

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AFONILUM SR 125
AFONILUM SR 250

125 mg, 250 mg
kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

AFONILUM SR 125:

Každá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 125 mg teofylínu.

AFONILUM SR 250:

Každá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 250 mg teofylínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 125 mg kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,012 mg sodíka.

Každá 250 mg kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,012 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsula s predĺženým uvoľňovaním

Vzhľad

125 mg: nepriehľadná kapsula, veľkosť č. 1, s bielym telom a žltým viečkom

250 mg: nepriehľadná kapsula, veľkosť č. 1, s bielym telom a zeleným viečkom

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia a liečba náhlych stavov dušnosti vyvolaných bronchokonstrikciou u dospelých a detí s astmou alebo chronickou obštrukčnou chorobou pľúc.

Liekové formy teofylínu s predĺženým uvoľňovaním, ako je AFONILUM SR 125 a AFONILUM SR 250 nie sú určené na akútnu liečbu status asthmaticus (ťažký astmatický záchvat) alebo akútneho bronchospazmu (syndróm respiračnej tiesne v dôsledku bronchokonstrikcie).

Teofylín sa nemá používať ako liek prvej voľby pri liečbe astmy u detí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Všeobecná dávkovacia schéma

Dávky teofylínu sa majú nastaviť podľa individuálnej účinnosti a tolerability pacienta, ideálne po stanovení plazmatických koncentrácií teofylínu (odporúčaná cieľová koncentrácia: 8 až 20 µg/ml). Monitorovanie plazmatických koncentrácií teofylínu je indikované najmä v prípade nežiaducich účinkov alebo neadekvátnej odpovede.

Pri stanovení úvodnej dávky treba zobrať do úvahy akúkoľvek predchádzajúcu liečbu teofylínom alebo jeho zlúčeninami, pretože môže byť potrebné zníženie dávky.

Dávka sa má vypočítať na základe ideálnej telesnej hmotnosti, pretože teofylín sa nedistribuuje do tukového tkaniva.

Vylučovanie teofylínu je všeobecne spomalené u pacientov so srdcovým zlyhávaním, zlyhávaním obličiek, ťažkou hypoxémiou, s poruchou funkcie pečene, pneumóniou, vírusovou infekciou (hlavne chrípka), u starších pacientov a pri súbežnej liečbe niektorými inými liekmi (pozri časť 4.5 Interakcie). Preto je u týchto pacientov potrebné znížiť dávkovanie a pri zvyšovaní dávkovania sa musí postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Zaznamenalo sa aj spomalené vylučovanie teofylínu po očkovaní BCG vakcínou a vakcínami proti chrípke, a preto je potrebné v takýchto prípadoch zvážiť zníženie dávok.

Dospelí

Udržiavacia denná dávka teofylínu u dospelých je približne 11 až 13 mg/kg telesnej hmotnosti.

Fajčiari vyžadujú vzhľadom na zrýchlené vylučovanie teofylínu vyššiu dávku teofylínu, ako zodpovedá ich hmotnosti. Opatrnosť je potrebná v prípade nastavovania dávky u fajčiarov, ktorí sú vo fáze odvykania si od fajčenia. U týchto pacientov je nutné prispôbiť dávku stúpajúcim plazmatickým koncentráciám teofylínu.

Naopak, vylučovanie teofylínu je spomalené u pacientov starších ako 60 rokov.

Pediatrická populácia

Teofylín sa nemá používať u detí mladších ako 6 mesiacov (pozri časť 4.3).

Deti staršie ako 6 mesiacov vyžadujú vyššiu dávku teofylínu v pomere k telesnej hmotnosti ako dospelí nefajčiari, z dôvodu jeho zvýšeného vylučovania.

Pevné liekové formy teofylínu sa nesmú podávať deťom mladším ako 6 rokov. Pre deti mladšie ako 6 rokov sú k dispozícii iné, vhodnejšie liekové formy teofylínu.

Ak lekár nerozhodne inak, odporúča sa nasledovné dávkovanie podľa veku a telesnej hmotnosti pacienta:

Vek	Telesná hmotnosť v kg	Denná dávka teofylínu v mg/kg telesnej hmotnosti
Deti, 6 až 8 rokov	20 až 25	24 (AFONILUM SR 125: 1-2 kapsuly 2-krát denne)
Deti, 8 až 12 rokov	25 až 40	20 (AFONILUM SR 125: 2 kapsuly 2- až 3-krát denne alebo AFONILUM SR 250: 1 kapsula 2- až 3-krát denne)
Deti a dospievajúci vo veku 12 až 16 rokov	40 až 60	18 (AFONILUM SR 250: 1 kapsula 2- až 3-krát denne).
Dospelí a dospievajúci starší ako 16 rokov	60 až 70	11 až 13 (AFONILUM SR 250: 1 kapsula 2- až 3-krát denne)

Uvedená denná dávka sa musí obvykle znížiť, ak sa u pacienta prechádza z liekovej formy s okamžitým uvoľňovaním na liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním. V prípade výskytu nežiaducich účinkov (pozri časť 4.9 Predávkovanie) sa má ďalšia dávka vynechať alebo znížiť na polovicu v závislosti na závažnosti príznakov. Pokiaľ je možné, mali by sa pred akoukoľvek úpravou dávky stanoviť plazmatické koncentrácie teofylínu.

Uvedená denná dávka sa musí obvykle znížiť, ak sa u pacienta prechádza z liekovej formy s okamžitým uvoľňovaním na liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním.

Spôsob podávania

Jednotlivé denné dávky sa majú užívať v pravidelných intervaloch v priebehu 24 hodín. Pri dvoch denných dávkach sa užíva prvá dávka ráno a druhá večer. AFONILUM SR sa má užívať po jedle, kapsula sa má prehltnúť vcelku a zapiť dostatočným množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

Teofylín je kontraindikovaný u :

- pacientov s precitlivosťou na liečivo, xantíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pacientov s akútnym infarktom myokardu;
- pacientov s akútnou tachyarytmiou;
- detí mladších ako 6 mesiacov (pozri časť 4.2);
- detí súbežne užívajúcich adrenalín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teofylín sa má podávať s opatnosťou a len v prípade, keď je to absolútne nevyhnutné u pacientov s:

- ochorením srdca (napr. u pacientov so srdcovými arytmiami, závažnou hypertenziou)
- hypertyreózou;
- anamnézou epileptických záchvatov;
- gastrickým a/alebo duodenálnym vredom;
- porfýriou.

Teofylín sa má podávať s opatnosťou pacientom:

- s poruchou funkcie pečene alebo obličiek;
- s chronickým pľúcnym ochorením;
- so zlyhávaním srdca, nakoľko vylučovanie teofylínu je znížené a títo pacienti môžu vyžadovať zníženie dávky.

Fajčenie môže zvyšovať vylučovanie teofylínu a preto sa vyžadujú vyššie dávky teofylínu.

Xantíny môžu potencovať hypokaliémiu vyvolanú terapiou beta-2-agonistami, steroidmi, diuretikami a hypoxiou. Zvláštna opatnosť sa odporúča v prípade závažnej astmy. V takýchto prípadoch sa odporúča monitorovanie plazmatických koncentrácií sodíka.

V prípade akútnej astmy, ak pacient už užíva teofylín, odporúčaná dávka aminofylínu má byť polovičná.

V prípade, ak odporúčané dávky lieku nie sú dostatočne účinné alebo ak sa vyskytnú nežiaduce účinky, odporúča sa monitorovať hladiny teofylínu v sére.

Akútne febrilné ochorenia

Horúčka znižuje klírens teofylínu. Možno bude potrebné znížiť stanovenú dávku lieku, aby sa predišlo toxickým účinkom.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri užívaní teofylínu so xantínmi, beta-2-sympatomimetikami, kofeínom a podobnými látkami sa zaznamenali liekové interakcie.

Zrýchlenie metabolizmu teofylínu a/alebo zníženie biologickej dostupnosti a zníženie účinnosti môže nastať u fajčiarov, a ak sa podáva s pentobarbitalom, môže byť potrebné zvýšenie dávky teofylínu.

Liek	Typ interakcie
Alkohol	Veľká jednorazová dávka alkoholu (3 ml/kg whisky) zníži klírens teofylínu až na 24 h.
Alopurinol	Zníženie klírnsu teofylínu pri dávkach alopurinolu ≥ 600 mg/deň.
Aminoglutetimid	Zvýšenie klírnsu teofylínu indukciou aktivity mikrozomálneho enzýmu.
Barbituráty (najmä pentobarbital)	Kratší polčas a/alebo znížená biologická dostupnosť
Karbamazepín	Zvýšenie klírnsu teofylínu indukciou aktivity mikrozomálneho enzýmu.
Karbimazol	Karbimazol môže zvýšiť sérové hladiny teofylínu
Cimetidín, ranitidín	Cimetidín a ranitidín môžu zvýšiť sérové hladiny teofylínu.
Chinolóny (napr. ciprofloxacín, pefloxacín, kyselina pipemidová, enoxacín)	Chinolóny môžu zvýšiť sérové hladiny teofylínu.
Klaritromycín	Metabolit klaritromycínu znižuje klírens teofylínu inhibíciou cytochrómu P450 3A3.
Diazepam	Benzodiazepíny zvyšujú v CNS koncentrácie adozínu, ktorý má tlmivé účinky na CNS, kým teofylín blokuje adozínové receptory.
Digoxín	Digoxín môže zvýšiť sérové koncentrácie teofylínu.
Diltiazem a iné blokátory kalciových kanálov	Môžu znížiť klírens teofylínu a zvýšiť plazmatické koncentrácie teofylínu.
Disulfiram	Zníženie klírnsu teofylínu inhibíciou hydroxylácie a demetylácie.
Diuretiká	Zvýšenie diurézy.
Erytromycín	Metabolit erytromycínu znižuje klírens teofylínu inhibíciou cytochrómu P450 3A3.
Estrogén (perorálne kontraceptíva)	Perorálne kontraceptíva s estrogénom znižujú klírens teofylínu v závislosti od dávky; účinok progesterónu na klírens teofylínu nie je známy.
Flukonazol	Flukonazol môže zvýšiť sérové hladiny teofylínu.
Fluvoxamín	Fluvoxamín môže zvýšiť sérové hladiny teofylínu.
Furosemid	Furosemid môže zvýšiť sérové hladiny teofylínu.
Halotan	Halotan zvyšuje citlivosť myokardu ku katecholamínom, teofylín zvyšuje uvoľnenie endogénnych katecholamínov.
Imipenem	Môže znížiť klírens teofylínu a zvýšiť plazmatické koncentrácie teofylínu.
Protichrípkové vakcíny	Môžu znížiť klírens teofylínu a zvýšiť plazmatické koncentrácie teofylínu.
Izoniazid	Môže znížiť klírens teofylínu a zvýšiť plazmatické koncentrácie teofylínu.

Rekombinantný ľudský interferón alfa-A	Znižuje klírens teofylínu.
Izoproterenol (IV)	Zvyšuje klírens teofylínu.
Lítium	Teofylín zvyšuje renálny klírens lítia.
Makrolidy (josamycín, spiramycín)	Môžu znížiť klírens teofylínu a zvýšiť plazmatické koncentrácie teofylínu.
Metotrexát (MTX)	Znižuje klírens teofylínu.
Mexiletín	Zníženie klírnsu teofylínu inhibíciou hydroxylácie a demetylácie.
Moricizín	Zvyšuje klírens teofylínu.
Nizatidín	Nizatidín môže zvýšiť plazmatické koncentrácie teofylínu.
Norfoxacín	Norfloxacin môže zvýšiť plazmatické koncentrácie teofylínu.
Pentoxifylín	Znižuje klírens teofylínu.
Fenobarbital	Zvýšenie klírnsu teofylínu indukciou aktivity mikrozomálneho enzýmu.
Fenytoín	Fenytoín zvyšuje klírens teofylínu zvýšením aktivity mikrozomálneho enzýmu, teofylín znižuje absorpciu fenytoínu.
Primidón	Kratší polčas a/alebo nižšia biologická dostupnosť.
Propafenón	Znižuje klírens teofylínu a farmakologickú interakciu.
Propranolol	Môže zvýšiť sérové hladiny teofylínu a farmakologická interakcia.
Rifampicín	Zvyšuje klírens teofylínu zvýšením aktivity cytochrómu P450 1A2 a 3A3.
Ritonavir	Ritonavir môže znížiť plazmatické koncentrácie teofylínu.
Ľubovník bodkovaný	Súbežné užívanie teofylínu s ľubovníkom bodkovaným môže znížiť účinok teofylínu.
Sulfipyrazón	Zvyšuje klírens teofylínu zvýšením demetylácie a hydroxylácie; znižuje renálny klírens teofylínu.
Takrin	Môže zvýšiť sérové hladiny teofylínu, zvyšuje aj renálny klírens teofylínu.
Tiabendazol	Znižuje klírens teofylínu.
Tiklopidín	Znižuje klírens teofylínu.
Troleandomycín	Znižuje klírens teofylínu inhibíciou cytochrómu P450 3A3.
Verapamil	Zníženie klírnsu teofylínu inhibíciou hydroxylácie a demetylácie.
Viloxazín	Viloxazín môže zvýšiť plazmatické koncentrácie teofylínu.
Zileuton	Zvyšuje C_{max} a polčas teofylínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o vplyve na fertilitu u ľudí. Predklinické údaje odhalili nežiaduce účinky teofylínu na fertilitu samcov aj samíc.

Gravidita

Teofylín prechádza placentárnou bariérou. Bezpečnosť jeho použitia v gravidite sa nestanovila, pretože sa nevykonali adekvátne a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien.

Teofylín sa nemá používať v tehotenstve, najmä v prvom trimestri tehotenstva, pokiaľ to nie je striktné nevyhnutné. V druhom a treťom trimestri sa môže podávať len vtedy, ak potenciálny prínos výrazne preváži riziko liečby, pretože teofylín môže vyvolať u plodu sympatomimetické účinky.

Väzba teofylínu na plazmatické proteíny a jeho vylučovanie sa môžu v priebehu tehotenstva znižovať a preto môže byť potrebné zníženie dávky, aby sa predišlo nežiaducim účinkom. Liečba teofylínom ku koncu tehotenstva môže tmiť kontraktilitu maternice. U novorodencov, ktorí boli prenatálne vystavení teofylínu, je potrebné pozorne monitorovať príznaky teofylínom indukovaných účinkov.

Podávanie liekov s obsahom teofylínu počas gravidity sa má zväziť iba v prípade, že neexistuje bezpečná alternatívna liečba a prínos liečby prevažuje nad rizikami.

Dojčenie

Teofylín sa vylučuje do materského mlieka a u dojčeného dieťaťa môže dosiahnuť terapeutické plazmatické koncentrácie. Preto sa má u dojčiacich matiek použiť čo najmenšia dávka a dojčiť sa má bezprostredne pred užitím lieku. U novorodencov a dojčiat je potrebné pozorne monitorovať príznaky teofylínom indukovaných účinkov. Ak je potrebná u dojčiacej matky vyššia dávka teofylínu, musí sa dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj keď sa užíva podľa odporúčania, tento liek môže ovplyvniť individuálnu schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje a pracovať v záťažových podmienkach, hlavne pri súčasnej konzumácii alkoholu alebo pri podaní iných liekov, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť rozhodovanie a schopnosť viesť vozidlá.

4.8 Nežiaduce účinky

V súvislosti s liečbou teofylínom sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky:

<i>Poruchy imunitného systému</i> hypersenzitivita (vrátane anafylaktickej reakcie)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i> hyperglykémia, hyperurikémia, elektrolytová nerovnováha
<i>Psychické poruchy</i> agitácia, nepokoj, podráždenosť, nervozita
<i>Poruchy nervového systému</i> bolesť hlavy, insomnie, tras, kŕče
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i> palpitácie, arytmia, ventrikulárna arytmia, tachykardia (sínusová tachykardia, supraventrikulárna tachykardia, atriálna tachykardia) a atriálny flutter, komorové extrasystoly, atriálna fibrilácia
<i>Poruchy ciev</i> hypotenzia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> nauzea, podráždený žalúdok, vracanie, hnačka, gastrointestinálne poruchy vrátane gastrointestinálnej hemorágie, abdominálna bolesť, gastroezofageálny reflux
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i> akútne obličkové zlyhanie, diuréza
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i> zvýšenie kreatinínu v sére

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Ak plazmatické koncentrácie teofylínu neprekročia terapeutickú hladinu (do 20 µg/ml), známe nežiaduce účinky, v závislosti od individuálnej citlivosti, sú gastrointestinálne ťažkosti (nauzea, abdominálna bolesť, vracanie, hnačka), stimulácia CNS (nepokoj, bolesť hlavy, nespavosť) a kardiálne poruchy (napr. arytmia).

Ďalšie príznaky predávkovania teofylínom zahŕňajú kŕče, náhly pokles krvného tlaku, ventrikulárnu arytmiu a závažné gastrointestinálne poruchy (vrátane gastrointestinálneho krvácania), rhabdomyolýzu. Hypokaliémia v dôsledku presunu sodíka z plazmy do intracelulárneho priestoru je častá, môže sa vyvinúť náhle a môže byť závažná.

Môže sa tiež objaviť hyperglykémia, hypomagneziémia a metabolická acidóza.

Toxicita teofylínu je najpravdepodobnejšia pri plazmatickej koncentrácii vyššej ako 20 µg/ml (110 µmol/l) a stáva sa závažnejšou pri vyšších koncentráciách.

Liečba predávkovania

Prerušit' podávanie lieku a stanovit' plazmatické koncentrácie teofylínu.

Pri veľmi vážnom predávkovaní, kde zlyhali všetky liečebné opatrenia alebo ak sú plazmatické koncentrácie teofylínu veľmi vysoké, sa môže dosiahnuť rýchla a úplná detoxikácia hemoperfúziou alebo hemodialýzou.

Vzhľadom na vysokú morbiditu a mortalitu spojenú s kŕčmi vyvolanými teofylínom má byť liečba rýchla a agresívna.

Perorálne podané aktívne uhlie (0,5 g/kg až 20 g a zopakovať aspoň raz 1 až 2 hodiny po prvej dávke) je mimoriadne účinné pri blokovaní absorpcie teofylínu gastrointestinálnym traktom, dokonca aj keď sa podá niekoľko hodín po užití lieku. Na vyvolanie stolice sa môže použiť jednorazová dávka sorbitolu, čo umožní odstránenie teofylínu viazaného na aktívne uhlie z gastrointestinálneho traktu. Hoci emetiká vyvolajú vracanie, neznižujú absorpciu teofylínu, ak sa nepodajú v priebehu 5 minút po užití lieku a dokonca aj vtedy sú menej účinné ako perorálne podané aktívne uhlie.

Elektrokardiografické monitorovanie sa má začať hneď pri zistení predávkovania a pokračovať dovtedy, kým sa sérové koncentrácie teofylínu nevrátia na netoxickú koncentráciu. Pri zistení predávkovania sa majú stanoviť sérové elektrolyty a glukóza a potom v primeraných intervaloch podľa klinickej situácie. Monitorovanie a liečba majú pokračovať, kým sérová koncentrácia teofylínu neklesne pod 20 µg/ml.

Špecifické odporúčania:

Sérová koncentrácia 20 až 30 µg/ml

1. Podat' perorálne jednorazovú dávku aktívneho uhlia.
2. Monitorovat' pacienta a stanovit' sérovú koncentráciu teofylínu v 2- až 4-hodinových intervaloch, aby sa overilo, že sa koncentrácia nezvyšuje.

Sérová koncentrácia 30 až 100 µg/ml

1. Podat' opakované perorálne dávky aktívneho uhlia a urobiť opatrenia na kontrolu vracania.
2. Monitorovat' pacienta a sledovat' sérové koncentrácie teofylínu každé 2 až 4 hodiny na zistenie účinnosti liečby a usmernenie ďalších liečebných postupov.
3. Ak nie je možné adekvátne kontrolovať vracanie, záchvaty alebo srdcové arytmie, začať mimotelové odstránenie teofylínu.

Sérová koncentrácia viac ako 100 µg/ml

1. Zvážiť profylaktickú protikŕčovú liečbu.
2. Podat' viacnásobné perorálne dávky aktívneho uhlia a urobiť opatrenia na kontrolu vracania.
3. Zvážiť mimotelové odstránenie teofylínu, aj ak pacient nemá záchvat.
4. Monitorovať pacienta a sledovať sérové koncentrácie teofylínu každé dve až štyri hodiny na zistenie účinnosti liečby a usmernenie ďalších liečebných postupov.

Mimotelové odstránenie

Zvyšovanie klirensu teofylínu mimotelovými metódami môže rýchle znížiť jeho sérové koncentrácie. Hemoperfúzia cez aktívne uhlie je najúčinnějšía metóda mimotelového odstránenia, zvyšuje klirens teofylínu až šesťnásobne, ale môžu sa vyskytnúť vážne komplikácie, vrátane hypotenzie, hypokalcémie, zníženia počtu cirkulujúcich trombocytov a hemoragickej diatézy. Hemodialýza je účinná približne tak ako viacnásobné dávky perorálne podaného aktívneho uhlia a má nižšie riziko vážnych komplikácií ako hemoperfúzia cez aktívne uhlie. Po prerušení hemoperfúzie cez aktívne uhlie alebo hemodialýzy sa môžu sérové koncentrácie teofylínu zvýšiť o 5 až 10 µg/ml redistribúciou teofylínu z tkanivového kompartmentu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatická, xantíny; ATC kód: R03DA04

Teofylín patrí do skupiny metylxantínov (derivátov purínu). Jeho široké spektrum farmakologických účinkov zahŕňa:

Účinky na respiračný systém:

- uvoľnenie hladkého svalstva bronchov a pľúcnych ciev;
- zlepšenie mukociliárneho čistenia;
- inhibícia uvoľňovania mediátorov z mastocytov a iných zápalových buniek;
- zníženie závažnosti bronchokonstrikcie;
- zníženie závažnosti akútnych a neskorých astmatických reakcií;
- zvýšenie kontraktility bránice.

Extrapulmonálne účinky:

- zmiernenie dyspnoe;
- dilatácia ciev;
- uvoľnenie hladkého svalstva (napr. žlčníka a gastrointestinálneho traktu);
- inhibícia kontraktility maternice;
- pozitívne inotropný a chronotropný účinok na srdce;
- stimulácia kostrového svalstva;
- zvýšená diuréza;
- stimulácia exokrinných a endokrinných žliaz (napr. zvýšenie sekrécie kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku, zvýšenie uvoľňovania katecholamínov z nadobličiek).

Mechanizmus účinku teofylínu nie je doposiaľ celkom objasnený. Inhibícia fosfodiesterázy a následné zvýšenie intracelulárneho cAMP je zreteľné len pri koncentráciách, ktoré významne prevyšujú terapeutické dávky. Ďalšie diskutované mechanizmy sú antagonizmus adenosínových receptorov, antagonizmus prostaglandínov a účinok na translokáciu intracelulárneho kalcia. Avšak aj tieto účinky sa pozorovali len pri vysokých dávkach teofylínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Teofylín sa po perorálnom podaní úplne absorbuje. Potrava môže ovplyvniť absorpciu (zrýchlenie alebo spomalenie, "dose dumping") aj relatívnu biologickú dostupnosť liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním.

Princíp farmaceutického uvoľňovania je rovnaký pre všetky sily lieku (125 mg, 250 mg) s predĺženým uvoľňovaním. Preto *in vitro* uvoľňovanie je nezávislé na dávke.

Bronchodilatačný účinok teofylínu koreluje s plazmatickou koncentráciou. Optimálny terapeutický účinok s minimálnymi nežiaducimi účinkami sa dosiahne pri plazmatickej koncentrácii 8 až 20 µg/ml. V rozsahu terapeutických koncentrácií sa asi 60 % teofylínu viaže na plazmatické bielkoviny (u novorodencov a dospelých pacientov s cirhózou pečene asi 40 %). Liečivo sa distribuuje krvným obehom do všetkých častí organizmu okrem tukového tkaniva.

Teofylín sa eliminuje biotransformáciou v pečeni a exkréciou obličkami. U dospelých sa vylúči asi 7 až 13 % teofylínu v nezmenenom stave do moču. V pediatrickej populácii sa teofylín vylučuje hlavne obličkami. U novorodencov sa vylúči asi 50 % teofylínu v nezmenenom stave a ďalšia značná časť sa vylúči vo forme kofeínu.

Účinné plazmatické koncentrácie: 5-12 µg/ml (20 µg/ml sa nesmie prekročiť).

Hlavnými metabolitmi sú kyselina 1,3-dimetylmočová (približne 40 %), 3-metylxantín (približne 36 %) a kyselina 1-metylmočová (približne 17 %). Z týchto metabolitov je farmakologicky účinný 3-metylxantín, ale menej ako teofylín.

Metabolizmus teofylínu pri prvom prechode pečeňou je veľmi individuálny, takže vylučovanie, plazmatické koncentrácie a polčasy vylučovania sú u jednotlivých pacientov veľmi rozdielne.

Najdôležitejšie faktory, ovplyvňujúce vylučovanie teofylínu sú:

- vek;
- telesná hmotnosť;
- diéta;
- fajčiarske návyky (metabolizmus teofylínu je oveľa rýchlejší u fajčiarov);
- užívanie určitých liekov (pozri časť 4.5 Liekové interakcie);
- ochorenia a/alebo funkčné poruchy srdca, pľúc alebo pečene;
- vírusové infekcie.

Porucha funkcie obličiek môže viesť k akumulácii metabolitov teofylínu, z ktorých niektoré sú farmakologicky účinné. Vylučovanie sa znižuje aj pri zvýšenej telesnej námahe a závažnej hypertyreóze, pri ťažkej psoriáze sa zvyšuje. Rýchlosť vylučovania závisí od koncentrácie, avšak pri koncentráciách nad hornou hranicou terapeutického rozpätia dôjde k saturácii a aj malé zvýšenie dávky môže disproporcionálne zvýšiť koncentrácie teofylínu.

Plazmatický polčas teofylínu je tiež veľmi variabilný. U inak zdravých dospelých nefajčiarov s astmou je 7 až 9 hodín, u fajčiarov 4 až 5 hodín, u detí 3 až 5 hodín, u predčasne narodených detí a pacientov s ochorením pľúc, zlyhaním srdca alebo s ochorením pečene môže byť 24 hodín a viac.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Teofylín je embryotoxický a teratogénny a ovplyvňuje fertilitu zvieracích samcov a samíc v závislosti od podanej dávky.

U králikov sa teratogénny účinok prejavil pri dávke zodpovedajúcej 5-násobku terapeutickej plazmatickej koncentrácie u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

AFONILUM SR 125:

etylcelulóza,
zrážaný oxid kremičitý,
laurysíran sodný,
mastenec,
želatína,
chinolínová žltá E 104,
oxid titaničitý E 171.

AFONILUM SR 250:

etylcelulóza,
zrážaný oxid kremičitý,
laurysíran sodný,
mastenec,
želatína,
chinolínová žltá E 104,
indigokarmín E 132,
oxid titaničitý E 171.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v suchu pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al alebo PP/Al blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa

Veľkosť balenia:

AFONILUM SR 125: 20; 50 a 100 kapsúl s predĺženým uvoľňovaním

AFONILUM SR 250: 20; 50 a 100 kapsúl s predĺženým uvoľňovaním

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/04799-TR
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č. 2022/04800-TR

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

AFONILUM SR 125: 14/0595/94-S
AFONILUM SR 250: 14/0351/18-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. augusta 1994
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022