

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AMINOFILIN BRAUN
25mg/ml
rastvor za injekciju
aminofilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaki ml sadrži 25 mg aminofilina.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.
Bistri bezbojni do blago žućkasti rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bolesti kardiovaskularnog sistema (npr. pomoćno sredstvo u liječenju plućnog edema ili paroksizmalne noćne dispneje uzrokovane zatajenjem srca lijeve komore), reverzibilna opstrukcija disajnih puteva uključujući status asthmaticus i akutni bronhospazam.

4.2 Doziranje i način primjene

Aminofilin ima uzak terapijski indeks, stoga je neophodno oprezno određivanje doze. Smatra se da su terapijske koncentracije teofilina u serumu u rasponu od 10 do 20 mikrograma/ml, a razine veće od 20 mikrograma/ml često su povezane s toksičnim učincima. Raspon od 5 do 15 mikrograma/ml može biti učinkovit i povezan s manje nuspojava.

Dozu treba titrirati za svakog pojedinca i pažljivo prilagođavati. Razine teofilina u serumu treba pratiti kako bi se osiguralo da ostanu unutar terapijskog raspona. Tijekom terapije, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog znakova toksičnosti.

Čini se da je eliminacija teofilina u djece mlađe od 6 mjeseci, osobito u novorođenčadi, smanjena. Zbog ove varijacije u metabolizmu, ne preporučuje se upotreba injekcije aminofilina u djece mlađe od 6 mjeseci.

Primjena kod pacijenata koji trenutno NE primaju teofilin.

Kako bi se nuspojave svele na najmanju moguću mjeru, IV aminofilin treba primjenjivati polako, brzinom koja ne prelazi 25 mg aminofilina u minuti, do doze od 250-500 mg (5 mg/kg). Ako pacijenti osjete akutne nuspojave tijekom infuzije udarnih doza, infuzija se može prekinuti na 5-10 minuta ili se primijeniti sporije.

Približne IV doze održavanja aminofilina

Ne preporučuje se primjena IV aminofilina u djece mlađe od 6 mjeseci.

<u>Grupa</u>	<u>Doza održavanja</u>
Djeca od 6 mjeseci do 9 godina	1mg/kg/satu
Djeca od 10-16 godina i mladi pušači	0.8mg/kg/satu

Inače zdravi odrasli nepušači
Stariji pacijenti

0.5mg/kg/satu
0.3mg/kg/satu

Primjena u bolesnika koji trenutno primaju teofilin

U bolesnika koji trenutno primaju pripravke teofilina, treba odrediti vrijeme, način primjene i oblik doziranja zadnje doze pacijenta gdje je to moguće i uzeti u obzir pri određivanju udarne doze.

Udarne doze temelje se na očekivanju da će 0,5 mg/kg (nemasne tjelesne težine) teofilina rezultirati povećanjem koncentracije teofilina u serumu za 1 mikrogram/ml.

Stoga, u bolesnika koji trenutno primaju teofilinske pripravke, udarnu dozu treba odgoditi dok se ne postigne koncentracija teofilina u serumu ili kliničar mora pažljivo odabrati dozu na temelju potencijalnih koristi i rizika.

Nakon toga, mogu se razmotriti približne IV doze održavanja aminofilina opisane gore.

Način primjene

Aminofilin Brawn, rastvor za injekciju, može se dati sporom intravenskom injekcijom ili intravenskom infuzijom u injekciji glukoze ili injekciji natrijevog klorida.

4.3 Kontraindikacije

Aminofilin Brawn, rastvor za injekciju ne smije se upotrijebiti kod pacijenata preosjetljivih na etilendiamin ili onih alergičnih na teofilin, kofein ili teobromin ili na druge sastojke lijeka navedene u dijelu 6.1.

Aminofilin ne treba davati istovremeno sa drugim ksantinima. Kada se daju terapijske doze aminofilina i/ili teofilina istovremeno na više načina primjene lijeka ili u više od jednog preparata, opasnost od ozbiljne toksičnosti se povećava.

Upotreba aminofilina intravenozno kod djece mlađe od šest mjeseci se ne preporučuje.

Upotreba aminofilina je kontraindikovana kod pacijenata sa akutnom porfirijom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Da bi se smanjili neželjeni stimulativni efekti aminofilina na centralni nervni i kardiovaskularni sistem, intravenska administracija lijeka treba biti spora i ne bi trebalo da prelazi brzinu od 25 mg/min.

Aminofilin ima uzak terapijski indeks i koncentracije u serumu treba pratiti redovno, posebno u početku terapije.

Aminofilin rastvor za injekciju treba oprezno davati pacijentima starijim od 55 godina.

Djeca su posebno podložna efektima teofilina i pažnja je potrebna kada se aminofilin daje djeci.

Bilo je izvještaja o napadima kod djece sa koncentracijama teofilina u plazmi u prihvatljivim terapijskim rasponima. Alternativni tretman treba uzeti u obzir kod pacijenata sa napadom u istoriji bolesti, a ako se aminofilin rastvor za injekciju koristi kod takvih pacijenata, njih treba pažljivo posmatrati zbog mogućih znakova stimulacije centralnog nervnog sistema.

Treba voditi računa kod pacijenata koji su primili imunizaciju gripa ili koji imaju aktivnu infekciju gripa ili akutnu febrilnu bolest.

Aminofilin treba dati s oprezom kod pacijenata sa srčanom slabošću, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, disfunkcijom bubrega ili jetre i hroničnim alkoholizmom, jer je klirens aminofilina smanjen.

Budući da je srednje poluvrijeme teofilina kraće u pušača nego u nepušača, prva skupina može zahtijevati veće doze aminofilina.

Tokom redovne terapije potrebno je pratiti koncentracije kalijuma u serumu. Ovo je neophodno tokom kombinovane terapije sa beta-2-agonistima, kortikosteroidima ili diureticima, ili u prisustvu hipoksije.

Aminofilin treba koristiti s oprezom kod pacijenata sa peptičkim ulkusom, hipertirozom, glaukomom, dijabetes melitusom, teškom hipoksemijom, hipertenzijom, ugroženom srčanom funkcijom ili funkcijom krvotoka i epilepsijom, jer ova stanja mogu biti pogoršana.

Metilksantini mogu povećati želučanu kiselinu i treba voditi računa kada se koriste kod pacijenata sa anamnezom peptičke ulceracije.

Aminofilin ne treba davati istovremeno sa drugim ksantinima.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti klirens aminofilina, čime se povećava koncentracija teofilina u plazmi i potencijal za povećanje toksičnosti:

- fluvoksamin.

Istovremenu upotrebu teofilina i fluvoksamina obično treba izbjegavati. Ukoliko to nije moguće, pacijenti treba da primaju svoju dozu teofilina prepolovljenu i koncentracije teofilina u plazmi treba pažljivo pratiti,

- cimetidin,
- makrolidni antibiotici (npr. eritromicin, klaritromicin),
- hinolonski antibiotici (npr. ciprofloksacin, norfloksacin),
- flukonazol,
- izonijazid,
- propranolol,
- alopurinol (visoke doze, na primjer 600 mg dnevno),
- oralni kontraceptivi,
- meksiletin, propafenon,
- blokatori kalcijumovih kanala, diltiazem, verapamil,
- disulfiram,
- interferon alfa, vakcina protiv gripa,
- metotreksat,
- zafirlukast,
- takrin,
- tiabendazol,
- hormoni štitnjače.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti koncentracije teofilina u plazmi:

- rifampicin,
- antiepileptici (npr. karbamazepin, fenitoin, primidon, fenobarbiton),
- ritonavir,
- aminoglutetimid,
- sulfinpirazon.
- kantarion (*Hypericum perforatum*)

Ostale interakcije:

- ksantini:

Istovremena upotreba drugih derivata ksantina, uključujući teofilin i pentoksifilin su kontraindikovani zbog rizika od toksičnosti.

- litijum:

Aminofilin povećava izlučivanje litijuma i može smanjiti njegovu terapijsku djelotvornost.

- benzodiazepini:

Teofilin može smanjiti efekte benzodiazepina.

- hinoloni:

Povećan je rizik od konvulzija.

- opšti anestetici:

Povećan je rizik od konvulzija sa ketaminom; povećan rizik od aritmije sa halotanom.

- pankuronium:

Otpornost na neuromuskularni blok sa pankuroniumom je prijavljena kod pacijenata koji primaju aminofilin.

- simpatomimetici:

Aminofilin može ispoljiti sinergijsku toksičnost sa efedrinom i drugim simpatomimeticima i istovremena upotreba može izložiti pacijenta srčanim aritmijama.

- beta-2-adrenergički agonisti:

Povećan rizik od srčane aritmije (pogledati također hipokalijemija).

- beta-blokatori:

Antagonizam efekta bronhodilatacije.

- srčani glikozidi:

Direktni stimulišući efekt aminofilina na miokard može poboljšati osjetljivost i toksični potencijal srčanih glikozida.

- adenzin:

Antiritmijski efekat adenzina je antagonizovan teofilinom.

- antagonisti leukotriena:

U kliničkim ispitivanjima, zajednička primjena sa teofilinom dovela je do smanjene koncentracije zafirlukasta u plazmi, za oko 30%, ali bez efekta na koncentracije teofilina u plazmi. Međutim, tokom postmarketinškog praćenja, bilo je rijetkih slučajeva pacijenata kod kojih je koncentracija teofilina bila povećana kada se upotrebljavao zajedno sa zafirlukastom (pogledati gore).

- doksapram:

Povećana stimulacija CNS-a.

- hipokalijemija:

Hipokalijemijski efekti beta-2-adrenergičkih agonista mogu biti pojačani prilikom istovremene terapije sa aminofilinom. Postoji povećan rizik od hipokalijemije kada se daju derivati teofilina sa kortikosteroidima ili diureticima (pogledati dio 4.4).

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije poznato da li teofilin može uzrokovati oštećenja fetusa kada se daje trudnim ženama. Iako je bezbjedno korištenje teofilina tokom trudnoće, nije bilo utvrđeno u odnosu na potencijalni rizik za fetus; teofilini su se koristili tokom trudnoće, bez teratogenosti ili drugih neželjenih efekata kod fetusa. Zbog rizika od nekontrolisane astme, njihova bezbjednost za vrijeme trudnoće kada je primjena jasno potrebna, uglavnom nije ozbiljno dovedena u pitanje. Kao i kod drugih lijekova, aminofilin tokom trudnoće treba koristiti samo kada ljekar procijeni da je neophodno potrebno. Teofilin prolazi kroz placentu.

Dojenje

Teofilin se distribuira u majčino mlijeko i može povremeno izazvati razdražljivost ili druge znakove toksičnosti kod dojenčadi, i zbog toga ga ne treba koristiti ako majka doji dijete.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije teofilina na životinjama.

4.7. Uticaj na sposobnost za upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije poznato.

4.8. Neželjena dejstva

Aminofilin može izazvati gastrointestinalnu iritaciju, stimulaciju centralnog nervnog sistema i dejstvo na kardiovaskularni sistem. Hipotenzija, aritmije i konvulzije mogu se javiti nakon intravenske injekcije,

posebno ako je injekcija primijenjena previše brzo; i iznenadne smrti su zabilježene. Teška toksičnost može se javiti bez prethodnih blažih simptoma (pogledati također dio 4.9).

Poremećaji imunološkog sistema

Reakcije preosjetljivosti (pogledati također *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Moguća je pojava metaboličkih poremećaja, kao što su hipokalijemija, hipofosfatemija i hiponatrijemija.

Psihijatrijski poremećaji

Anksioznost, nesanica. Veće doze mogu dovesti do manijakalnih ponašanja i delirijuma.

Poremećaji nervnog sistema

Glavobolja, zbunjenost, uznemirenost, hiperventilacija, vertigo/vrtoglavica, tremor. Veće doze mogu dovesti do konvulzija.

Poremećaji oka

Smetnje vida.

Srčani poremećaji

Palpitacije, tahikardija, srčane aritmije, hipotenzija.

Gastrointestinalni poremećaji

Mučnina, povraćanje, bol u stomaku, proliv, gastroezofagealni refluks, gastrointestinalno krvarenje.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Osip, makulo-papularni osip, eritem, svrbež, urtikarija, ekfolijativni dermatitis.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Intramuskularne injekcije su bolne, bol u trajanju od nekoliko sati.

Veće doze mogu dovesti do hipertermije i ekstremne žeđi.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Aminofilin ima uzak terapijski indeks.

Toksičnost teofilina najvjerovatnije će se pojaviti kada je koncentracija teofilina u serumu veća od 20 mikrograma/ml i postaje progresivno teža kod viših koncentracija u serumu.

Smrtni slučajevi kod odraslih su se pojavili tokom IV primjene aminofilina u velikim dozama kod pacijenata sa bubrežnim, jetrenim ili kardiovaskularnim komplikacijama ili kada se injekcija daje brzo.

Simptomi

Tahikardija, u odsustvu hipoksije, groznice ili primjene simpatometričkih lijekova, može biti pokazatelj toksičnosti teofilina.

Gastrointestinalni simptomi: anoreksija, mučnina, povraćanje, proliv i hematemeza.

Neurološki simptomi: nemir, nesanica, razdražljivost, glavobolja, agitacija, halucinacije, ekstremna žeđ, blaga groznica, proširene zjenice i zujanje u ušima (tinitus). Napadi se mogu javiti čak i bez prethodnih simptoma toksičnosti i često rezultiraju smrću. U vrlo teškim slučajevima može se razviti koma.

Kardiovaskularni simptomi: palpitacije, aritmije, hipotenzija, može doći do supraventrikularne i ventrikularne aritmije.

Metabolički simptomi: hipokalijemija može se razviti vrlo brzo i može biti teška. Isto tako mogu se javiti hiperglikemija, albuminurija, hipertermija, hipomagnezijemija, hipofosfatemija, hiperkalcijemija, respiratorna alkalozna i metabolička acidoza. Rabdomioliza se može javiti isto tako.

Liječenje

Liječenje predoziranja je suportivna i simptomatska terapija.

Potrebno je pratiti koncentracije teofilina i kalijuma u serumu. Ponavljana oralna primjena aktivnog uglja poboljšava eliminaciju teofilina iz tijela čak i nakon intravenske primjene teofilina. Primjena agresivnih antiemetika može biti potrebna terapija da bi se omogućila primjena i zadržavanje aktivnog uglja.

Napadi se mogu tretirati IV diazepamom 0,1 mg/kg do 0,3 mg/kg do 10 mg.

Potrebna je obnova tečnosti i balansa elektrolita. Hipokalijemija se može ispraviti intravenskom infuzijom kalijum-hlorida. Umirenje diazepamom može biti potrebno kod uznemirenih pacijenata. Propranolol se može primijeniti intravenski da preokrene ekstremnu tahikardiju, hipokalijemiju i hiperglikemiju kod pacijenata koji ne pate od astme.

U principu, teofilin se metabolizuje brzo i hemodijaliza nije opravdana. Kod pacijenata sa kongestivnom slabosti srca ili bolesti jetre, hemodijaliza može povećati klirens teofilina čak dva puta.

Hemoperfuziju aktivnim ugljem treba uzeti u obzir ako:

- ileus/crijeva opstrukcija sprečava primjenu aktivnog uglja u višestrukim dozama,
 - koncentracija teofilina u plazmi je > 80 mg/L (akutna) ili > 60 mg/L (hronična). Kod starijih pacijenata, hemoperfuzija aktivnim ugljem bi trebala da bude razmatrana kod koncentracija teofilina > 40 mg/L.
- Kliničke karakteristike umjesto koncentracije teofilina su najbolji vodič za liječenje.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijek za liječenje opstrukcije disajnih puteva, ksantinski derivat.

Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): R03DA05

Mehanizam djelovanja:

Aminofilin je topljivi derivat teofilina i daje se zbog svoje teofilinske aktivnosti. Aminofilin opušta glatke mišiće i ublažava grčeve bronha. Stimulira miokard i smanjuje venski tlak kod kongestivnog zatajenja srca, što dovodi do značajnog povećanja minutnog volumena srca. Djeluje stimulatивно na disanje, a ima i kratkotrajno diuretičko djelovanje.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Distribucija:

Teofilin je oko 60% vezan za proteine plazme, ali vezivanje je smanjeno na oko 40% kod novorođenčadi i kod odraslih sa bolestima jetre. Lijek je široko distribuiran i prelazi kroz placentu i prolazi u majčino mlijeko.

Biotransformacija i eliminacija:

Teofilin se metabolizuje u jetri, a metaboliti se izlučuju u urin. Kod odraslih, oko 10% od doze teofilina se izlučuje nepromijenjen u urin. Postoje značajne interindividualne varijacije u stopi metabolizma teofilina u jetri, što je rezultiralo velikim varijacijama u klirensu, koncentracijama u serumu i poluživota. Pušenje cigareta povećava klirens teofilina i skraćuje njegov poluživot u serumu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema prekliničkih podataka o bezbjednosti lijeka, osim onih već navedenih u ostalim dijelovima Sažetka karakteristika lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Etilen diamin, voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Injekcija aminofilina nije stabilna u otopinama koje imaju pH znatno manji od 8, no čini se da je lijek relativno stabilan u parenteralnim otopinama velikog volumena u širokom pH rasponu (3,5-8,6) ako koncentracije aminofilina ne prelaze 40 mg po ml. Aktivnost lijekova osjetljivih na alkalije smanjit će se aminofilinom, ti se lijekovi ne smiju dodavati IV tekućinama koje sadrže aminofilin.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C., zaštićen od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Ampule od jantarnog stakla od 10 ml, pakovane u kartonske kutije za 50 ampula

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Koristite prema uputama ljekara.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ

Proizvođač lijeka

(administrativno sjedište)

Brawn Laboratories Limited

C-64, Second Floor, Lajpat Nagar -1, Delhi 110024, India

Proizvođač gotovog lijeka

(puštanje lijeka u promet)

Brawn Laboratories Limited

13, NIT, Industrial Area, Faridabad-121001, Haryana, India.

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Rhei life d.o.o. Bijeljina, Karadorđeva 24, lokal 2, 76 300 Bijeljina, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-5973/22 od 01.09.2023. god.