

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕУФІЛІН-Н 200

(Euphyllinum-N 200)

Склад:

діюча речовина: theophylline;

1 мл розчину містить теофіліну безводного у перерахуванні на 100 % речовину 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 або злегка жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еуфілін-Н 200 – бронхолітичний, спазмолітичний засіб групи метилксантинів (похідне пурину).

Механізм бронхолітичної дії зумовлений здатністю теофіліну блокувати аденозинові рецептори, неселективно інгібувати фермент фосфодіестеразу та підвищувати тим самим 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 опасистих 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 E_2), підвищує стійкість еритроцитів до деформації (поліпшує реологічні властивості крові), зменшує тромбоутворення та нормалізує мікроциркуляцію.

Проявляє стимулювальний вплив на центральну нервову систему 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.

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

Фармакокінетика.

Біодоступність – 80-100 %. Зв'язування з білками плазми крові – 40-60 %; у новонароджених, а також у дорослих із захворюваннями печінки зв'язування з білками знижене.

Проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, у цереброспінальну рідину, слину, мокротиння та інші секрети організму, у грудне молоко. Метаболізується у печінці (90 %) з участю декількох ізоферментів цитохрому P450 (найважливіший – CYP1A2). Основні метаболіти – 1,3-диметилсечова кислота (має фармакологічну активність, яка поступається теофіліну у 2-5 разів) та 3-метилксантин. Кофеїн є активним метаболітом і утворюється у невеликій кількості, за винятком недоношених новонароджених і дітей віком до 6 місяців, у яких виникає суттєве його накопичення в організмі (через тривалий період напіввиведення). У дітей віком від 6 років і дорослих феномен кумуляції кофеїну відсутній.

Виводиться нирками у вигляді метаболітів та у незміненому вигляді (у дорослих – 7-13 % введеної дози, у дітей – 50 %).

Через значні індивідуальні відмінності швидкості печінкового метаболізму теофіліну виразною варіабельністю значень характеризуються його кліренс, концентрація у плазмі крові та період напіввиведення. Швидкість метаболізму теофіліну у печінці залежить від віку, пристрасті до паління тютюну, дієти, супутніх захворювань, медикаментозної терапії, що одночасно проводиться.

Період напіввиведення ($T_{1/2}$) у дорослих пацієнтів з бронхіальною астмою і практично без патологічних змін з боку інших органів та систем, які не палять, – 6-12 годин, у тих, що палять, – 4-5 годин. $T_{1/2}$ подовжується у хворих на алкоголізм, серцеву недостатність, легенево-серцеву недостатність, «легеневе» серце, при порушенні функції печінки та нирок, набряку легенів, хронічному обструктивному бронхіті, у пацієнтів літнього віку. Загальний кліренс знижений у дітей віком до 1 року, у хворих із пропасницею, вираженою дихальною недостатністю, печінковою та серцевою недостатністю, при вірусних інфекціях, у пацієнтів віком від 55 років.

Оптимальні терапевтичні концентрації теофіліну у плазмі крові становлять: для досягнення бронхолітичного ефекту – 10-20 мкг/мл, для збуджувального ефекту на дихальний центр – 5-10 мкг/мл. При менших концентраціях терапевтична дія виражена слабо, при

більших – не відзначається значного посилення терапевтичної дії, у той час як суттєво підвищується ризик розвитку побічних ефектів.

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, у тому числі до інших похідних ксантину (кофеїн, пентоксифілін, теобромін), набряк легень, тяжка артеріальна гіпертазія, розповсюджений атеросклероз судин, гостра серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда, декомпенсована хронічна серцева недостатність, стенокардія, пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, епілепсія, підвищена судомна готовність, глаукома, гастроезофагеальний рефлюкс, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, неконтрольований гіпотиреоз, гіпертиреоз, тиреотоксикоз, сепсис, порфірія, кровотеча в анамнезі, геморагічний інсульт, крововилив у сітківку ока, застосування дітям одночасно з ефедриним.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час лікування не слід вживати алкогольні напої, велику кількість їжі і напоїв, що містять метилксантин (кава, чай, какао, шоколад, кока-кола), споріднені з теофіліном препарати (кофеїн, теобромін, пентоксифілін), тому що ці речовини можуть посилити стимулювальну дію теофіліну на центральну нервову систему.

Дія теофіліну може посилитися при одночасному застосуванні флуконазолу, метотрексату, нізатидину, алопуринолу, ацикловіру, карбімазолу, зафірлукасту, циметидину, дисульфіраму, фенілбутазону, флувоксаміну, фторхінолонів, фуросеміду, іміпенему, ізопреналіну, інтерферону альфа, ізоніазиду, антагоністів кальцію (верапаміл, дилтіазем), лінкоміцину, макролідів, аміодарону, мексилетину, парацетамолу, пентоксифіліну, пероральних контрацептивів, пробенециду, пропафенону, пропранололу, ранітидину, такрину, тіабендазолу, тиклопідину, вілоксазину або вакцини проти грипу. У пацієнтів, які паралельно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище препаратів, треба контролювати концентрацію теофіліну у 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 і уважно контролювати плазмові концентрації останнього.

При одночасному прийомі ципрофлоксацину дозу теофіліну треба зменшити як мінімум на 60 %, а при одночасному прийомі еноксацину – на 30 %.

Ефект теофіліну може зменшитися при одночасному прийомі протиепілептичних засобів (наприклад фенітоїну, карбамазепіну, примідону), барбітуратів (особливо фенобарбіталу і пентобарбіталу), аміноглютетіду, ізопротеренолу, магнію гідроксиду, морацизину,

рифампіцину, ритонавіру або сульфінпіразону. Ефект теофіліну може бути меншим також у курців. У пацієнтів, які одночасно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище препаратів, треба контролювати концентрацію теофіліну у крові і коригувати дозу.

Слід уникати одночасного застосування теофіліну із препаратами рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Ефедрин посилює дію теофіліну.

Теофілін може посилити ефект агоністів β -рецепторів, діуретиків і резерпіну. Теофілін може зменшити ефективність аденозину, літію карбонату та антагоністів β -рецепторів. Треба уникати паралельного застосування теофіліну та антагоністів β -рецепторів, оскільки теофілін може втратити свою ефективність.

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

Одночасне застосування теофіліну з кетаміном може зменшити судомний поріг, з доксапрамом – спричинити стимуляцію центральної нервової системи.

Під час лікування теофіліном може виникнути гіпокаліємія, особливо при комбінованому лікуванні агоністами α -рецепторів, тіазидними діуретиками, фуросемідом, кортикоїдами, а також при гіпоксемії; тому рекомендується періодично перевіряти рівень калію у сироватці крові.

Особливості застосування.

Перед парентеральним введенням розчин необхідно нагріти до температури тіла.

З обережністю слід застосовувати при захворюваннях серцево-судинної системи, печінки, при вірусних інфекціях, при тривалій гіпертермії, гіпертрофії передміхурової залози, тяжкій гіпоксії, цукровому діабеті, пацієнтам віком від 60 років. З обережністю призначати лікарський засіб тільки у разі гострої потреби при порушенні функції нирок, пацієнтам з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки в анамнезі. Слід уникати застосування теофіліну пацієнтам із судомними станами в анамнезі і вдаватися до альтернативного лікування. Підвищеної уваги вимагає застосування препарату пацієнтам, які страждають безсонням.

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

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

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

Цей лікарський засіб містить 19,2 мг натрію у флаконі 5 мл, що еквівалентно 0,95 % від рекомендованого ВООЗ максимального щоденного споживання 2 г натрію для дорослого.

Цей лікарський засіб містить 38,2 мг натрію у флаконі 10 мл, що еквівалентно 1,9 % від рекомендованого ВООЗ максимального щоденного споживання 2 г натрію для дорослого.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності. При необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дозу препарату підбирати індивідуально, враховуючи можливість різної швидкості введення.

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

При введенні препарату пацієнт повинен знаходитися у положенні лежачи; лікарю слід контролювати артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, частоту дихання та загальний стан хворого.

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

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

При введенні препарату дозу розраховують з кількістю теофіліну у міліграмах, враховуючи, що 1 мл Еуфіліну-Н 200 містить 20 мг теофіліну.

Дорослим внутрішньовенно струминно вводити у добовій дозі 10 мг/кг маси тіла (у середньому – 600–800 мг), розподілений на 3 введення. При кахексії та для 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 появі прискореного серцебиття, запаморочення або нудоти швидкість введення зменшити або переходити на введення внутрішньовенно краплинно.

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.

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).

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

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

Тривалість лікування залежить від тяжкості та перебігу захворювання, чутливості до препарату та становить від декількох днів до двох тижнів (але не довше 14 днів).

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

Діти.

Препарат не застосовувати для внутрішньовенного введення дітям віком до 3 років.

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

Передозування.

При швидкому внутрішньовенному введенні можливі судоми, аритмії, тяжка гіпотензія, стенокардія. При концентраціях теофіліну у плазмі крові понад 20 мг/кг (110 мкмоль/л) спостерігаються нудота, блювання (неодноразове блювання, іноді з кров'ю, може призводити до дегідратації), діарея, збудження, тремор, артеріальна гіпертензія, гіпервентиляція, надшлуночкові і шлуночкові аритмії, артеріальна гіпотензія, кома, судоми, метаболічні розлади (гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпофосфатемія, гіперурикемія, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, респіраторний алкалоз). Інші токсичні прояви включають деменцію, токсичний психоз, симптоми гострого панкреатиту, рабдоміоліз із нирковою недостатністю.

Лікування: залежить від вираженості симптомів та включає відміну препарату, корекцію гемодинаміки, стимуляцію виведення теофіліну з організму (форсований діурез, гемосорбція, плазмасорбція, гемодіаліз, перитонеальний діаліз), призначення симптоматичних засобів, оксигенотерапію, штучну вентиляцію легенів. Для купірування судом застосовувати діазепам внутрішньовенно. Застосування барбітуратів недоцільне. Слід уникати при шлуночкових аритміях застосування таких антиаритмічних препаратів, що мають просудомну дію, як лідокаїн, через ризик загострення судом.

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

Побічні реакції.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, неспокій, тривожність,

збудження, дратівливість, порушення сну, тремор, судоми, сплутаність/втрата свідомості, безсоння (особливо у дітей), марення, галюцинації, пресинкопальний стан.

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

Метаболічні порушення: метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіперурикемія, гіперглікемія, порушення кислотно-лужної рівноваги крові, рабдоміоліз.

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

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

З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактичний шок.

Реакції у місці введення: набряк, гіперемія, біль, ущільнення.

Загальні розлади: підвищення температури тіла, відчуття жару і гіперемія обличчя, підвищена пітливість, озноб, слабкість, задишка.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. 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. Препарат не можна застосовувати з розчинами глюкози, фруктози (левульози).

Потрібно враховувати рН розчинів, що застосовуються разом з теофіліном: фармацевтично препарат несумісний з розчинами кислот.

Упаковка.

По 5 мл або 10 мл у ампулі. По 5 або 10 ампул у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.