

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

SYNTOPHYLLIN

24 mg/ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ampulka (10 ml) obsahuje 240 mg aminofylínu (aminofylín je molekulový komplex teofylínu 205,7 mg a etyléndiamínu 34,3 mg), čo zodpovedá 24 mg aminofylínu (t. j. molekulovému komplexu teofylínu 20,57 mg a etyléndiamínu 3,43 mg) v 1 ml injekčného roztoku

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Popis lieku: číry, bezfarebný až svetložlt zafarbený roztok, prakticky bez častíc.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Asthma bronchiale, chronická obštrukčná bronchitída, obštrukčný emfyzém pľúc, respiračná insuficiencia s hypoventiláciou, idiopatická apnoe novorodencov.

Liek je určený na liečbu dospelých a detí.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí

Začiatková dávka u dospelých je 10 ml (240 mg) injekčného roztoku pomaly intravenózne počas 5 minút alebo 5 mg/kg hmotnosti v 100 až 250 ml infúzii izotonického roztoku chloridu sodného, trvajúcej 30 až 60 minút. Na udržanie terapeutickú koncentráciu teofylínu je možné pokračovať v podávaní udržiavacej dávky v infúzii podľa tabuľky:

dospelí fajčiari:	0,7 mg/kg/h
dospelí nefajčiari 16 až 50 rokov:	0,4 mg/kg/h
pacienti vyššieho veku s dysfunkciou pečene, cor pulmonale, so srdcovým zlyhaním:	0,2 mg/kg/h

Maximálna jednotlivá dávka je 500 mg, maximálna denná dávka je 1 500 mg.

##### *Pediatrická populácia*

Stimulácia dýchania pri novorodeneckej apnoe:

Intravenózna úvodná dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti počas 20 minút, udržiavacia infúzia 1 - 1,5 mg/kg/h.

Úvodná intravenózna dávka je 6 mg/kg telesnej hmotnosti počas 20 minút, udržiavacia dávka u detí vo veku 6 až 52 týždňov sa vypočíta podľa vzorca:

$$\text{dávka (mg/kg/h)} = (0,008 \times \text{vek v týždňoch}) + 0,21$$

Pre vyššie vekové kategórie udržiavacie dávky uvádza tabuľka:

deti od 1 roka do 9 rokov:	0,8 mg/kg/h
deti od 9 do 12 rokov:	0,7 mg/kg/h
dospievajúci (fajčiari) 12 až 16 rokov:	0,7 mg/kg/h
dospievajúci (nefajčiari) 12 až 16 rokov:	0,5 mg/kg/h

Udržiavaciu dávku rozdeľujeme najčastejšie do 4 dávok v priebehu 24 hodín, alebo ju podávame v kontinuálnej infúzii.

#### Spôsob podávania

Liek je určený na pomalú intravenóznou a intravenóznou infúznou aplikáciu.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Nepoužívajte pri:

- tyreotoxikóze,
- ťažkej insuficiencii pečene,
- tachydysrytmii,
- akútnom infarkte myokardu,
- epilepsii.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

**Pri súčasnom perorálnom užívaní liekov s obsahom teofylínu je potrebné dávku znížiť o množstvo, ktoré už bolo podané inou aplikačnou cestou, z dôvodu úzkeho terapeutického spektra teofylínu.**

SYNTOPHYLLIN sa nepodáva intramuskulárne.

Pri astmatickom záchvate je použitie SYNTOPHYLLINU ďalším stupňom komplexnej liečby, ktorá zahŕňa aplikáciu kyslíka, inhalačne krátko pôsobiace betamimetiká, kortikosteroidy, subkutánne podanie betamimetika. Pri nedostatočnom účinku úvodnej dávky SYNTOPHYLLINU sa podáva betamimetikum v infúzii. V prípade, že pacient užíval xantínové deriváty, musí byť dávka určená na základe zistených koncentrácií teofylínu v plazme. Individualizácia dávky je nutná z dôvodu ovplyvnenia farmakokinetiky teofylínu rôznymi faktormi (vek, hmotnosť, diéta, fajčenie, funkcia pečene, liekové interakcie). Pri výpočte dávky sa používa prepočet na ideálnu telesnú hmotnosť (lean body mass). Pri prechode na orálne liekové formy je možné podať liek s predĺženým uvoľňovaním po skončení infúzie. Pri rýchlo účinkujúcom lieku je potrebný 4 až 6 hodinový interval medzi skončením infúzie a podaním lieku.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Aminofylín podaný s prokaínom, hypotenzívami a vazodilatačnými liekmi prehlbuje pokles krvného tlaku. Súčasne podané betaadrenomimetiká, inhalačné anestetiká, glukokortikoidy môžu zvyšovať výskyt nežiaducich účinkov. Barbituráty, fenylbutazón, karbamazepín, fenytoín, primidón, nifedipín, rifampicín znižujú koncentráciu voľného teofylínu v plazme. Koncentráciu v plazme zvyšujú cimetidín, ranitidín, erytromycín, troleandomycín, klindamycín, linkomycín, chinolóny, perorálne kontraceptíva, anabolické steroidy, disulfiram, kofeín, azatioprim, cyklofosfamid, diltiazem, verapamil, izoniazid, mexiletín, metyldopa, metotrexát a betablokátory.

Vzostup koncentrácie teofylínu bol popísaný po začatí liečby aciklovirom. Aminofylín podaný spolu s flumanezilom predlžujú eliminačný polčas midazolamu. Opakované podávanie lanzoprazolu znižovalo hladiny teofylínu indukciou mikrozomálnych enzýmov. Fluexetín inhibuje metabolizmus teofylínu inhibíciou CYP1A2. Súčasné podávanie klinofloxacinu zvyšuje koncentrácie teofylínu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Pri použití SYNTOPHYLLINU v tehotenstve a počas dojčenia sa musí zvažovať potenciálny prínos liečby pre matku a možné riziko pre plod. Teofylín prechádza cez placentu a pri plode dosahuje terapeutické hladiny. U novorodencov matiek, ktoré brali teofylín, sa pozorovala prechodná tachykardia, dráždivosť a dávenie. Tieto účinky sa objavujú s väčšou pravdepodobnosťou vtedy, keď plazmatické hladiny u matky dosahujú hornú terapeutickú hranicu.

V tehotenstve sa mení farmakokinetika teofylínu. V treťom trimestri bolo pozorované zníženie klírensu teofylínu, v niektorých prípadoch o 20 - 53 %. Boli pozorované prípady toxicity, vyžadujúce zníženie dávok. Pre mierne tokolytické účinky teofylín môže oddialiť pôrod.

### Dojčenie

Teofylín preniká do materského mlieka.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré nežiaduce účinky, vyskytujúce sa pri liečbe xantínovými liekmi môžu znižovať schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov úzko súvisí so správnou indikáciou liečby, rešpektovaním kontraindikácií, so správnym dávkovaním a správnou rýchlosťou podania. Pre úzku terapeutickú šírku teofylínu sa u časti pacientov môžu vyskytnúť prejavy predávkovania už pri terapeutických plazmatických koncentráciách.

Teofylín môže vyvolať nauzeu, dávenie, bolesť v epigastriu, hnačku a krvácanie do gastrointestinálneho systému. Zvyšuje tiež sekréciu žalúdočnej šťavy a znižuje tonus dolného ezofageálneho sfinkteru, čo môže viesť ku gastroezofageálnemu refluxu.

Teofylín môže vyvolať sínusovú tachykardiu alebo supraventrikulárne alebo komorové extrasystoly pri terapeutických plazmatických koncentráciách. Môžu sa vyskytnúť tiež polytópne predsieňové extrasystoly.

Po rýchlej intravenózne injekcii sa môže vyskytnúť hypotenzia. Boli pozorované aj úmrtia, pravdepodobne spôsobené kardiovaskulárnou toxicitou teofylínu.

Teofylín stimuluje centrálny nervový systém v dôsledku čoho vzniká nespavosť, zvýšená dráždivosť, bolesť hlavy alebo tremor. Pri vyšších plazmatických koncentráciách môžu vzniknúť epileptické záchvaty.

Nežiaduce reakcie na koži sú charakterizované najčastejšie exantémami rôzneho typu, pruritom, erythrodermiou a exfoliatívnou dermatitídou. Väčšinou sú ľahkého stupňa. Často ide o hypersenzitívitu na etyléndiamín, ktorú je možno potvrdiť kožnými testami. V týchto prípadoch sa odporúča používať miesto aminofylínových prípravkov teofylínové.

### 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

### Príznaky:

Teofylín má úzky terapeutický index. Príznaky predávkovania sa pozorujú pri plazmatických koncentráciách nad 20 mg/l, ale môžu sa objaviť už pri terapeutických plazmatických hladinách 10 - 15 mg/l. Letálne koncentrácie sú nad 50 mg/l. Pri chronickej intoxikácii sa klinické príznaky otravy objavujú pri nižších plazmatických hladinách než pri akútnej otrave. Ľudia od 60 rokov a deti v prvých rokoch života sú viacej citliví na intoxikáciu.

Klinicky sa otrava prejavuje gastrointestinálnymi príznakmi (nauzea, dávenie a hnačka), kardiovaskulárnymi príznakmi (tachykardia, supraventrikulárne a ventrikulárne arytmie, hypotenzia) a príznakmi z dráždenia centrálného nervového systému (dávenie, hyperventilácia, agitácia, tremor, svalové kŕče). Prítomné môžu byť metabolické poruchy: hypokaliémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, hypokalcémia, metabolická acidóza alebo respiračná alkalóza. V ojedinelých prípadoch môže byť intoxikácia komplikovaná psychózou, demenciou, akútnou pankreatitídou, rabdomyolýzou alebo akútnym renálnym zlyhaním.

Liečba:

Pri vysokej plazmatickej koncentrácii teofylínu alebo pri vzniku kŕčov, hypotenzie alebo srdcových arytmií je potrebné použiť niektorú eliminačnú metódu. Najúčinnějšía eliminácia sa dosahuje pri hemoperfúzii cez aktívne uhlie alebo živicu. Účinná je aj hemodialýza, peritoneálna dialýza je neúčinná. Ostatná liečba je symptomatická: upravuje sa hypokaliémia, pri kŕčoch sa podáva diazepam alebo fenobarbital, pri hypotenzii je nutné doplniť objem cirkulujúcej tekutiny, pri supraventrikulárnej tachykardii je možné použiť verapamil, pri komorovej tachykardii je možné použiť beta-blokátor alebo prokainamid.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatiká, xantíny.  
ATC kód: R03DA05

#### Mechanizmus účinku

SYNTOPHYLLIN injekcie obsahujú aminofylín, čo je molekulový komplex metylxantínového derivátu teofylínu s etyléndiamínom. Vlastný účinok je spôsobený teofylínom. Má bronchodilatačný účinok, pôsobí stimulačne na dychové centrum, zvyšuje frekvenciu a silu srdcových kontrakcií, má slabý diuretický účinok, stimuluje CNS, zvyšuje žalúdočnú sekréciu.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Distribúcia a eliminácia

V plazme sa približne 60 % teofylínu viaže na plazmatické bielkoviny, hlavne albumín. Väzba na plazmatické bielkoviny je väčšia u astmatikov a novorodencov v porovnaní so zdravými osobami. Pri chorobách, ktoré vedú k poklesu plazmatickej hladiny albumínu (napr. nefrotický syndróm alebo cirhóza pečene), a u novorodencov sa znižuje množstvo viazanej látky. Po intravenózne aplikácii sa účinok dosiahne za niekoľko minút. Distribučný objem teofylínu je priemerne 0,45 l/kg.

Približne 10 % látky sa u dospelého vylúči močom v nezmenenej forme. U novorodencov množstvo nezmenenej látky môže dosiahnuť až 50 % z podanej dávky.

Medzi jednotlivými subjektami sú veľké interindividuálne rozdiely v pečenej biotransformácii, čo vedie k veľkým rozdielom v klírense, plazmatických koncentráciách a biologickom polčase teofylínu. Pečeňová biotransformácia je ďalej ovplyvnená faktormi ako sú: vek, fajčenie, diéta, funkcia pečene, zlyhanie srdca a súčasne podávané lieky. Farmakokinetika teofylínu nie je ovplyvnená funkčným ochorením obličiek.

Teofylín preniká cez placentu do materského mlieka.

Farmakologický účinok teofylínu dobre koreluje s plazmatickými hladinami. Za terapeutické (bronchodilatačný účinok) sa považujú hladiny teofylínu 10 - 20 mg/l, to predstavuje 55 až 110 mikromol/l. Hladiny nad 20 mg/l môžu byť potenciálne toxické hladiny.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Výsledky toxikologických štúdií nepreukázali údaje, ktoré by vyvolali námietky proti užívaniu lieku

SYNTOPHYLLIN v uvedených indikáciách a dávkach.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Na prípravu infúzie je najvhodnejší izotonický roztok chloridu sodného. Liek je alkalický, nesmie sa miešať s roztokmi s kyslým pH, predovšetkým s vitamínmi skupiny B, vitamínom C, prometazínom, chlorpromazínom, inzulínmi, tetracyklínmi, erytromycínom, amiodaronom, hydrokortizónom, dobutamínom, chloridom verapamilu, chloridom mazipredónia, chloridom tetracyklínu a draselnou soľou benzylpenicilínu. Pri miešaní týchto roztokov dochádza k vytesňovacej reakcii, ktorá môže viesť k vzniku viditeľnej zrazeniny, alebo prebehne vytesňovacia reakcia bez viditeľnej zrazeniny. Rozhodujúcim faktorom je nielen pH roztoku, ale aj samotný charakter účinnej látky.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale, na ochranu pred svetlom.

### **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 10 ml

10 sklenených ampuliek po 10 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 REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

14/0770/92-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14.12.1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 04.07.2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Október 2021