykardií.
- Děti do 6 měsíců věku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Euphyllin CR N musí být používán se zvýšenou opatrností a vždy jen po přísné indikaci pacientům s

- nestabilní anginou pectoris
- tendencí/sklonem k tachyarytmii
- se závažnou hypertenzí
- hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií
- hypertyreózou

- epilepsií
- žaludečním a/nebo duodenálním vředem
- porfyrií.

Euphyllin CR N je nutno používat se zvýšenou opatrností (úprava dávky, viz bod 4.2) při:

- poruchách funkce jater a ledvin.

Hladiny nad 20 mg/l v krevní plazmě mohou vyvolat projevy toxicity. U malého počtu pacientů může vzniknout toxická reakce i při hladinách mezi 15 až 20 mg/l, zvláště na začátku terapie.

Použití theophyllinu u starších, polymorbidních nebo vážně nemocných pacientů a/nebo pacientů na oddělení intenzivní péče je spojeno se zvýšeným rizikem intoxikace, a proto je třeba provádět terapeutické monitorování léku (TDM) (viz bod 4.2).

Snížená clearance theophyllinu byla dokumentována u pacientů s kardiální insuficiencí, těžkou hypoxií, porušenou funkcí jater, pneumonií, virovými infekcemi, u starších pacientů a u pacientů užívajících určité léky (viz interakce). V těchto případech se proto doporučuje postupná úprava dávek a nastavení hladin theophyllinu v séru.

Novorozenci a menší kojenci mají extrémně pomalou rychlost clearance ve srovnání se staršími kojenci (nad 6 měsíců) a dětmi a poločas theophyllinu může u nich přesahovat 24 hodin. Rychlost eliminace theophyllinu může být rovněž snížena při dlouhodobých stavech s vysokou horečkou.

Kuřákům (1-2 balíčky denně) je často nutné podávat vyšší dávky theophyllinu než nekuřákům, kvůli kratšímu poločasu theophyllinu.

Mělo by být rovněž bráno v úvahu předchozí užívání preparátů obsahujících theophyllin.

V případě nedostatečného účinku doporučené dávky a v případě nežádoucích účinků je třeba sledovat plazmatickou koncentraci theophyllinu.

Akutní febrilní onemocnění

Horečka snižuje clearanci theophyllinu. Může být nutné snížit dávku, aby se předešlo intoxikaci.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktózy.

Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnou hereditární intolerancí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek theophyllinu je synergický s jinými přípravky, které obsahují:

- Xantiny
- Beta-sympatomimetika
- Kofein a jemu podobné látky.

Zrychlené odbourávání a/nebo snížení biologické dostupnosti a účinnosti theophyllinu může nastat při souběžném užívání přípravků, které obsahují následující látky:

- Barbituráty, zejména fenobarbital, pentobarbital, primidon
- Carbamazepin
- Phenytoin a fosphenytoin
- Rifampicin a rifapentin
- Sulfinpyrazon
- Výrobky a přípravky obsahující hypericin
- Ritonavir

- Aminoglutethimid

Ke zrychlenému odbourávání a/nebo snížení biologické dostupnosti a účinnosti theophyllinu může docházet také u kuřáků.

V těchto případech může být vyžadováno zvýšení dávky theophyllinu.

Zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theophyllinu v plazmě, spojené se zvýšeným nebezpečím předávkování a zvýšeným rizikem výskytu nežádoucích účinků, se může vyskytnout při současném užívání následujících přípravků:

- Perorální kontraceptiva
- Makrolidová antibiotika (zvláště erytromycin a troleandomycin)
- Chinolony (inhibitory gyrázy, zvláště ciprofloxacin, enoxacin a pefloxacin, viz dále).
- Imipenem (zejména nežádoucí účinky na CNS – záchvaty)
- Isoniazid
- Hydrazid kyseliny nikotinové
- Thiabendazol
- Blokátory vápníkového kanálu (např. verapamil nebo diltiazem)
- Propranolol
- Mexiletin
- Propafenon
- Ticlopidin
- Cimetidin, ranitidin
- Allopurinol, febuxostat
- Fluvoxamin
- Alfa-interferon, peginterferon alfa-2
- Zafirlukast
- Vakcína proti chřipce
- Etintidin
- Idrocilamid
- Zileuton
- Disulfiram

V těchto případech může být potřebné snížit dávku theophyllinu.

Ojedinele byly při současné léčbě ranitidinem popsány příznaky předávkování theophyllinem.

Protože existenci této interakce nelze zcela vyloučit, je v takovém případě vhodné stanovit dávku theophyllinu vždy individuálně.

Pokud je theophyllin užíván současně s ciprofloxacinem, má být dávka theophyllinu snížena na maximálně 60 % doporučené dávky, s enoxacinem na maximálně 30 % doporučené dávky. Také jiné chinolony (např. pefloxacin nebo kyselina pipemidová) mohou zesílit účinek přípravků obsahujících theophyllin. Proto se během léčby chinolony důrazně doporučuje provádět častá stanovení koncentrace theophyllinu v krevním séru.

Současně užívaný theophyllin může snížit účinnost přípravků obsahujících:

- Lithium carbonicum
- Betablokátory

Pokud je theophyllin užíván současně s následujícími přípravky, zesiluje jejich účinek a riziko výskytu nežádoucích účinků:

- Diuretika, např. furosemid. Kalium-diuretický efekt theophyllinu a furosemidu může být aditivní
- Podání halotanu pacientům užívajícím theophyllin může mít za následek závažné poruchy srdečního rytmu.

Interakce s potravinami

Bylo prokázáno, že podání léku vzhledem k současnému příjmu potravy není pro Euphyllin CR N rozhodující. Zejména zeslabení účinků dávky navozené potravou nebylo nikdy pozorováno.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jelikož doposud není k dispozici dostatek zkušeností s užíváním theophyllinu v prvním trimestru těhotenství, neměl by být v tomto období podáván.

Během druhého a třetího trimestru by mělo být podávání theophyllinu spojeno s posouzením riziko/výhody, neboť theophyllin prochází placentární bariérou. Koncentrace theophyllinu v pupečnickové krvi je přibližně stejná jako v séru matky a může mít sympatomimetický účinek na plod.

Paralelně s délkou těhotenství může klesat vazba theophyllinu na proteiny a také jeho clearance, takže je třeba redukovat dávku, aby se tak zabránilo vzniku nežádoucích účinků.

Podávání theophyllinu na konci těhotenství, může mít za následek inhibici děložních stahů. Je třeba pečlivě sledovat prenatálně exponované novorozence, neboť by se u nich mohly projevit účinky theophyllinu.

Kojení

Theophyllin přechází do mateřského mléka, což by mohlo u kojeného dítěte mít za následek dosažení terapeutické koncentrace v krevním séru. V studiích byl zjištěn poměr mléko/plasma 0,6 - 0,89, což může v závislosti na clearance kojence a koncentraci v plasmě matky postačovat k akumulaci theophyllinu v organismu kojených dětí. Z tohoto důvodu je třeba, aby kojící pacientka užívala dávky co nejnižší a kojit by měla bezprostředně před podáním léku.

Dítě je třeba sledovat kvůli případným účinkům theophyllinu. Jsou-li nutné dávky vyšší, dítě musí být odstaveno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

I v případech, kdy je lék užíván v souladu s doporučením, může nepříznivě ovlivnit rychlost reakce do té míry, že dochází k narušení schopnosti řídit, obsluhovat stroje nebo pracovat bez možnosti spolehlivé opory. To platí zejména v kombinaci s alkoholem, nebo při užívání jiných léků, které nepříznivě ovlivňují rychlost reakce.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro třídění četnosti výskytu nežádoucích lékových reakcí (ADR) je použita následující konvence, která je založena na doporučeních CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Méně časté: reakce z přecitlivělosti

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: hypokalémie, hyperglykémie, zvýšená koncentrace vápníku v séru a hyperurikémie, změny elektrolytů v séru

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nevolnost, zvracení, průjem, snížení svalového tonu v dolním svěrači jícnu může potencovat již přítomný noční gastroezofageální reflux

Poruchy centrálního nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy, agitace, třes, neklid, nespavost, hyperexcitabilita reflexů, svalové záškuby, klonické a tonické generalizované křeče.

Srdeční a cévní poruchy

Velmi časté: palpitace, tachykardie, extrasystoly, návaly horka, hypotenze, oběhové selhání, ventrikulární arytmie.

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi časté: zvýšení diurézy, zvýšená koncentrace sérového kreatininu

Respirační hrudní a mediastinální poruchy

Není známo: tachypnoe

Vyšetření

Není známo: exantém, syndrom nedostatečné sekrece ADH.

Nežádoucí účinky mohou být více vyjádřeny v přítomnosti přecitlivělosti na theophyllin nebo při jeho předávkování (plasmatické koncentrace theophyllinu vyšší než 20 mg/l).

Zejména plasmatické koncentrace theophyllinu vyšší než 25 mg/l mohou způsobit toxické nežádoucí účinky jako např. křeče, náhlý pokles krevního tlaku, ventrikulární arytmie a závažné gastrointestinální jevy (např. gastrointestinální krvácení). Viz bod 4.9.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky intoxikace/otravy:

Při terapeutických plasmatických koncentracích theophyllinu do 20 mg/l jsou známé nežádoucí účinky jako gastrointestinální obtíže (nevolnost, bolesti žaludku, zvracení, průjem), zvýšená excitabilita CNS (neklid, bolest hlavy, nespavost, závratě) a kardiální poruchy (poruchy srdečního rytmu) obecně mírné až střední intenzity, v závislosti na individuální vnímavosti.

Při plasmatických koncentracích theophyllinu nad 20 mg/l jsou obecně pozorovány stejné příznaky, ale s větší intenzitou. Nad 25 mg/l jsou obtíže ze strany CNS a kardiální obtíže závažnější a vyskytují se křeče, závažné poruchy srdečního rytmu a může dojít ke kardiovaskulárnímu selhání. Tyto příznaky se nemusí ve všech případech projevit výskytem mírnějších nežádoucích účinků. Předávkování může vést také k rhabdomyolýze.

Pacienti se zvýšenou individuální vnímavostí vůči theophyllinu mohou trpět závažnějšími příznaky předávkování i při plasmatických koncentracích nižších, než je zde uvedeno.

Terapie:

Pokud se objeví pouze lehké známky předávkování, mělo by být dávkování theophyllinu sníženo nebo přerušeno. Měla by být stanovena hladina v séru.

Zpomalené uvolňování theophyllinu z lékových forem s prodloužením uvolňováním znamená, že je také třeba předem počítat s možností déletrvajících příznaků intoxikace, a také s možným dalším vzestupem plasmatické koncentrace theophyllinu. Níže uvedeným opatřením je proto třeba věnovat více pozornosti u osob léčených lékovými formami s řízeným uvolňováním.

Pokud došlo k potenciálnímu předávkování a neobjevily se křeče, postupujte následovně:

- a) Vyvolejte zvracení.
- b) Podejte projímadlo (podání projímadla je zvláště důležité, pokud byl aplikován přípravek s prodlouženým uvolňováním).
- c) Podejte aktivní uhlí.

V případě reakcí ze strany CNS (např. neklid a křeče), postupujte následovně:

- a) Uvolněte dýchací cesty.
- b) Podejte kyslík.
- c) K léčbě křečí podejte diazepam intravenózně, v dávce 0,1–0,3 mg/kg tělesné hmotnosti, až do 15 mg.
- d) Monitorujte základní životní funkce, udržujte krevní tlak a zajistěte adekvátní hydrataci.

V případě potenciálně život ohrožujících reakcí: postupujte následovně:

- a) Monitorujte základní životní funkce.
- b) Zajistěte dýchací cesty (intubace) a podejte kyslík.
- c) Pokud je stav výsledkem předávkování perorální cestou, řiďte se podle shora uvedených doporučení, aby se zabránilo resorpci léku; namísto vyvolání zvracení musí být zavedena žaludeční sonda a provedena laváž, projímadlo a aktivní uhlí musí být podáno pomocí žaludeční sondy o širokém průměru určené k výplachům.
- d) Pokračujte v plné podpůrné péči a zajišťování adekvátní hydratace, zatímco probíhá metabolizování léku. Obecně platí, že metabolismus léku probíhá dostatečně rychle, takže není nutné uvažovat o dialýze, pokud však hladina v séru překročí 50 mg/ml, může být indikována hemoperfúze s aktivním uhlím nebo hemodialýzou.

V případě život ohrožujících poruch srdečního rytmu:

U osob bez astmatu se doporučují intravenózní betablokátory jako např. propranolol.

Upozornění:

Betablokátory mohou spustit závažný bronchospasmus u osob s astmatem, a tyto osoby by proto měly dostat místo propranololu blokátoru kalciového kanálu jako např. verapamil.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiastmatikum, bronchospasmolytikum, ATC kód: R03DA04

Mechanismus účinku

Theophyllin patří do skupiny metylxantinů (deriváty purinu). Jeho široké spektrum aktivity zahrnuje:

Účinky na respirační systém:

Relaxace hladké svaloviny průdušek a plicních cév

- Zlepšení mukociliární clearance

- Inhibice uvolňování mediátorů z žírných buněk a dalších zánětlivých buněk
- Oslabení provokované bronchokonstrikce
- Oslabení bezprostřední a opožděné astmatické reakce
- Posílení stahů bránice
- Stimulace respiračního centra

Extrapulmonální účinky:

- Vazodilatace
- Relaxace hladkých svalů (např. žlučník, gastrointestinální trakt)
- Inhibice kontraktility dělohy
- Pozitivně inotropní a chronotropní účinek na myokard
- Stimulace kosterních svalů
- Zvýšená diuréza
- Stimulace endokrinní a exokrinní funkce (např. zvýšená sekrece kyseliny chlorovodíkové v žaludku, zvýšená sekrece katecholaminů z nadledvinek)

Mechanismus účinku theophyllinu není dosud zcela vysvětlen.

Inhibice fosfodiesterázy se zvýšením intracelulárního cAMP se může uplatňovat pouze při koncentracích v horní části terapeutického rozpětí.

Jiné zvažované mechanismy jsou antagonismus na adenosinových receptorech, antagonistický účinek na prostaglandiny a přemístění (translokace) intracelulárního vápníku.

Je však pravděpodobné, že tyto účinky budou pozorovány pouze při vysokých dávkách theophyllinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Parenterální podání: Nástup účinku po parenterálním podání následuje během několika minut, po té, co je dosaženo plazmatické koncentrace theophyllinu přibližně 5 mg/l.

Perorální podání: Po perorálním podání dochází k úplnému vstřebání theophyllinu.

Distribuce

Bronchodilatační účinek theophyllinu koreluje s jeho plasmatickou koncentrací; optimálního terapeutického účinku s přijatelně nízkým rizikem nežádoucích účinků je dosaženo při plasmatických koncentracích 5- 20 mg/l (viz bod 4.2). Je třeba se vyhnout koncentracím překračujícím 20 mg/l, s cílem snížit riziko nežádoucích účinků.

Přibližně 40 až 60 % theophyllinu se váže na plasmatické bílkoviny, tato vazba je však nižší u novorozenců a dospělých s jaterním onemocněním. Z krevního řečiště se látka rozděluje do všech kompartmentů organismu, s výjimkou tukové tkáně.

Metabolismus

Theophyllin je eliminován primárně metabolizováním v játrech. Metabolizuje se asi 90 % látky, a to na 1,3 - dimethylmočovou kyselinu (40 %), 1-methylmočovou kyselinu (17 %) a 3-methylxanthin (36 %). 3-methylxanthin je přibližně o 50 % méně účinný než theophyllin, pokud jde o relaxaci hladkého svalstva dýchacích cest.

Eliminace

U dospělých je zhruba 7- 13 % látky vyloučeno jako nezměněný theophyllin močí.

U novorozenců je 50 % podaného theophyllinu vyloučeno v nezměněné podobě a část theophyllinu se metabolizuje na kofein.

Rychlost metabolismu v játrech značně interindividuálně kolísá, což se projevuje podobnou nemalou variabilitou clearance, koncentrace v séru a eliminačního poločasu.

Nejdůležitější faktory ovlivňující clearance theophyllinu jsou:

- věk
- tělesná hmotnost
- výživa
- kouření (theophyllin je u kuřáků metabolizován významně rychleji)
- užívání/použití některých léků
- onemocnění a/nebo další funkční poruchy srdce, plic nebo jater
- virové infekce
- chronický alkoholismus
- horečka

U pacientů s poruchou funkce ledvin může docházet k hromadění metabolitů theophyllinu - některé z nich jsou farmakologicky aktivní.

K snížení clearance navíc dochází při tělesné námaze a v případech výrazné hypotyreózy, zatímco při těžké psoriáze se clearance zvyšuje.

Rychlost eliminace je zpočátku závislá na koncentraci, ale při plazmatických koncentracích v horní části terapeutického rozpětí je clearance ovlivněna saturací, a proto může i malé zvýšení dávky způsobit neúměrné zvýšení koncentrace theophyllinu.

Účinné plazmatické koncentrace: 5-12 µg/ml (nepřekračujte hladinu 20 µg/ml).

Theophyllin je vylučován především ledvinami.

Specifické populace

Poločas rozpadu theophyllinu značně kolísá: 7 - 9 hod u dospělých astmatiků nekuřáků bez přítomnosti současného onemocnění, 4 - 5 hod u kuřáků, 3 - 5 hod u dětí a více než 24 hod u předčasně narozených dětí a u pacientů s onemocněním plic, srdečním selháním nebo jaterním onemocněním. Zvýšení clearance theophyllinu způsobené kouřením je pravděpodobně výsledkem indukce enzymů metabolizujících léčivo, jejichž aktivita se po skončení kouření ihned nenormalizuje. Zdá se, že efekt kouření na farmakokinetiku theophyllinu se normalizuje za dobu tří měsíců až dvou let od ukončení kouření.

S postupujícím těhotenstvím se může zvyšovat distribuční objem theophyllinu, což vede k snížení vazby na bílkoviny plasmy a clearance, a může si vynutit snížení dávky s cílem předejít nežádoucím účinkům. Theophyllin prochází placentární bariérou a přestupuje do mateřského mléka.

V studiích byl zjištěn poměr mléko/plasma 0,6 - 0,89, což může v závislosti na clearance kojence a koncentraci v plasmě matky postačovat k akumulaci theophyllinu v organismu kojených dětí.

Euphyllin CR N - opakované dávky

Podávání přípravku dvakrát denně zajišťuje velmi vyrovnané plazmatické hladiny během 24 hodin, avšak za cenu ztráty nočního vzestupu (při podávání denní dávky jedenkrát denně), který je klinicky významný v léčení nočního astmatu. Podávání dvakrát denně se proto doporučuje pacientům bez nočních symptomů, nebo jen s jejich lehkými projevy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogeneze, mutageneze, poruchy fertility

Nebyly zjištěny žádné mutagenní účinky theophyllinu u savců, ani in vivo ani in vitro, při hodnocení metabolismu savců. Pozitivní výsledky in vitro byly hlášeny v studiích bez zahrnutí metabolismu savců. Vzhledem k tomu, že theophyllin podléhá v podmínkách in vivo rychlé demetylaci, nejsou tyto výsledky zjištěné in vitro relevantní pro léčení u lidí.

Jsou k dispozici důkazy, které naznačují, že theophyllin může způsobit kardiovaskulární anomalie u embryonálních kuřat. Význam tohoto zjištění pro člověka není jasný.

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

Theophyllin byl aplikován gravidním potkanům. Žádné známky embryotoxicity či teratogenních účinků nebyly zaznamenány. U gravidních myší theophyllin vyvolával rozštěp patra a malformace končetin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, mastek, methylcelulosa 15, mikrokrytalická celuloza, sodná sůl karmelosy, acetát celulosy, triethyl-citrát.

Tobolka: oxid titaničitý, želatina, indigokarmín (pouze u síly 100 mg), čištěná voda.

Potisk: černý inkoust (šlak, černý oxid železitý, propylenglykol, roztok amoniaku).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC-PVDC/Al blistry, krabička

Velikost balení: 20 nebo 50 tobolek s prodlouženým uvolňováním

6.6 Návod k použití

Tobolky k perorálnímu podání.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Vídeň

Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Euphyllin CR N 100 mg mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 14/078/99-C

Euphyllin CR N 200 mg mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 14/079/99-C

Euphyllin CR N 300 mg mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 14/080/99-C

Euphyllin CR N 400 mg mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 14/081/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. února 1999/18. března 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 9. 2023