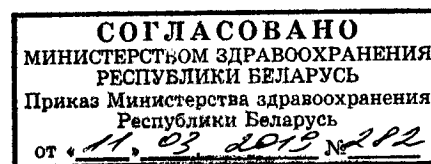


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства **ЭУФИЛЛИН**

Торговое название: Эуфиллин.

Международное непатентованное название: Aminophylline.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения
24 мг/мл.

Описание: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Состав: одна ампула (5 мл) содержит - *действующего вещества:* эуфиллина для инъекций – 120 мг; *вспомогательное вещество:* вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: прочие средства для системного применения для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Ксантины.

Код АТХ: R03DA05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эуфиллин представляет собой комплекс теофиллина и этилендиамина. Благодаря наличию этилендиамина достигается растворимость препарата в воде и возможность внутривенного введения.

Теофиллин является бронхолитиком из группы метилксантинов. Механизм действия обусловлен преимущественно блокированием аденозиновых рецепторов, угнетением фосфодиэстеразы, повышением содержания внутриклеточного цАМФ, снижением внутриклеточной концентрации ионов каль-

ция, вследствие чего расслабляется гладкая мускулатура бронхов, желчевыводящих путей, коронарных, церебральных и легочных сосудов, снижается периферическое сосудистое сопротивление. Благодаря уменьшению сосудистого сопротивления в легочной артерии снижает давление в сосудах малого круга кровообращения и нормализует перфузионные процессы в легких. Улучшает сократимость межреберных мышц и диафрагмы, активизирует дыхательный центр, улучшает альвеолярную вентиляцию и насыщение крови кислородом, ускоряет мукоцилиарный транспорт. Препятствует высвобождению медиаторов воспаления, тормозит агрегацию тромбоцитов. Усиливает почечный кровоток, оказывает диуретическое действие, обусловленное снижением канальцевой реабсорбции воды и электролитов. Увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, повышает коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде.

Фармакокинетика

Химическое связывание с этилендиамином не влияет на фармакокинетику и биодоступность теофиллина. У взрослых около 60 % теофиллина связывается с белками плазмы. Объем распределения теофиллина составляет около 0,5 л/кг. Теофиллин распределяется в крови, внеклеточной жидкости и мышечной ткани.

Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизируется в печени с участием микросомальных ферментов (CYP1A2 и в меньшей степени CYP2E1). Основными метаболитами являются 1,3-диметилмочевая кислота и 3-метилксантин. Экскреция осуществляется через почки. Около 10 % от дозы выводится с мочой в неизменном виде (у детей – до 50 %). Метаболизм теофиллина имеет значительные индивидуальные различия, поэтому концентрация в сыворотке и период полувыведения могут существенно варьировать. Период полувыведения в среднем составляет: у некурящих взрослых – 7–9 часов; у курящих – 4–5 часов; у детей старше 6 месяцев – 3–5 часов; у новорожденных детей – более 24 часов.

Клиренс теофиллина зависит от возраста, массы тела, пищевого рацио-

на, привычки к курению, одновременного приема других лекарственных средств. У пациентов с сердечной или дыхательной недостаточностью, нарушением функции печени, вирусной инфекцией, период полувыведения удлиняется.

Показания к применению

Бронхообструктивный синдром при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к этилендиамину или аллергия на теofilлины, кофеин и теобромин,

- одновременное применение с другими ксантинсодержащими лекарственными средствами. При назначении терапевтических доз эуфиллина и/или теofilлина одновременно, более чем при одном пути введения или более чем в одном лекарственном средстве, увеличивается опасность серьезной токсичности,

- детский возраст до 6 месяцев,
- острая порфирия,
- острый период инфаркта миокарда,
- пароксизмальная тахикардия.

Меры предосторожности

Чтобы уменьшить нежелательные стимулирующие эффекты эуфиллина на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, внутривенное введение лекарственного средства должно быть медленным и скорость не должна превышать 25 мг/мин.

Эуфиллин имеет узкий терапевтический индекс и концентрация в сыворотке крови должна контролироваться регулярно, особенно во время начала терапии.

Лекарственное средство следует вводить осторожно у пациентов старше 55 лет.

У пациентов пожилого возраста, с заболеваниями сердца или печени

следует тщательно контролировать наличие признаков токсичности теофиллина.

Дети особенно восприимчивы к воздействию теофиллина и требуется осторожность при назначении лекарственного средства детям.

Были сообщения о судорогах у детей, которым был назначен теофиллин при концентрации последнего в плазме крови в рамках принятого терапевтического диапазона. Альтернативное лечение должно рассматриваться у пациентов с судорожной активностью в анамнезе, и, если Эуфиллин, раствор для внутривенного введения 24 мг/мл используется у таких пациентов, они должны быть тщательно обследованы на предмет возможных признаков гиперстимуляции ЦНС.

В связи с тем, что средний период полувыведения теофиллина короче у курильщиков, чем у некурящих, первой группе могут потребоваться большие дозы эуфиллина.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, перенесших иммунизацию против гриппа, лиц с гриппозной инфекцией или острыми лихорадочными заболеваниями.

Эуфиллин следует назначать с осторожностью пациентам с сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, почечной или печеночной дисфункцией и при хроническом алкоголизме, так как клиренс эуфиллина уменьшается.

Во время регулярной терапии должны контролироваться сывороточные уровни калия. Это очень важно при комбинированной терапии с бета-2-агонистами, кортикостероидами или диуретиками, или при наличии гипоксии.

Лекарственное средство следует использовать с осторожностью у пациентов с язвенной болезнью, гипертиреозом, глаукомой, сахарным диабетом, тяжелой гипоксемией, артериальной гипертензией и нарушениями сердечной функции или кровообращения, так как эти состояния могут быть усугублены.

Метилксантины могут увеличить кислотность желудочного сока и соответствующие меры должны быть приняты, если они используются у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе.

Лекарственное средство Эуфиллин, раствор для внутривенного введения 24 мг/мл не следует назначать одновременно с другими ксантинсодержащими лекарственными средствами.

Теофиллин следует использовать только после оценки соотношения польза/риск у пациентов с нестабильной стенокардией, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, нарушением ритма сердца (тахикардия, экстрасистолия), гемморагическим инсультом, кровоизлиянием в сетчатку глаза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следующие лекарственные средства могут уменьшать клиренс эуфиллина в результате чего *увеличивается концентрация теофиллина* в плазме и создается потенциал для увеличения токсичности:

- флувоксамин (одновременного применения теофиллина и флувоксамина обычно следует избегать. Там, где это возможно, пациенты должны получать свою дозу теофиллина (возможно уменьшенную в 2 раза) и следует пристально следить за уровнем теофиллина плазмы);

- циметидин;
- макролиды (например, эритромицин, кларитромицин);
- хинолоны (например, ципрофлоксацин, норфлоксацин);
- флуконазол;
- изониазид;
- пропранолол;
- аллопуринол (например, высокие дозы 600 мг в день);
- оральные контрацептивы;
- мексилетин, пропафенон;
- блокаторы кальциевых каналов, дилтиазем, верапамил;
- лекарственные средства на основе зверобоя продырявленного;

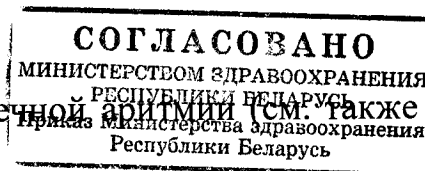
- дисульфирам;
- интерферон альфа, вакцины против гриппа;
- метотрексат;
- зафирлукаст;
- такрин;
- тиабендазол;
- гормоны щитовидной железы.

Следующие лекарственные средства могут *уменьшать концентрацию теофиллина в плазме*:

- рифампицин;
- противосудорожные (например, карбамазепин, фенитоин, примидон, фенobarбитал);
- ритонавир;
- аминоглутетимид;
- сульфпиразон.

Другие взаимодействия:

- ксантины (совместное применение других производных ксантина, включая теофиллин и пентоксифиллин, противопоказаны из-за риска токсичности);
- литий (эуфиллин увеличивает выведение лития и может снизить его терапевтическую эффективность);
- бензодиазепины (теофиллин может снизить эффект бензодиазепинов);
- хинолоны (повышенный риск судорог);
- общие анестетики (повышенный риск судорог с кетамин, повышение риска возникновения аритмии с галотаном);
- панкуроний (сообщалось о резистентности к нервно-мышечному блоку с панкуронием у пациентов, получающих аминофиллин);
- симпатомиметики (аминофиллин может проявлять синергическую токсичность с эфедрин и другими симпатомиметиками при совместном применении и может привести к сердечной аритмии);



- β_2 -агонисты (повышенный риск сердечной аритмии (см. также типопрокалиемию));

- β -блокаторы (антагонизм с бронхолитическим эффектом эуфиллина);

- сердечные гликозиды (прямое стимулирующее действие эуфиллина на миокард может повысить чувствительность и токсический потенциал сердечных гликозидов);

- аденозин (антагонизм антиаритмического эффекта аденозин с теофиллином);

- антагонисты лейкотриенов (в клинических исследованиях одновременное введение с теофиллином привело к снижению плазменного уровня зафирлукаста, примерно на 30 %, но не влияет на концентрации в плазме крови теофиллина. Однако во время постмаркетингового наблюдения, были редкие случаи повышенных уровней теофиллина у пациентов, применяющих зафирлукаст (см. выше));

- доксапрам (повышенная стимуляция ЦНС);

- гипокалиемия (гипокалиемический эффект бета-2-агонистов может быть усилен при сопутствующем лечении с эуфиллином. Существует повышенный риск гипокалиемии, когда производные теофиллина назначаются совместно с кортикостероидами и диуретиками (см. Меры предосторожности)).

Беременность и лактация

Исследования влияния на репродуктивную функцию у животных не проводились. Не известно может ли теофиллин нанести вред эмбриону при введении беременным женщинам. Несмотря на то, что безопасное использование теофиллина во время беременности не было установлено относительно потенциального риска для плода, теофиллин был использован во время беременности без тератогенного или другого отрицательного влияния на плод. В связи с риском неконтролируемой бронхиальной астмы, безопасность во время беременности, когда введение эуфиллина действительно необходимо, как правило, не ставится под сомнение. Вопрос об использовании эуфиллина во время беременности решает врач. Теофиллин проникает через плаценту.

Теофиллин распределяется в грудное молоко и может иногда вызывать раздражение или другие признаки токсичности у грудных детей и, следовательно, не должен использоваться кормящими матерями.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управление механизмами

Лекарственное средство может вызывать головокружения и другие побочные эффекты. В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и управления механизмами.

Способ применения и дозировка

Лекарственное средство предназначено для медленного внутривенного введения.

Раствор должен быть введен очень медленно в течение 4-6 минут по 5-10 мл лекарственного средства (0,12-0,24 г), которое предварительно разводят небольшим объемом (5-10 мл) 5 % декстрозы или 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций.

Перед введением раствор необходимо нагреть до температуры тела. Парентерально вводят эуфиллин до 3 раз в сутки, не более 14 дней. Высшие дозы эуфиллина для взрослых при внутривенном введении: разовая – 0,25 г, суточная – 0,5 г.

Поддерживающая терапия может быть обеспечена путем введения больших объемов инфузионных растворов, скорость введения регулируется таким образом, чтобы обеспечить необходимое количество препарата каждый час.

Обычно при капельном введении 10-20 мл лекарственного средства (0,24-0,48 г) разводят в 100-150 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят со скоростью 30-50 капель в минуту.

Терапевтическая концентрация в плазме крови теофиллина считается в диапазоне от 5 до 20 мкг/мл, а уровни выше 20 мкг/мл, скорее всего, связаны с токсическим действием. Также отмечается индивидуальная вариация у каждого отдельного пациента в дозировке, необходимой для достижения концентрации теофиллина в плазме крови, находящейся в желаемом терапевтическом диапазо-

не.

Во время терапии, больные должны находиться под ~~тщательным наблюдением~~ на предмет токсичности и, где это возможно, следует также контролировать содержание теофиллина, дозы должны быть рассчитаны на основе идеальной массы тела, лекарственное средство не рекомендуется для детей до 6-ти месячного возраста из-за значительных колебаний в метаболизме теофиллина у детей раннего возраста.

Пациенты, не получавшие лекарственные средства с теофиллином

А. Нагрузочная доза эуфиллина 6 мг/кг массы тела может быть введена внутривенно медленно со скоростью, не превышающей 25 мг/мин.

Б. В зависимости от состояния пациента, поддерживающую дозу в течение следующих 12 часов можно рассчитать следующим образом:

- дети в возрасте от 6 месяцев до 9 лет: 1,2 мг/кг/час (снижение до 1 мг/кг/час после 12 часов);
- дети в возрасте от 9 до 16 лет и молодые взрослые курильщики: 1 мг/кг/час (снижение до 0,8 мг/кг/час после 12 часов);
- здоровые некурящие взрослые: 0,7 мг/кг/час (снижение до 0,5 мг/кг/час после 12 часов);
- пожилые пациенты и лица с легочным сердцем: 0,6 мг/кг/час (снижение до 0,3 мг/кг/час после 12 часов);
- пациенты с застойной сердечной недостаточностью или заболеваниями печени: 0,5 мг/кг/час (снижение до 0,1-0,2 мг/кг/час после 12 часов).

Пациенты, уже получающие теофиллин

Нагрузочная доза может быть рассчитана на основании того, что каждые 0,5 мг/кг теофиллина, вводимых в виде нагрузочной дозы, могут привести к увеличению на 1 мкг/мл концентрации теофиллина в сыворотке.

В идеале, введение должно быть отложено до определения теофиллина в сыворотке крови. Если это невозможно и если клиническая ситуация требует, чтобы лекарственное средство вводилось, то вводят в дозе 3,1 мг/кг эуфиллина (эквивалент 2,5 мг/кг безводного теофиллина) на том основании,

что это может привести к увеличению концентрации в сыворотке теофиллина примерно на 5 мкг/мл при введении в качестве нагрузочной дозы.

В дальнейшем поддерживающая доза рекомендуется та же, что описана выше.

Передозировка

Эуфиллин имеет узкий терапевтический индекс. Токсичность теофиллина, скорее всего, возникает при сывороточных концентрациях, превышающих 20 мкг/мл, и становится все более тяжелой при высоких сывороточных концентрациях.

Дозы более 3 г могут иметь серьезные последствия у взрослых (40 мг/кг у ребенка). Смертельная доза может составлять всего лишь 4,5 г у взрослых (60 мг/кг у ребенка), но, как правило, она выше.

При введении эуфиллина внутривенно в больших дозах у пациентов с почечной, печеночной недостаточностью или с сердечно-сосудистыми осложнениями, или если инъекция была сделана быстро возможен летальный исход.

Симптомы: тахикардия, в отсутствии гипоксии, лихорадки или при совместном введении симпатомиметических лекарственных средств, может быть признаком токсичности теофиллина.

Желудочно-кишечные симптомы: анорексия, тошнота, рвота, диарея, рвота кровью.

Неврологические симптомы: беспокойство, бессонница, раздражительность, головная боль, возбуждение, галлюцинации, сильная жажда, небольшое повышение температуры, расширение зрачков и шум в ушах. Судороги могут возникать даже без предшествующих симптомов токсичности и часто приводят к смерти. В очень тяжелых случаях может развиваться кома.

Сердечно-сосудистые симптомы: сердцебиение, аритмии, артериальная гипотензия, наджелудочковая и желудочковая аритмии.

Метаболические симптомы: гипокалиемия может развиваться быстро и может быть серьезной. Также могут развиваться гипергликемия, альбуминурия,

гипертермия, гипомагниемия, гипофосфатемия, гиперкальциемия, респираторный алкалоз, метаболический ацидоз и рабдомиолиз.

Лечение: лечение передозировки является поддерживающим и симптоматическим.

Сывороточные уровни теофиллина и калия должны быть проверены. Повторное пероральное введение активированного угля способствует выведению теофиллина из организма даже после внутривенного введения. Может потребоваться агрессивная противорвотная терапия, чтобы было возможно пероральное введение активированного угля.

Судороги могут быть купированы внутривенным введением диазепама 0,1-0,3 мг/кг до 10 мг/кг. Восстановление баланса жидкости и электролитов является необходимым. Гипокалиемия должна быть устранена путем внутривенной инфузии хлорида калия. Может потребоваться седация диазепамом у возбужденных пациентов.

Пропранолол может вводиться внутривенно для коррекции тахикардии, гипокалиемии и гипергликемии при условии, что пациент не страдает от астмы.

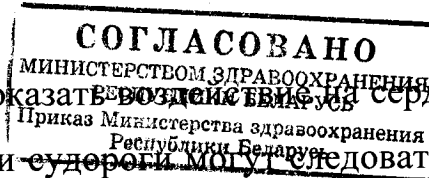
В общем, теофиллин метаболизируется быстро и гемодиализ не является оправданным. У больных с застойной сердечной недостаточностью или заболеваниями печени, гемодиализ может увеличить клиренс теофиллина в 2 раза.

Гемосорбцию следует рассматривать, если:

- кишечная непроходимость мешает введению нескольких доз активированного угля;
- плазменные концентрации теофиллина >80 мг/л (острые) или >60 мг/л (хронические). У пожилых людей гемосорбция должна быть рассмотрена при концентрации теофиллина >40 мг/л. Клинические признаки, а не концентрация теофиллина, являются лучшим руководством для лечения.

Побочное действие

Эуфиллин может вызвать раздражение желудочно-кишечного тракта,



стимуляцию центральной нервной системы и оказывать воздействие на сердечно-сосудистую систему. Гипотензия, аритмии и судороги могут следовать за внутривенными инъекциями, особенно, если инъекция делается слишком быстро. Также поступали сообщения о внезапной смерти. Тяжелая токсичность может развиваться без предшествующих симптомов предвестников (см. также «Передозировка»).

Иммунная система: аллергические реакции (см. также «Заболевания кожи и подкожной клетчатки»).

Нарушения метаболизма и питания: метаболические нарушения, такие как гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия.

Психические расстройства: тревога, бессонница. Более высокие дозы могут привести к маниакальному поведению и бреду.

Расстройства нервной системы: головная боль, спутанность сознания, беспокойство, гипервентиляция, головокружение и тремор. Более высокие дозы могут привести к судорогам.

Расстройства органа зрения: зрительные нарушения.

Сердечные расстройства: сердцебиение, тахикардия, нарушения сердечного ритма, артериальная гипотензия.

Желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, боль в животе, диарея, желудочно-пищеводный рефлюкс, желудочно-кишечные кровотечения.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки: сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, покраснение, зуд, крапивница, эксфолиативный дерматит.

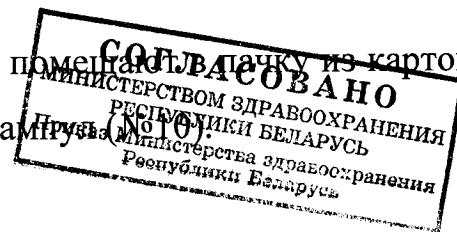
Общие нарушения: внутримышечные инъекции болезненны, боль длится несколько часов. Более высокие дозы могут привести к гипертермии и жажде.

Упаковка

5 мл в ампулы из стекла.

10 ампул вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона (№10).

10 ампул вместе с листком-вкладышем помещаются в картон с одним или двумя вкладышами для фиксации ампул.



Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Лекарственное средство не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 (177) 735612, 731156.