

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

NOVPHYLLIN®
НОВФИЛИН®

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение I

Към Рег. № 99 00 438

Разрешение № 9595, 12. 05. 2010

Добрение № П-9596, 12. 05. 2010

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НОВФИЛИН 100 mg филмирани таблетки
NOVPHYLLIN 100 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една филмирана таблетка: теофилин-етилендиамин 100 mg
/theophylline-ethylenediamine/

Помощни вещества: за пълния списък на помощните вещества вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Описание: кръгли двойно изпъкнали филмирани таблетки със син цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Симптоматично поддържащо лечение на обратим бронхоспазъм при бронхиална астма в междупристъпния период;
- Самостоятелно или в комбинирана терапия с холинолитици и/или β -миметици при ХОББ.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката се адаптира към индивидуалната чувствителност на пациента, която зависи от много и различни фактори.

Дозата се определя в зависимост от телесното тегло. При определяне на началната доза за телесно тегло се приема идеалното тегло, тъй като известно, че активното вещество не се свързва с мастната тъкан.

Приложение на по-висока доза е необходимо при пушачи в сравнение с непушачи, поради повишена степен на елиминиране на продукта. При пушачи, които са в процес на отказване от тютюнопушене, дозировката трябва да се определи много внимателно поради възможно повишаване на концентрациите на активното вещество в кръвта.

При пациенти над 60 години отделянето на теофилин-етилендиамин се забавя.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, тежка хипоксия, увредена чернодробна функция, пневмонии, вирусни инфекции (особено грип), пациенти в напреднала възраст и такива приемащи други лекарства (вж. т. 4.5.), метаболизмът на теофилин-етилендиамин много често е забавен.

При високостепенно нарушение на бъбречната функция може да се стигне до кумулиране на метаболитите на теофилин-етилендиамин. Тези пациенти изискват по-ниски дози и увеличаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание.

Докладвано е забавяне на метаболизма на продукта при провеждане на имунизации против туберкулоза и грип, поради което в този период се налага намаляване на дозата на продукта.

Препоръчвани дози при възрастни и деца

Възраст в години	Телесно тегло в kg	Дневна доза в mg/kg
Деца		
6-8	20-25	24
8-12	25-40	20
Подрастващи		
12-16	40-60	18



Възрастни

50-70

11-13

Лечението трябва да започне вечер преди лягане с минимална терапевтична доза и в следващите 2-3 дни тя постепенно да се повиши.

Продължителността на лечението зависи от естеството, тежестта и протичането на заболяването и се определя само от лекуващия лекар.

Пациентите се различават помежду си по отношение на техния индивидуален отговор към действието на ксантините, поради което е необходимо индивидуално титриране на дозата. Равновесни плазмени концентрации се достигат обикновено 3-4 дни след установяване на индивидуалната доза. При отсъствие на клинични данни за достатъчен терапевтичен отговор се препоръчва определяне на плазмените концентрации на теофилин-етилендиамин 4-6 часа след последното дозиране. Пред вид стойностите на плазмените концентрации на теофилин-етилендиамин се препоръчват следните промени в дневната доза:

<u>Макс. плазмени концентрации</u>	<u>Промяна в дозировката най-близо до 100 mg</u>
< 10 µg/ml	Повишаване на дневната доза с 1/2
10-15 µg/ml	Повишение на дневната доза с 1/4, ако симптомите персистират
16-20 µg/ml	Не се изисква промяна в дневната доза
21-25 µg/ml	Намаление на дневната доза с 1/4
26-30 µg/ml	Пропускане приема на следващата доза и намаление на поддържащата доза с 1/2

Таблетките се приемат несдъвкани, след хранене, с достатъчно количество течност.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към теофилин-етилендиамин, други ксантини, етилендиамин или към някое от помощните вещества;
- Порфирия

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В хода на лечението с продукта е необходим редовен контрол на отговора на пациента към лечението.

Продуктът се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови заболявания като нестабилна стенокардия, склонност към тахиаритмии (при тежки пристъпни тахиартимии е необходимо да влезе в съображение алтернативно лечение), тежка артериална хипертония, застойна сърдечна недостатъчност (има данни за удължаване на плазмения полуживот), хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, белодробно сърце.

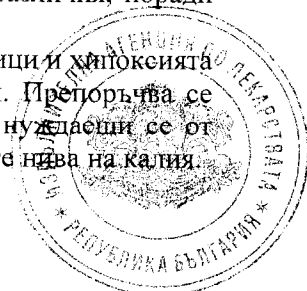
При пациенти с хипертиреоидизъм, язвена болест на стомаха и дуоденума, гастрит, чернодробни и бъбречни заболявания приложението на продукта изисква внимание и периодичен контрол върху състоянието на пациента.

Препоръчва се обсъждане на алтернативно лечение при пациенти с анамнеза за гърчове, тъй като теофилин-етилендиамин понижава прага на невро-мускулната възбудимост, което води до повишен риск от гърчове.

Теофилин-етилендиамин се характеризира с малка терапевтична ширина, което налага редовен контрол на хемодинамичните показатели.

Скоростта на метаболизиране показва значителни интериндивидуални различия, поради което е необходимо индивидуализиране на дозовия режим.

Хипокалиемията в резултат на лечение с бета-блокери, стероиди, диуретици и хипокалиемията с различна генеза могат да бъдат потенцирани от приема на ксантини. Препоръчва се особено внимание при пациенти, страдащи от тежка форма на астма, нуждаещи се от хоспитализация. В тези случаи е необходимо мониториране на плазмените нива на калия.



Лечението с продукта води до промени в резултатите от тестовете за определяне на холестерол, свободни мастни киселини, глюкоза, HDL и HDL/LDL съотношение, пикочна киселина.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Чернодробният клирънс на теофилин-етилендиамин се понижава при едновременно приложение с алкохол, алопуринол, циметидин, естроген-съдържащи контрацептиви, дисулфирам, ципрофлоксацин, макролидни антибиотици (еритромицин), метотрексат, мексилетин, пропafenон, пенткосфилин, пропранолол, тиабендазол, тиклопидин и верапамил.

При едновременно лечение с ципрофлоксацин дозата на теофилин-етилендиамин трябва да се намали с 30% от препоръчаната. Другите хинолони (пемфлосацин, пипемидова киселина) също могат да усилят действието на продукта, което налага намаляване на дозата му.

Пациенти, приемащи едновременно флувоксамин и теофилин-етилендиамин трябва да бъдат наблюдавани внимателно и ако е необходимо се препоръчва корекция в дозата на теофилин-етилендиамин.

Някои продукти като аминоксантин, изопротеренол, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин повишават клирънса на теофилин-етилендиамин, вероятно в резултат на индукция на чернодробните P450цитохром, свързаните изоензими.

Теофилин-етилендиамин и карбамазепин взаимно индуцират своя метаболизъм, което води до понижаване на техния терапевтичен ефект.

Теофилин-етилендиамин антагонизира кардиоваскуларните ефекти на аденозина и може да наруши транквилизиращия ефект на бензодиазепините, както и ефекта на оралните антикоагуланти.

Теофилин-етилендиамин усилва действието на други ксантин-съдържащи лекарства, β -симпатомиметици, кофеин и подобни продукти.

Едновременен прием на теофилин-етилендиамин с литий или β -блокери може да намали действието на последните, в резултат на повишаване на тяхната екскреция.

Приложението на халотан при пациенти, които приемат теофилин-етилендиамин може да доведе до тежки ритъмни нарушения.

Повишава чувствителността на миокарда към сърдечните гликозиди и повишава техния токсичен потенциал.

При едновременно лечение с ефедрин по-често могат да се наблюдават гадене, безпокойство, безсъние. Лечението с теофилин-етилендиамин на деца, приемащи ефедрин трябва да бъде ограничавано в максимална степен.

Теофилин-етилендиамин антагонизира ефекта на нервномускулните блокери.

Продуктът е мощен антидот на дипиридамол. Парентералното прилагане на дипиридамол едновременно с теофилин-етилендиамин води до значително понижаване на терапевтичния ефект на двата продукта.

Последните две лекарствени комбинации следва да бъдат изключени.

4.6. Бременност и кърмене

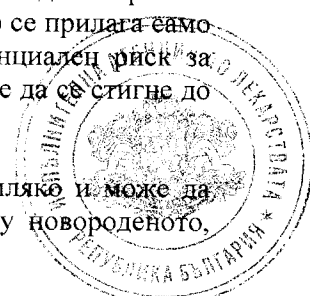
Бременност

Няма данни от добре контролирани клинични проучвания относно безопасното приложение на продукта при бременни жени. Има данни за тератогенен ефект при опитни животни. Потенциалният риск при хора не е известен.

Теофилин-етилендиамин преминава през плацентата. Продуктът не трябва да се прилага през първия триместър на бременността. През втория и третия триместър се прилага само при строга оценка на съотношението очаквана полза за майката/потенциален риск за плода и новороденото. При прилагане на продукта преди раждането може да се стигне до потискане на родилните контракции.

Кърмене

Теофилин-етилендиамин преминава в малки количества в майчиното мляко и може да предизвика неспокойствие, ускорена сърдечна дейност и повръщане у новороденото.



поради което не е препоръчително приложението му при кърмещи жени. При необходимост от лечение с продукта, кърменето трябва да се преустанови.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В някои случаи теофилин-етилендиамин може да повлияе реактивността и това да попречи на вземане на адекватно участие в уличното движение или при управление на машини. Това важи особено при комбинирано въздействие на продукта с алкохол или лекарства, които от своя страна повлияват реакциите.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често срещаните нежелани реакции, свързани с приложението на продукта са:

Стомашно-чревни нарушения

Гадене, повръщане, анорексия, горчив вкус в устата, диспепсия, чувство на тежест в стомаха.

Поради намаляване тонуса на вътрешния езофагеален сфинктер може да се наблюдава гастро-езофагеален рефлукс, който да се засили през нощта.

Нарушения на нервната система

Замаяност, световъртеж, главоболие, нервност, безсъние, възбуда, тремор.

Сърдечни и съдови нарушения

Палпитации, тахикардия, топли вълни, екстрасистоли и други нарушения на сърдечния ритъм, хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Увеличаване на дихателната честота.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Уртикария.

При съществуваща свръхчувствителност към етилендиамин могат да се наблюдават:

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Уртикария, пруритус.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Бронхоспазъм.

Общи реакции:

Повишена температура и тромбоцитопения.

4.9. Предозиране

Поради малката терапевтична ширина често се наблюдава предозиране при лечение с теофилин-етилендиамин. Прием на доза > 3 g при възрастни (40 mg/kg при деца) може да бъде със сериозни последици. Доза от порядъка на 4.5 g при възрастни и 60 mg/kg при деца може доведе до фатален изход.

Симптоми

От страна на храносмилателната система – гадене, повръщане, което често може да бъде тежко, коремни болки, диария, хематемеза.

От страна на нервната система - неспокойствие, объркване, продължителен тремор, гърчове. При поява на гърчове има опасност от развитие на хипоксия, ацидоза, рабдомиолиза, миоглобулинова бъбречна недостатъчност.

От страна на сърдечно-съдовата система - хипертония, тахиаритмия, синусова тахикардия.

Метаболитни нарушения - хипокалиемия, метаболитна ацидоза, хипергликемия, хипомагниезия.

Лечение

Прием на активен въглен, стомашна промивка, симптоматично лечение с бензодиазепини, нервномускулни блокери, метоклопрамид, барбитурати, антиаритмични средства, корекция на хипокалиемията



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други системни средства за обструктивни дихателни заболявания, ксантини

АТС КОД - R03DA 05

Теофилин-етилендиамин е сходен по химична структура с теофилин, но се характеризира с по-добра разтворимост във вода.

Най-голямо клинично значение имат следните фармакологични ефекти:

Гладка и напречно-набраздена мускулатура – бронходилатация, увеличаване силата на мускулната контракция и повишаване резистентността към умора на диафрагмата и скелетната мускулатура;

Сърдечно-съдова система – директна стимулация на миокарда, повишаване на сърдечния капацитет, понижаване на венозното налягане и намаление на преднатоварването на сърцето, слабо влияние върху стойностите на артериалното налягане, подобряване на коронарния кръвоток;

ЦНС – стимулация на дихателния и вазомоторен център;

Отделителна система - стимулация на диурезата в резултат на директно подобряване на бъбречното кръвообращение, повишаване броя на функциониращите гломерули и филтрационното налягане, потискане на тубулната реабсорбция на Na^+ и Cl^- йони.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение в организма – осъществява се в стомаха и горните отдели на стомашно-чревния тракт, степента и скоростта на резорбция не се влияят в значителна степен от едновременния прием с храна. Максимални плазмени концентрации се постигат средно 1 час след перорално прилагане на продукта. Оптимален бронходилататорен отговор в повечето случаи кореспондира с плазмени концентрации от порядъка на 10-20 $\mu\text{g/ml}$. Оптимален терапевтичен ефект при деца се постига при плазмени концентрации 7-14 $\mu\text{g/ml}$. Нежелани лекарствени реакции се наблюдават най-често при плазмени концентрации > 20 $\mu\text{g/ml}$.

Процесът на разпределение в екстрацелуларните течности и телесните тъкани е бърз и интензивен. Преминава частично през еритроцитната мембрана и през плацентарната бариера. Екскретира се с майчиното мляко, достигайки концентрации приблизително 70% от тези в плазмата.

Метаболизмът се осъществява в черния дроб, като основните метаболити са 1,3-dimethyluric acid, 1-methyluric acid и 3-methylxantine. Непромененото вещество и метаболитите се елиминират чрез бъбречна екскреция. Бъбречният клирънс съставлява средно 8-12% от общия плазмен клирънс. Малки количества непроменено вещество се излъчват чрез фекалиите. Плазменият полуживот показва по-високи стойности при непущачи с бронхиална астма, общият клирънс е по-нисък при болни със застойна сърдечна недостатъчност, ХОББ, белодробно сърце, пациенти с чернодробни заболявания и болни в напреднала възраст.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Средната летална доза при мишки, третирани перорално с теофилин-етилендиамин е 540 mg/kg т.м.

Канцерогенност/Мутагенност

Продължителни наблюдения при хора не са провеждани. Резултатите от продължителните проучвания за канцерогенно действие на продукта при експериментални животни не са неубедителни.

Няма данни за мутагенна активност при теста на Ames, в опити *in vitro* и *in vivo* за цитогенетично увреждане и при микронуклеус тест.

Репродуктивна токсичност/Тератогенност



Опити върху гризачи (мишки и плъхове) показват, че продуктът води до нарушения във фертилитета, приложен в дози надвишаващи средно 2 пъти, тези използвани в хуманната медицина.

Продуктът не е показал тератогенен ефект при плъхове и мишки, приложен в дози надвишаващи 2 до 3 пъти препоръчаните в практиката.

Ембриотоксичност е наблюдавана у плъхове третирани с доза 220 mg/kg т.м., при отсъствие на токсичен ефект у майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Коповидон

Талк

Магнезиев стеарат

Манитол

Етилцелулоза

Хидроксипропилцелулоза

Титанов диоксид

Полисорбат

Макрогол 400

Макрогол 6000

Боя Индиго Кармин E132

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години от датата на производството.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25⁰ С.

6.5. Данни за опаковката

Филмирани таблетки по 20 броя в блистер

По един или два блистера в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Да не се употребява след изтичане срока на годност, указан в опаковката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Актавис“ ЕАД

ул. „Атанас Дуков“ № 29

1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 9900438

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

30.12.1999г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Март, 2010

