

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MIOFILIN 24 mg/ ml soluție injectabilă
Aminofilină

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru de soluție conține aminofilină 24 mg.
Fiecare fiolă a 10 ml conține aminofilină 240 mg.

Excipient: metabisulfid de sodiu 1,2 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă
Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul stării de rău astmatic, în caz de control insuficient prin administrarea unui beta-2 mimetic, eventual asociat cu un anticolinergic.

Beta-2 mimeticul, cu sau fără un anticolinergic, rămâne tratamentul de primă intenție în astmul bronșic acut agravat (efect bronhodilatator puternic).

Astmul bronșic acut agravat necesită internare în secția de terapie intensivă.

4.2 Doze și mod de administrare

Se administrează injectabil, exclusiv pe cale intravenoasă, cu o viteză foarte mică: 5–10 minute.
Posologia se va adapta în funcție de particularitățile individuale, de efectul terapeutic și de reacțiile adverse.

Miofilin este indicat la adulți, vârstnici, adolescenți și copii.

Doze

Adulți și adolescenți

Doza recomandată medie este de 0,6 mg/kg și oră, în perfuzie intravenoasă continuă, administrată după o doză de încărcare de 5 mg/kg, în perfuzie intravenoasă lentă, cu durată de 30 minute (în absența tratamentului prealabil cu teofilină).

De exemplu, pentru un adult cu greutatea de 50 kg, care nu a fost tratat anterior cu teofilină, se va administra o fiolă de 240 mg, în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute, urmată apoi de o perfuzie intravenoasă continuă cu o fiolă, timp de 8 ore.

Tratamentul se va administra în spital, în unitățile de terapie intensivă.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Doza recomandată medie este de 0,3 mg/kg și oră, în perfuzie intravenoasă continuă, administrată după o doză de încărcare de 5 mg/kg, în perfuzie intravenoasă lentă, cu durata de 30 minute (în absența tratamentului prealabil cu teofilină).

Copii

Doza recomandată este de 0,7–1,2 mg/kg și oră, în funcție de vârstă, în perfuzie intravenoasă continuă, administrată după o doză de încărcare de 7 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durata de 20-30 minute (în absența unui tratament anterior cu teofilină).

Pacienți cu insuficiență cardiacă, afecțiuni hepatice

Doza recomandată medie este de 0,1–0,2 mg/kg și oră, în perfuzie intravenoasă continuă, administrată după o doză de încărcare de 5 mg/kg, în perfuzie intravenoasă lentă, cu durata de 30 minute (în absența tratamentului prealabil cu teofilină).

Farmacocinetica aminofilinei este influențată de o serie de factori care includ: vârsta, fumatul, stări patologice, dieta, interacțiuni medicamentoase; doza de aminofilină trebuie individualizată cu multă atenție și concentrația serică de teofilină trebuie monitorizată.

Atât la copil, cât și la adult, trebuie verificată concentrația plasmatică de teofilină după instituirea tratamentului pe cale intravenoasă.

O concentrație plasmatică eficientă în ceea ce privește bronhodilatația este cuprinsă între 5-15 micrograme/ml.

Reacțiile adverse pot să apară la o concentrație care depășește 15 micrograme/ml, iar la 20 micrograme/ml pot surveni reacții adverse toxice grave.

Aportul de teofilină se poate calcula astfel: la fiecare 0,5 mg/kg de aminofilină, crește concentrația de teofilină cu 1 micrograme/ml.

După realizarea ameliorării clinice, se va trece la forma farmaceutică cu administrare orală.

4.3 Contraindicații

Miofilin este contraindicat în următoarele situații:

- Infarct miocardic acut;
- Tahicardie acută;
- Hipersensibilitate la aminofilină, teofilină, etilendiamină sau la oricare dintre excipienții acestui medicament;
- Hipersensibilitate la alți derivați xantini;
- Administrarea concomitentă cu alți derivați xantini, ceai sau cafea;
- Porfirie acută intermitentă;
- Hemoragii cerebrale;
- Nefrită acută;
- Epilepsie;
- Ulcer gastro-intestinal: contraindicație relativă;
- Administrarea intramusculară a medicamentului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dacă administrarea intravenoasă se realizează prea repede, ea poate antrena convulsii, hipertermie și colaps. Se va administra cu o viteză care să nu depășească 25 mg/minut.

Administrarea la pacienții cu infarct miocardic pot fi letală, din cauza scăderii bruște a tensiunii arteriale.

Miofilin se va administra cu prudență în următoarele situații:

- insuficiență cardiacă: se recomandă scăderea dozelor din cauza riscului de supradozaj;
- insuficiență coronariană, hipertensiune arterială;

- angină pectorală instabilă;
- predispoziție la tahicardie;
- cardiomiopatie hipertrofică obstructivă;
- hipertiroidie;
- vârste extreme: nou-nascuți, vârstnici;
- obezitate: dozele vor fi ajustate în funcție de greutatea ideală;
- ulcere gastrice sau duodenale în antecedente;
- porfirie;
- insuficiență hepatică: se recomandă scăderea dozelor, din cauza riscului de supradozaj;
- antecedente de manifestări epileptice;
- tratamente cu alte medicamente (vezi pct. 4.5);
- glaucom;
- diabet zaharat;
- boli febrile.

Precauțiile speciale (vezi ajustarea dozelor la pct. 4.2) sunt necesare în utilizarea de Miofilin la pacienții cu disfuncții hepatice sau renale. Administrarea de Miofilin la pacienții cu vârsta peste 60 ani, mai ales la vârstnicii cu comorbidități, grav bolnavi și/sau sub tratament intens este însoțită de un risc mai mare de intoxicație. Astfel, trebuie monitorizată concentrația plasmatică de teofilină. Datorită variațiilor individuale mari privind metabolizarea teofilinei (componenta activă din molecula teofilinei – etilendiamină), este necesară adaptarea dozei în funcție de apariția reacțiilor adverse și/sau de concentrația plasmatică.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică (mai ales ciroză), concentrație plasmatică redusă de oxigen (hipoxemie), hipertermie persistentă, pneumonie, infecții virale (mai ales gripă), disfuncții tiroidiene (mai ales hipertiroidie) și la cei care utilizează anumite medicamente (vezi pct. 4.5) doza de teofilină trebuie redusă. Timpul de înjumătățire plasmatică a teofilinei este prelungit la majoritatea acestor pacienți și medicamentul poate să se acumuleze până la concentrații toxice. Supradozajul poate să apară datorită unor doze inadecvate, doze repetate la intervale prea mici sau prin efect aditiv cu alte medicamente asociate.

Excipient

Metabisulfitul de sodiu poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Miofilin acționează sinergic cu alte medicamente xantinice, β -simpatomimetice, cafeină și alte substanțe similare. Miofilin nu se administrează concomitent cu alți derivați de xantină, ceai sau cafea.

Degradarea accelerată a teofilinei și/sau biodisponibilitatea scăzută și scăderea eficacității poate apărea la fumători și la utilizarea concomitentă a următoarelor medicamente:

- Derivați barbiturici (în special fenobarbital și pentobarbital), carbamazepină, fenitoină, primidonă, isoproterenol, hidroxid de magneziu, moracizină, ritonavir, rifabutină, rifampicină, sulfpirazonă și preparate pe bază de plante care conțin sunătoare. În aceste cazuri, dozele de Miofilin ar putea fi crescute.

Degradarea lentă și/sau creșterea concentrației de teofilină în plasmă, cu un risc crescut de supradozaj și reacții adverse poate apărea la utilizarea concomitentă a următoarelor medicamente:

- Contraceptive orale, antibiotice macrolide (de exemplu eritromicină, claritromicină, josamicină, roxitromicină și spiramicină), chinolone (inhibitori ai girazei bacteriene, menționați mai jos), imipenem, izoniazidă, disulfiram, fenilbutazonă, fluvoxamină, fluoroquinolone, furosemid, lincomicină, troleandomicină, clindamicină, probenecid, paracetamol, pentoxifilină, tacrină, viloxazină, tiabendazol, fluconazol, blocante ale canalelor de calciu (de exemplu verapamil, diltiazem), propranolol, mexiletină, propafenonă, ticlopidină, cimetidină, alopurinol, α -interferon și vaccinul antigripal. În aceste cazuri, dozele de Miofilin ar putea fi reduse.

Manifestările supradozajului cu teofilină au fost raportate sporadic în terapia concomitentă cu ranitidină.

Interacțiunea medicamentoasă nu poate fi exclusă cu certitudine, astfel dozele de Miofilin trebuie determinate în mod individual cu mare prudență în cazul tratamentului simultan cu ranitidină.

În terapia concomitentă cu ciprofloxacina, doza de Miofilin trebuie redusă la maxim 60% din doza recomandată. În tratamentul concomitent cu enoxacina, doza de Miofilin trebuie redusă la maxim 30% din doza recomandată. Acțiunea teofilinei poate fi, de asemenea, potențată de alte chinolone (de exemplu norfloxacina, pefloxacina, acidul pipemidic). Prin urmare, în terapia concomitentă cu teofilină și chinolone, se recomandă cu fermitate determinarea concentrațiilor plasmatice de teofilină, la intervale scurte de timp.

Utilizarea concomitentă de Miofilin poate reduce eficacitatea adenozei, carbonatului de litiu și blocantelor β -adrenergice.

Utilizarea concomitentă de Miofilin poate potența efectul rezerpinei.

Utilizarea halotanului concomitent cu Miofilin poate determina afectarea severă a ritmului cardiac.

Efedrina și alte simpatomimetice, băuturile care conțin cafeină și ciocolată, asociate aminofilinei, favorizează reacțiile adverse cardiace și efectul excitant central, de aceea astfel de asocieri trebuie evitate.

Utilizarea de Miofilin concomitentă cu administrarea de ketamină crește riscul apariției convulsiilor.

Teofilina crește efectul diuretic al medicamentelor diuretice.

Teofilina scade efectul sedativ al benzodiazepinelor și se comportă antagonist față de curarizantele antidepolarizante.

Aminofilina poate modifica rezultatele unor teste de laborator; poate crește cantitatea de acizi grași și concentrația de catecolamine din urină.

Precauții suplimentare sunt recomandate în astmul bronșic sever. Se recomandă ca valorile concentrației plasmatice a potasiului să fie monitorizate în aceste situații.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență privind utilizarea aminofilinei la femeile gravide. De aceea, aminofilina nu trebuie utilizată în timpul primului trimestru de sarcină. În al doilea și al treilea trimestru de sarcină, aminofilina trebuie utilizată doar dacă beneficiul terapeutic matern depășește riscul potențial fetal, deoarece această substanță traversează placentă și poate avea efecte simpatomimetice asupra fătului. În stadii avansate de sarcină, concentrația teofilinei legată de proteinele plasmatice poate scădea și eliminarea acesteia este redusă; pentru a evita apariția reacțiilor adverse, poate fi necesară reducerea dozei.

Dacă la sfârșitul sarcinii, o pacientă se află sub tratament cu aminofilină, contracțiile uterine pot fi inhibitate. Administrarea teofilinei – etilendiamină în ultimul trimestru de sarcină trebuie evitată. Nou-născuții expuși în timpul sarcinii la teofilină trebuie monitorizați cu privire la efectele teofilinei.

Alăptarea

Teofilina se excretă în laptele matern și poate atinge concentrații plasmatice terapeutice la sugari. În consecință, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu teofilină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Medicamentul poate produce, chiar la dozele terapeutice recomandate: amețeli, hipotensiune arterială, excitație psihomotorie, influențând capacitatea de reacție și concentrare a pacientului în timpul conducerii vehiculelor, folosirii utilajelor sau efectuării unor activități riscante. De aceea, se impune prudență în utilizarea sa la cei care conduc autovehicule sau manevrează utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În timpul tratamentului medicamentos cu teofilină, următoarele reacții adverse sunt foarte frecvente.

- Amețeli, hipotensiune arterială, dureri precordiale mai ales după o administrare intravenoasă rapidă;
- Cefalee, excitație, tremor al extremităților, stare de neliniște, insomnie;
- Activitate cardiacă accelerată și/sau neregulată, palpitații, scăderea tensiunii arteriale;
- Afectarea activității gastro-intestinale, dureri epigastrice, anorexie, greață, vărsături, diaree;
- Diureză crescută;
- Modificări ale electroliților serici, în special hipokaliemie, creșterea calciului seric și a concentrațiilor de creatinină, hiperglicemie și hiperuricemie.

Injectarea intravenoasă rapidă poate fi urmată de: congestia pielii, hipotensiune arterială, aritmii severe, dureri precordiale, greață, vărsături, neliniște marcată, convulsii. Au fost semnalate cazuri de moarte subită.

Aceste reacții adverse pot constitui primele semne ale unui supradozaj.

Apariția convulsiilor confirmă intoxicația, mai ales la copil.

Reacțiile de hipersensibilitate la teofilină sunt mai puțin frecvente.

Din cauza tonusului scăzut al sfincterului esofagian inferior, refluxul gastroesofagian existent se poate agrava.

Reacțiile adverse pot fi mai pronunțate în caz de hipersensibilitate individuală sau în caz de supradozaj (concentrația teofilinei în plasmă mai mare de 20 $\mu\text{g/ml}$).

Reacțiile adverse toxice, cum sunt convulsiile, scăderea bruscă a tensiunii arteriale, aritmia ventriculară și manifestările gastro-intestinale severe (de exemplu hemoragii gastro-intestinale, sindrom ocluziv) pot apărea în special în cazul unei concentrații plasmatiche peste 25 $\mu\text{g/ml}$.

În cazul unei sensibilități existente la etilendiamină, pot apărea reacții alergice, care apar în decurs de până la 48 de ore și se manifestă, de obicei, prin erupții cutanate, prurit generalizat, bronhospasm, urticarie și/sau reacții generalizate, cu febră și trombocitopenie.

Excipientul metabisulfit de sodiu poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele intoxicației

La concentrații plasmatiche de până la 20 µg/ml, simptomele de intoxicație includ, în funcție de sensibilitatea individuală, în majoritate, manifestări de intensitate mică și moderată ale reacțiilor adverse cunoscute, precum tulburări gastro-intestinale (greață, dureri de stomac, vărsături, diaree), excitabilitate a sistemului nervos central (neliniște, cefalee, insomnie, amețeli) și tulburări cardiace (tulburări de ritm).

În cazul concentrațiilor plasmatiche de teofilină mai mari de 20 µg/ml, de obicei se manifestă aceleași simptome, dar cu o intensitate mai mare. Dacă se depășesc valori de 25 µg/ml ale concentrației de teofilină, efectele cardiace și cele asupra sistemului nervos central pot fi mai intense și se manifestă sub forma convulsiilor și/sau a tulburărilor grave de ritm cardiac și a insuficienței circulatorii. Astfel de reacții pot să apară brusc, fără a fi precedate de simptome de avertizare, sub formă de reacții adverse ușoare.

În cazul unei sensibilități individuale crescute, manifestări de intoxicație gravă pot să apară și la concentrații plasmatiche mai mici decât cele menționate anterior.

La copil, poate apărea: agitație, logoree, stări confuzionale, vărsături repetate, hipertermie, tahicardie, fibrilație ventriculară, hipotensiune arterială, tulburări respiratorii, hiperventilație urmată de depresie respiratorie, tulburări neurologice însoțite de convulsii.

Terapia intoxicației

Manifestări ușoare de supradozaj:

Administrarea medicamentului trebuie întreruptă și se va determina concentrația plasmatică a teofilinei. Dacă se re-inițiază terapia, dozele vor fi diminuate corespunzător.

Reacții la nivelul sistemului nervos central (de exemplu agitație și convulsii): se administrează diazepam i.v. 0,1-0,3 mg/kg corp, maxim 15 mg.

Reacții care pot pune viața în pericol:

- Monitorizarea funcțiilor vitale
- Securizarea permeabilității căilor respiratorii (intubare)
- Administrare de oxigen
- Dacă este necesar, administrarea intravenoasă de substituenți de volum plasmatic
- Dacă este necesar, verificarea și corectarea volumului și a echilibrului hidroelectrolitic.
- Hemoperfuzie (vezi mai jos).

Tulburări periculoase de ritm cardiac:

La pacienții non-astmatici, se administrează propranolol intravenos (1 mg la adulți și/sau 0,02 mg/kg-corp la copil). Această doză poate fi repetată la fiecare 5-10 minute până la normalizarea ritmului sau până la o doză totală de 0,1 mg/kg-corp.

Atenție: Propranololul poate induce bronhospasm sever la pacienții astmatici. Acestora li se va administra verapamil.

În intoxicațiile foarte grave, când răspunsul la măsurile descrise mai sus este insuficient și când concentrațiile plasmatiche de teofilină sunt foarte mari, se poate recurge la hemodializă sau hemoperfuzie pentru dezintoxicare rapidă și completă. Necesitatea aplicării acestor metode nu este frecvent întâlnită, deoarece teofilina se degradează rapid.

Alte opțiuni de tratament pentru intoxicația cu teofilină – etilendiamină depind de nivelul și de evoluția manifestărilor toxice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, derivați xantini, codul ATC: R03DA05.

Mecanism de acțiune:

Aminofilina este o combinație de teofilină anhidră și de etilendiamină.

După administrarea intravenoasă, teofilina este imediat eliberată de organism prin hidroliză.

Teofilina inhibă fosfodiesteraza și aceasta încetinește degradarea AMP_c și scade tensiunea din mușchii netezi ai vaselor sanguine, bronhiilor, canalelor biliare și organelor gastro-intestinale (inhibă fosfodiesterazele III și IV).

Teofilina are, de asemenea, un efect diuretic moderat, care rezultă din absorbția scăzută a sodiului și a fluxului sanguin mărit la nivel renal. Teofilina stimulează centrul respirator.

Proprietățile farmacodinamice ale teofilinei – etilendiamină sunt cele ale teofilinei.

Teofilina exercită următoarele efecte:

- un efect bronhodilatator prin relaxarea musculaturii netede bronșice (efect de intensitate mai mică decât în cazul simpatomimetecilor, dar util atunci când acestea din urmă au devenit inactive), stimularea clearance-ului mucociliar;
- efect antiinflamator și imunomodulator: atenuarea reacției bronșice acute la alergen sau la efort prin teofilina este atribuită micșorării acțiunii LTD₄ asupra receptorilor specifici și blocării eliberării de autacoizi proinflamatori din mastocite de către adenzină și prin inhibarea fosfodiesterazei de tip IV. În astmul alergic teofilina diminuează obstrucția tardivă a căilor respiratorii, scade răspunsul la histamină și inhibă migrația eozinofilelor, indusă de alergen. În astmul sever cronic, teofilina scade numărul limfocitelor T activate din mucoasa bronșică.
- relaxarea musculaturii netede a căilor urinare și biliare și a sfincterului inferior esofagian;
- efect stimulant central (consecințe favorabile în astmul bronșic nocturn), analeptic respirator, psihostimulant, agent convulsivant la doze mari. Stimularea centrilor respiratori bulbari mărește volumul respirator pe minut, crește reactivitatea centrilor respiratori la dioxidul de carbon, înlătură oboseala și crește contractilitatea diafragmului (prin antagonizarea adenzinei).
- vasodilatație coronariană, stimulare cardiacă cu creșterea nevoii de oxigen a inimii (coronarodilatator malign), scade presarcina, micșorează presiunea de umplere venoasă, dilată arterele pulmonare. În insuficiența cardiacă crește debitul-bătăie, acțiune evidentă, dar tranzitorie. Modificările hemodinamice se datoresc în parte acțiunii directe a teofilinei, în parte eliberării de catecolamine și potențării acțiunii acestora la nivelul structurilor efectoare.
- acțiune diuretică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea prin injecție intravenoasă, aproape instantaneu se eliberează teofilina prin hidroliză. Este comparabilă cu aceea a teofilinei.

Legarea teofilinei de proteinele plasmatică este de aproximativ 50–60%.

Volumul de distribuție este de 0,45–0,50 litri/kg.

Metabolizarea teofilinei este predominant hepatică (90% din doza absorbită), cu intervenția izoenzimei citocrom P₄₅₀ (N-demetilare și 8-hidroxiare). Capacitatea de metabolizare este limitată, ceea ce face ca cinetica epurării să fie dependentă de doză—modificările concentrației plasmatică pot fi disproporționate de mari la creșterea dozelor. Unii dintre metaboliți păstrează o parte din activitatea farmacodinamică.

Eliminarea se face pe cale urinară, 10–13 % sub formă neschimbată.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al teofilinei (mediu: 8–9 ore pentru adulți, 3–4 ore pentru copii) prezintă mari variații individuale:

- este mai mic la copil decât la adult, dar mai mare la prematur și la nou-născut;
- este crescut în caz de insuficiență hepatică (poate ajunge la 25–28 ore), insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, hipotiroidism, obezitate, infecții acute ale căilor respiratorii superioare sau obstrucție bronșică severă, febră, regim alimentar bogat în carbohidrați, consum de alcool;
- este scăzut la fumători și într-un regim alimentar bogat în proteine (stimularea metabolismului, prin inducție enzimatică)

Teofilina traversează bariera fetoplacentară.

Teofilina trece în laptele matern, unde se regăsește într-o concentrație de aproximativ 75% din concentrația plasmatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate subcronică și cronică

Toxicitatea asupra organelor a dozelor mari de teofilină se manifestă la animalele de laborator prin afectare miocardică și atrofiie ovariană. În administrarea pe termen lung a teofilinei, în ulei de porumb printr-o sondă la nivelul stomacului, inflamarea arterelor mezenterice a fost observată la șobolanii masculi. Etilendiamina administrată la șobolani în produsele alimentare timp de 2 ani nu a prezentat efecte toxice până la doza zilnică de 9 mg/kg corp. În doze zilnice de 45 sau 158 mg/kg corp administrate la șobolan în produsele alimentare timp de 2 ani, a fost raportată mortalitate crescută, cauzată probabil de accelerarea schimbărilor degenerative naturale (de exemplu nefropatie cronică). Eritrocitele, hemoglobina și hematocritul au înregistrat o scădere la șobolanii masculi. În cele mai mari doze (158 mg/kg), au fost observate semne indirecte ale funcției renale potențial afectată (creșterea volumului și densitate mai mică a urinei, modificări ale greutateii rinichilor); pleomorfismul hepatocelular a fost raportat la femelele de șobolan, iar la ambele sexe a crescut incidența rinitelor și traheitelor.

Potențialul mutagen și cancerigen

Teofilina

Teofilina nu a prezentat un efect mutagen în experimentele realizate la mamifere, care implică teste de biotransformare *in vivo* și *in vitro*.

În testele la mamifere care nu implică biotransformare, au fost raportate rezultate pozitive de mutagenitate. După cum se știe, teofilina se demetilează rapid *in vivo*. Rezultatele obținute *in vitro* sunt de mică importanță pentru om.

În studii cu durata de doi ani, la administrarea a 75 mg/kg corp de teofilină la șoarecii de ambele sexe și șobolani, în ulei de porumb, printr-o sondă la nivelul stomacului (la șoarecii masculi au fost administrate până la 150 mg de teofilină/kg corp), nu a fost observat niciun simptom al unui efect cancerigen al teofilinei.

Etilendiamina

Nu au fost semnalate efecte mutagene nici *in vitro*, nici *in vivo*. Într-un studiu de doi ani realizat la șobolani masculi și femele s-a administrat diclorhidrat de etilendiamină în alimente, în doze de până la 158 mg de etilendiamină liberă pe zi, zi de zi. Nu a fost semnalat niciun simptom al unui efect cancerigen al etilendiaminei.

Toxicologia reproducerii

Concentrația de teofilină în sângele ombilical este aproape aceeași ca și în serul matern. Conform rezultatelor cercetării, raportul concentrației din lapte/plasmă este de 0,6-0,89 care, în funcție de viteza de eliminare la copil și de concentrația plasmatică a mamei, poate fi suficient pentru acumularea teofilinei la copil. Nu există experiență în utilizarea etilendiaminei la om.

Rezultatele experimentelor la animale

Teofilina nu are niciun efect teratogen la șobolan. După administrarea intraperitoneală la șoarece, teofilina a indus palatoschizis, malformații ale degetului și micromelie.

Au existat unele constatări cu privire la teofilină, aceasta putând provoca potențiale malformații cardiovasculare la persoanele cu sensibilitate crescută.

Etilendiamina administrată la șobolan în produsele alimentare nu a prezentat niciun semn al unui efect teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrat de piperazină

Metabisulfid de sodiu

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Soluția injectabilă nu se va amesteca cu alte medicamente în momentul administrării.

Soluția de aminofilină este alcalină. Adăugarea aminofilinei în soluția de glucoză crește pH-ul de la 7,7 la 10,45. Cu acest pH sunt incompatibile: insulina, eritromicina, amiodarona, benzil-penicilina potasică, cisatracurium, dobutamina, clorhidratul de tetraciclină, clorhidratul de verapamil, warfarina sodică, vitaminele B și C și altele.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 C°, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră, de clasă hidrolitică tip I, prevăzute cu inel de rupere sau cu punct de rupere sau cu inel de rupere și un inel colorat (verde) pe gâtul fiolei pentru identificare, a câte 10 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră, de clasă hidrolitică tip I, prevăzute cu inel de rupere sau cu punct de rupere sau cu inel de rupere și un inel colorat (verde) pe gâtul fiolei pentru identificare, a câte 10 ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A nu se utiliza medicamentul dacă în fiolă s-au format cristale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. ZENTIVA S. A.
Bulevardul Theodor Pallady, nr. 50
sector 3, București
România
Tel.: 4 021.304.75.97
e-mail: zentivaro@zentiva.com

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12370/2019/01-02

9. DATA REAUTORIZĂRII

Reautorizare: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.