

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

OXANTIL
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivá: etofylín 160 mg, monohydrát teofylínu 40 mg v 2 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Popis lieku: číry, bezfarebný roztok, bez mechanických cudzorodých častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Poruchy prekrvenia mozgu (mozgová malácia, trombóza i embólia, ateroskleróza mozgových ciev), chronická ischemická choroba srdca, obštrukčná bronchopulmonálna choroba, obštrukčný pľúcny emfyzém, chronická astmoidná a obštrukčná bronchitída, sukcesívna pľúcna emfyzácia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Injekcia sa podáva do svalu alebo veľmi pomaly do žily. Možné je podať aj 2 až 3 ampulky vnútrožilovou infúziou v 5% roztoku glukózy alebo izotonickom roztoku chloridu sodného. Denná dávka nemá presiahnuť 6 ampúl (960 mg etofylínu a 240 mg teofylínu).

Spôsob podávania

Liek je určený na intramuskulárnu, pomalú intravenóznú a i.v. infúznú aplikáciu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Nepoužívajte pri:

- intoxikácii derivátmi teofylínu,
- precitlivenosti na metylxantínové deriváty,
- akútnom infarkte myokardu,
- tachydysrytmii,
- ťažkej insuficiencii pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri intravenózne aplikácii je potrebné injekciu podávať pomaly. Ak aplikácia trvá kratšie ako 2 minúty, môže vyvolať nepríjemný pocit tepla. Subkutánna aplikácia vyvoláva tlakovú bolesť v mieste vpichu, ktorá trvá asi pol hodiny, preto tento spôsob aplikácie je menej vhodný.

4.5 Liekové a iné interakcie

Väčšina interakcií sú interakcie teofylínu. Cimetidín zvyšuje plazmatické hladiny etofylínu a teofylínu. Fajčenie, barbituráty, fenylobutazón a hydantoínové antiepileptiká zvyšujú plazmatický klírens teofylínu, naopak alopurinol ho znižuje. So znížením klírnsu teofylínu je nutné počítať pri podávaní makrolidových antibiotík (erytromycín, oleandomycín). Perorálne kontraceptíva, diuretiká, kortikosteroidy, chinolóny a imunosupresíva potencujú účinky teofylínu. Po propranolole sa môžu sérové hladiny teofylínu až zdvojnásobiť, pretože dochádza k zníženiu N-demetylácie teofylínu väzbou na cytochróm P450. V kombinácii teofylínu s efedrínom môže dôjsť k zvýšenému výskytu nauzey, nespavosti a nervozity. Zvýšenie nebezpečenstva výskytu ventrikulárnych arytmií po halotane v interakcii s teofylínom je spôsobené zvýšenou citlivosťou ku endogénnym katecholamínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K podávaniu teofylínových preparátov v tehotenstve treba pristupovať s ohľadom na hmotnostný prírastok. Klírens teofylínu u tehotných žien nie je zmenený, avšak distribučný objem a polčas eliminácie je zvýšený. V treťom trimestri bolo pozorované zníženie klírnsu o 20 až 53 %. Teofylín síce prestupuje placentárnou membránou, údaje o teratogenite však neboli publikované. Plazmatické koncentrácie u novorodencov môžu byť podobné plazmatickým koncentráciám u matiek. U novorodencov matiek, ktoré brali teofylín sa pozorovala prechodná tachykardia, predráždenosť a dávenie. Tieto účinky sa objavia najmä vtedy, keď plazmatické hladiny u matky dosahujú hornú terapeutickú koncentráciu.

Dojčenie

Údaje o etofylíne v materskom mlieku sa v dostupnej literatúre nenachádzajú. Menej ako 1 % koncentrácie teofylínu v krvi matky sa eliminuje materským mliekom. Pomer koncentrácie teofylínu v mlieku ku koncentrácii v sére je 0,67.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinné zložky nemajú priamy negatívny vplyv pri terapeutických dávkach na pozornosť vodičov a osôb pri obsluhu strojov. Avšak vzhľadom na možnosť výskytu nižšie popísaných nežiaducich účinkov, o zapojení sa do cestnej premávky rozhodne lekár podľa aktuálneho stavu pacienta.

4.8 Nežiaduce účinky

Etofylín je popisovaný ako veľmi dobre znášaný derivát teofylínu. U niektorých vegetatívne labilných osôb sa môžu po aplikácii etofylínu vyskytnúť vazomotorické poruchy, ako závrat, skotómy, kruhy pred očami a pod. Boli popísané bolesti hlavy, kolaps so zimnicou, zhoršenie tinnitu. Vyskytol sa prípad zvýraznenia exantémového ochorenia.

Z nežiaducich účinkov teofylínu treba spomenúť nauzeu, búšenie srdca, stimuláciu CNS, ktorá zahŕňa iritabilitu, nespavosť a tremor. Ťažšie nežiaduce účinky sú svalové kŕče a srdcové arytmie (sínusová tachykardia, predsieňové a komorové extrasystoly). Kŕče sa so zvýšenou frekvenciou vyskytujú vtedy, keď plazmatické hladiny teofylínu presiahnu viac ako 40 µg/ml. Nebezpečenstvo spočíva v tom, že sa objavujú bez varovných signálov. Keďže po aplikácii bežných dávok sa takéto vysoké plazmatické hladiny nevyskytujú, prejavy teofylínových nežiaducich účinkov pravdepodobne neprichádzajú pri správnom terapeutickom režime do úvahy.

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

V toxikologickej štúdií na myšiach, ktorým bol aplikovaný preparát obsahujúci 22 mg teofylínu a 88 mg etofylínu sa zistili hodnoty LD₅₀ (mg/kg) po i.p. podaní 469,9, po i.m. podaní 465,2 a po p.o. podaní 1207,0. Akútna toxicita etofylínu je menšia ako teofylínu. Pri plazmatických koncentráciách 50-100 µg/ml teofylínu a 100-300 µg/ml etofylínu udržiavaných počas 2 hodín infúziou sa nezistili zjavné toxické účinky kombinácie týchto látok. Hodnoty LD₅₀ etofylínu zistené v semichronickom 4-týždňovom toxikologickom pokuse na myšiach boli po i.p. podaní 404 mg/kg a po p.o. podaní 600 mg/kg.

V prípade predávkovania sa môžu objaviť toxické príznaky, charakteristické pre intoxikáciu teofylínom a ostatnými metylxantínovými derivátmi. Prejavom teofylínovej toxicity v gastrointestinálnom trakte je vomitus perzistentnej povahy. U detí býva sprevádzaný hematémézou. Prejavy gastrointestinálnej toxicity sú pravdepodobnejšie vyvolané centrálnymi účinkami teofylínu ako jeho priamym účinkom na žalúdok. Stimulačný účinok metylxantínov na CNS sa prejavuje na rôznych úrovniach: medulárnej - zvýšená respiračná frekvencia a citlivosť na CO₂ nauzea a dávenie, bradykardia. Stimuláciou mozgovej kôry dochádza k nepokoju, agitácii, tremoru, zvýšenej vzrušivosti, bolestiam hlavy, krčom, ťažkostiam v koncentrácii a k poruchám v správaní. Na úrovni hypotalamu vedie stimulačný účinok metylxantínov k hypertermii.

Z kardiovaskulárnych prejavov toxicity sa vyskytuje často sínusová tachykardia. Pri prejavoch teofylínovej intoxikácie je často prítomná hyperglykémia. Pri otravách teofylínom dochádza k hypokaliémii, ktorá sa manifestuje svalovou slabosťou, paralytickým ileom a polyúreou.

Liečba

Pri vysokej plazmatickej koncentrácii teofylínu a etofylínu alebo pri krčoch, hypotenzii alebo arytmiách je potrebné použiť niektorú eliminačnú metódu. Účinná je hemodialýza, peritoneálna dialýza je neúčinná. Ďalšia liečba je symptomatická: upravuje sa hypokaliémia, pri krčoch sa podáva diazepam alebo fenobarbital, pri hypotenzii je potrebné doplniť tekutiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Periférne vazodilatanciá, deriváty purínu
ATC kód: C04AD

Mechanizmus účinku

Etofylín bol vyvinutý v rámci hľadania rozpustných derivátov teofylínu a preto sú jeho farmakologické účinky blízke účinku teofylínu a iným xantínovým derivátom. Etofylín vyvoláva relaxáciu rôznych druhov hladkých svalov, ako napr. svalstva ciev, žlčníka, semenných váčkov i matrice. V experimentoch na zvieratách etofylín spôsoboval mierny pokles krvného tlaku, spojený so zvýšením minútového objemu srdca a znížením periférneho odporu, po ktorom nastupuje sekundárny vzostup periférneho odporu. Tento dvojfázový účinok je však menej výrazný ako to možno pozorovať po teofylíne. Zvýšenie koronárneho prietoku, pozorované v experimente a v klinických skúškach je spôsobené jednak priamym vazodilatačným účinkom etofylínu na cievy, ako aj nepriamo zvýšením perfúzneho objemu. Priamym vazodilatačným účinkom etofylínu na pulmonálne cievy dochádza k zvýšeniu prietoku z pľúc a k zvýšeniu performance ľavej komory srdca. Nízke dávky etofylínu zvyšujú minútový objem srdca zvýšením vývrhového objemu srdca. Pozitívne inotropný účinok etofylínu sa prejavil aj v pokusoch na izolovanom srdci. V cerebrálnom riečisku však pravdepodobne jeho liečebný účinok nespočíva vo vazodilatacii, ale skôr v redistribúcii mozgovej cirkulácie zo zdravých oblastí na miesta postihnuté ischémiou. Tu sa môže uplatniť jeho blokujúci vplyv na adenosínové receptory, čo bolo zistené u iných metylxantínov, napr. teofylínu. Protiedémový účinok súvisí pravdepodobne tiež s blokádou adenosínových receptorov. Stimulačné účinky etofylínu na dýchacie centrum, spojené so zvýšením dychového objemu, sa tiež zúčastňujú na mechanizme jeho účinku v liečbe mozgových cirkulačných porúch. Bronchospazmolytické účinky etofylínu sa prejavili v pokusoch na morčatách, kde pôsobil inhibične na bronchokonstrikciu vyvolanú viacerými mediátormi. V porovnaní s teofylínom je bronchospazmolytické pôsobenie etofylínu menej výrazné. Z ďalších farmakologických účinkov etofylínu treba spomenúť jeho diuretické účinky, ktoré sú intenzívnejšie ako diuretické účinky teofylínu v rovnakých koncentráciách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia a eliminácia

Farmakokinetická štúdia u ľudí, ktorým bol podaný teofylín v kombinácii s etofylínom i.v. (340 mg etofylínu + 100 mg teofylínu) a p.o. vo forme obalených tabliet, (680 mg etofylínu + 200 mg teofylínu) a vo forme kvapiek v rovnakej dávke ukázala, že maximálne sérové koncentrácie boli dosiahnuté u teofylínu a etofylínu približne v rovnakom čase. Polčas plazmatickej eliminácie bol 5,0 - 7,2 h pre teofylín a 5,5 - 6,9 h pre etofylín.

Tabuľka farmakokinetických konštánt po intravenózne aplikácii etofylínu a teofylínu v kombinácii.

Parameter	etofylín		teofylín	
	x	s	x	s
r	0,99	0,004	0,98	0,03
RV (%)	2,7	1,03	4,80	6,0
t ₁ (h)	5,45	0,93	5,04	1,13
V _{cc} (l)	32,90	8,3	28,20	5,4
CL _{tot} (l/h)	5,0	1,2	4,07	1,5
AUC µg.h/ml	72,4	18,3	26,80	9,4
T _{cc} (h)	7,8	1,2	7,30	1,6

r - korelačný koeficient jednodielneho modelu,
 RV - zvyškový variant, t₁ - biologický polčas eliminácie,
 V_{cc} - centrálny distribučný objem, CL_{tot} - celkový klírens,
 AUC - plocha pod krivkou,
 T_{cc} - centrálny tranzitný čas.

Teofylín a etofylín sa viažu na dve rôzne väzbové miesta ľudského plazmatického albumínu. Pri posudzovaní farmakokinetiky teofylínu a jeho derivátov je treba brať do úvahy veľkú interindividuálnu variabilitu, pretože degradácia teofylínu v pečeni nie je konštantná. Plazmatický klírens je rozdielny najmä medzi dospelými a deťmi. Najnižší je u nedonosených detí, postupne sa zvyšuje až do 6 - 17 rokov, kedy sa jeho hodnoty ustália. V dospelosti sa rozdiely veku neuplatňujú.

Hodnoty sú však ovplyvnené napr. fajčením, kedy je metabolizmus teofylínu zrýchlený, čo sa vysvetľuje stimuláciou pečenejých enzýmov polycyklickými kyselinami obsiahnutými v tabaku. Plazmatický klírens je ovplyvnený rôznymi liekmi, napr. klonidínom a makrolidovými antibiotikami, ktoré ho znižujú. Zmeny v klírens teofylínu nastávajú vplyvom rôznych chorobných stavov, napr. u chorôb srdca, pečene a pri infekciách, kedy sa popisuje zníženie klírnsu. Naopak, u pacientov s cystickou fibrózou bolo popísané značné zvýšenie klírnsu teofylínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Embryotoxické, cytotoxické, teratogénne a karcinogénne účinky lieku nie sú známe.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etyléndiamín
 voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z bezfarebného skla s etiketou, výlisok z PVC, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia:

5 sklenených ampuliek po 2 ml

10 sklenených ampuliek po 2 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bez zvláštnych iných upozornení.

Liek je viazaný na lekársky predpis.

Roztok použite bezprostredne po otvorení obalu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0769/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14.12.1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23.08.2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

September 2021