ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЭУФИЛЛИН

Торговое название препарата: Эуфиллин
Действующее вещество (МНН): аминофиллин
Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения.
Состав:
активное вещество: аминофиллина – 24 мг;
вспомогательное вещество: вода для инъекций - 1 мл.
Описание: прозрачный бесцветный раствор.
Фармакотерапевтическая группа: бронхолитическое средство
Код АТХ: R03DA05

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Фармакологическое действие - *бронхолитическое, спазмолитическое, токолитическое и* умеренное *диуретическое*.
Эуфиллин представляет собой смесь, состоящую из 80 % теофиллина (1,3-диметилксантин) и 20 % этилендиамина (1,2-этилендиамин). Этилендиамин усиливает спазмолитическую (снимающую спазмы) активность и способствует растворению лекарственного средства. Действие препарата обусловлено в первую очередь содержанием в нем теофиллина.
Теофиллин проявляет выраженный бронхолитический эффект. Механизм действия теофиллина обусловлен способностью теофиллина блокировать аденозиновые рецепторы, неселективно ингибировать фермент фосфодиэстеразу и повышать тем самым концентрацию циклического 3 ', 5'-АМФ (цАМФ) в тканях, подавлять транспорт ионов кальция через «медленные» каналы клеточных мембран и уменьшать его выход из внутриклеточных депо.
Расслабляет мускулатуру бронхов, стимулирует дыхательный центр и улучшает альвеолярную вентиляцию, способствует насыщению крови кислородом и снижению концентрации углекислоты, что в конечном итоге приводит к снижению тяжести и частоты эпизодов апноэ. Усиливает вентиляцию легких в условиях гипогликемии.
Теофиллин подавляет эффекты ПГ на гладкие мышцы, снижает выброс гистамина и лейкотриенов из тучных клеток, повышает мукоцилиарный клиренс, стимулирует сокращение диафрагмы и улучшает функцию дыхательных и межреберных мышц.
Оказывает стимулирующее влияние на деятельность сердца, увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, повышает коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде. Снижает тонус кровеносных сосудов (главным образом сосудов мозга, кожи и почек). Оказывает периферическое вазодилатирующее действие, уменьшает легочное сосудистое сопротивление, понижает давление в «малом» круге кровообращения. Увеличивает почечный кровоток, усиливает выброс адреналина надпочечниками. Оказывает умеренный диуретический эффект. Расширяет внепеченочные желчные пути. Тормозит агрегацию тромбоцитов (подавляет фактор активации тромбоцитов и простагландина Е2 альфа), повышает устойчивость эритроцитов к деформации (улучшает реологические свойства крови), уменьшает тромбообразование и нормализует микроциркуляцию.
Обладает токолитическим действием, повышает кислотность желудочного сока. При использовании в больших дозах обладает эпилептогенным действием.

Фармакокинетика
Биодоступность препарата - 90-100%.
Максимальная концентрация (7 мкг/мл) при внутривенном введении достигается через 15 мин.
Объем распределения находится в диапазоне 300-700 мл/кг (30-70 % от «идеальной» массы тела), в среднем 450 мл/кг.
Связь с белками плазмы у взрослых – 60 %, у новорожденных – 36 %, у больных циррозом печени – 36 %. Проникает в грудное молоко (10 % от принятой дозы), через плацентарный барьер (концентрация в сыворотке крови плода несколько выше, чем в сыворотке крови матери).
Бронхолитические свойства проявляются в концентрациях 10-20 мкг/мл. Концентрация свыше 20 мг/мл является токсической. Возбуждающий эффект на дыхательный центр реализуется при более низком содержании препарата в крови -5- 10 мкг/мл.
Метаболизируется при физиологических значениях pH с высвобождением свободного теофиллина, который далее подвергается метаболизму в печени при участии нескольких изоферментов цитохрома Р450. В результате образуется 1,3-диметилмочевая кислота (45-55%), которая обладает фармакологической активностью, но уступает теофиллину в 1-5 раз. Кофеин является активным метаболитом и образуется в небольших количествах, за исключением недоношенных новорожденных и детей младше 6 мес, у которых вследствие чрезвычайно длительного периода полувыведения кофеина возникает его существенное накопление в организме.
У детей старше 3 лет и у взрослых феномен кумуляции кофеина отсутствует.
Период полувыведения у новорожденных и детей до 6 мес. - более 24 ч; у детей старше 6 мес. - 3,7 ч.; у взрослых - 8,7 ч.; у курильщиков (20-40 сигарет сутки) - 4-5 ч. (после отказа от курения нормализация фармакокинетики происходит на 3-4 мес); у взрослых с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), легочно-сердечной недостаточностью - свыше 24 ч.
Выводится почками. У новорожденных около 50 % теофиллина выводится с мочой в неизменном виде против 10 % у взрослых, что связано с недостаточной активностью ферментов печени.

Показания к применению
- Бронхообструктивный синдром любого генеза;
- Бронхиальная астма (препарат выбора у больных с бронхиальной астмой физического напряжения и как дополнительное средство при других формах);
- Астматический статус (в качестве дополнительной терапии);
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- Эмфизема легких;
- Хронический обструктивный бронхит;
- Гипертензия в «малом» круге кровообращения, ночное апноэ;
- Нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (в составе комбинированной терапии для уменьшения внутричерепного давления);
- Левожелудочковая сердечная недостаточность (в составе комплексной терапии);
- Апноэ новорожденных (состояние, характеризующееся периодами отсутствия дыхания в течение 15 секунд и сопровождающееся цианозом и брадикардией);
- Дыхание Чейна-Стокса.

Способ применения и дозы
Способ введения: внутривенно (струйно или капельно).
Взрослые. Вводят препарат медленно (в течение 4-6 минут) по 5-10 мл (0,12-0,24 г), который предварительно разводят в 10-20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

При появлении ощущения сердцебиения, головокружения, тошноты скорость введения замедляют или переходят на капельное введение, для этого 10-20 мл препарата (0,24-0,48 г) разводят в 100-150 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводят со скоростью 30-50 капель в минуту.
Парентерально вводят эуфиллин до 3 раз в сутки, не более 14 дней. Высшие дозы эуфиллина для взрослых при внутривенном введении: разовая - 0,24 г, суточная - 0,48 г.
Дети: При необходимости детям вводят эуфиллин, внутривенно капельно из расчета разовой дозы 2-3 мг/кг.
Во время терапии, больные должны находиться под тщательным наблюдением на предмет токсичности и, если возможно, следует также контролировать содержание теофиллина в плазме, дозы должны быть рассчитаны на основе идеальной массы тела, препарат **не рекомендуется для детей до 6-ти месячного возраста** из-за значительных колебаний в метаболизме теофиллина у детей раннего возраста.
Пациенты, не получавшие препараты теофиллина:
А. Нагрузочная доза эуфиллина 6 мг/кг массы тела может быть дана в/в медленно со скоростью, не превышающей 25 мг/мин.
Б. В зависимости от состояния пациента, поддерживающую дозу в течение следующих 12 ч можно рассчитать следующим образом:
— дети в возрасте от 6 месяцев до 9 лет: 1,2 мг/кг/ч (снижение до 1 мг/кг/ч после 12 ч);
— дети в возрасте от 9 до 16 лет и молодые взрослые курильщики: 1 мг/кг/ч (снижение до 0,8 мг/кг/ч после 12 ч);
— здоровые некурящие взрослые: 0,7 мг/кг/ч (снижение до 0,5 мг/кг/ч после 12 ч);
— пожилые пациенты и лица с легочным сердцем: 0,6 мг/кг/ч (снижение до 0,3 мг/кг/ч после 12 ч);
— пациенты с застойной сердечной недостаточностью или заболеваниями печени: 0.5 мг/кг/ч (снижение до 0,1-0,2 мг/кг/ч после 12 ч);
Пациенты, уже получающие теофиллин:
Нагрузочная доза может быть рассчитана на основании того, что каждые 0,5 мг/кг теофиллина вводимых в виде нагрузочной дозы могут привести к увеличению на 1 мкг/мл концентрации теофиллина в сыворотке.
В идеале, введение должно быть отложено до определения теофиллина в сыворотке крови. Если это не возможно и, если клиническая ситуация требует, чтобы вводился препарат, то вводят в дозе 3,1 мг/кг эуфиллина (эквивалент 2,5 мг/кг безводного теофиллина) на том основании, что это может привести к увеличению концентрации в сыворотке теофиллина примерно на 5 мкг/мл при введении в качестве нагрузочной дозы.
В дальнейшем переходят на поддерживающую дозу.

Побочные действия
Со стороны центральной и периферической нервной системы: возбуждение, беспокойство, нарушение сна, бессонница (особенно у детей), головная боль, головокружение, тремор, раздражительность, судороги, галлюцинации, бред, эпилептиформные припадки, спутанность/потеря сознания.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, кардиалгия, тахикардия, экстрасистолия, снижение артериального давления, сердечная недостаточность, повышение частоты приступов стенокардии, коллапс (при быстром введении), шок.
Со стороны мочевыделительной системы: повышение диуреза (вследствие повышения клубочковой фильтрации), у пациентов пожилого возраста - затруднение мочеиспускания (вследствие релаксации детрузора).
Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая сыпь, зуд, отек Квинке, эксфолиативный дерматит, анафилактический шок, бронхоспазм.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: стимуляция секреции желудочного сока, боль в желудке, снижение аппетита, гастроэзофагеальный рефлюкс, изжога, обострение

язвенной болезни, тошнота, рвота, при длительном применении - диарея, атония кишечника.
Метаболические нарушения: метаболический ацидоз, гипокалиемия, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипергликемия, нарушение кислотно-щелочного равновесия крови, рабдомиолиз.
Другие: боль в груди, тахипноэ, субфебрильная температура, гиперемия лица, ощущение жара, повышенная потливость, гипогликемия, слабость, одышка, альбуминурия.
Местные реакции: реакции в месте введения (уплотнение, гиперемия, болезненность).
Побочные эффекты уменьшаются при снижении дозы препарата, при замене способа введения (со струйного на капельное).

Противопоказания
Повышенная чувствительность к компонентам препарата, а также к другим производным ксантина (кофеин, пентоксифиллин, теобромин);
Острая сердечная недостаточность, стенокардия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, тяжелая артериальная гипертензия и гипотензия, отек легких, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
Геморрагический инсульт, кровоизлияние в сетчатку глаза, глаукома, кровотечение в анамнезе;
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения);
Эпилепсия, повышенная судорожная готовность;
Гипертиреоз, тиреотоксикоз;
Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность;
Порфирия;
Дети до 6-ти месячного возраста;
Применение детям одновременно с эфедрином.
С осторожностью:
Сепсис;
Длительная гипертермия;
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе);
Пожилой возраст (старше 55 лет);
Детский возраст до 14 лет (из-за возможных побочных явлений);
Неконтролируемый гипотиреоз (возможность кумуляции);
Распространенный атеросклероз сосудов;
Гиперплазия предстательной железы;
Тяжелая гипоксия;
Сахарный диабет;
Пациентам, страдающим бессонницей;
При нарушении функции почек.

Лекарственные взаимодействия
Фармацевтически несовместим с растворами кислот.
Эуфиллин не совместим с другими инъекционными препаратами в одном шприце, за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида.
Эуфиллин нельзя применять с растворами глюкозы, фруктозы (левулезы).
Эуфиллин повышает вероятность развития побочных эффектов *глюкокортикостероидов, минералокортикостероидов* (гипернатриемия), *средств для общей анестезии* (возрастает риск возникновения желудочковых аритмий), *средств, возбуждающих центральную нервную систему* (увеличивает нейротоксичность).

*Противодиарейные преп*араты и *пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы* ослабляют действие эуфиллина (связываются с ферментативной системой цитохрома Р450 и изменяют метаболизм аминофиллина).
Рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, изониазид, карбамазепин и морацизин, являясь индукторами микросомального окисления, повышают клиренс эуфиллина, что может потребовать увеличение его дозы.
При одновременном применении с антибиотиками группы *макролидов, линкомицином, аллопуринолом, циметидином, изопреналином*, небольшими дозами *этанола, дисульфирамом, фторхинолонами, рекомбинантным интерфероном альфа, метотрексатом, мексилетином, пропафеноном, тиабендазолом, тиклопидином, верапамилом* и при *вакцинации против гриппа* интенсивность действия эуфиллина может увеличиваться, что может потребовать снижения его дозы.
Усиливает действие *бета-адреномиметиков и диуретиков* (в том числе за счет увеличения клубочковой фильтрации).
Снижает эффективность препаратов *лития и бета-адреноблокаторов.*
Совместим со *спазмолитиками*/
Не применяют совместно с другими производными *ксантина.*
С осторожностью назначают одновременно с *антикоагулянтами.*

Особые указания
Перед парентеральным введением раствор необходимо нагреть до температуры тела.
При введении препарата пациент должен находиться в положении лежа, врачу следует контролировать артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и общее состояние больного.
Раствор готовить непосредственно перед применением: для струйного введения разовую дозу препарата разводят в 10-20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, для внутривенного капельного введения разовую дозу препарата предварительно разводят в 100-150 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.
Доза препарата подбирается индивидуально, учитывая возможность различной скорости введения.
Пожилым пациентам рекомендуется снизить дозу препарата из-за замедленного выведения его из организма.
Если пациент принимает препараты теофиллина внутрь, дозу эуфиллина для внутривенного введения следует снижать.
Следует соблюдать осторожность при употреблении больших количеств кофеинсодержащих продуктов или напитков в период лечения.
Теофиллин может изменять некоторые лабораторные показатели: увеличивать количество жирных кислот и уровень катехоламинов в моче.
Курение и употребление алкоголя может привести к повышению клиренса теофиллина и, соответственно, к уменьшению его терапевтического эффекта и необходимости применения более высоких доз.
Лихорадка, независимо от причины ее возникновения, может уменьшить скорость вывода теофиллина.
Пациентам с судорожными состояниями в анамнезе следует избегать применения теофиллина и прибегать к альтернативному лечению.
Применение при беременности и лактации
При необходимости применения препарата в период беременности следует сопоставить предполагаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода.
При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, кормление грудью следует прекратить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами и занятие другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

Во время лечения препаратом не рекомендуется управлять транспортными средствами, механизмами, а также заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

При концентрациях теофиллина в плазме крови более 20 мг/кг (110 мкмоль/л) могут возникнуть следующие симптомы:

Симптомы: снижение аппетита, гастралгия, диарея, тошнота, рвота (в том числе с кровью), желудочно-кишечное кровотечение, тахипноэ, гиперемия кожи лица, гипервентиляция, тахикардия, наджелудочковые и желудочковые аритмии, артериальная гипотензия или артериальная гипертензия, метаболические расстройства (гипокалиемия, гиперкальциемия, гипофосфатемия, гиперурикемия, гипергликемия, метаболический ацидоз, респираторный алкалоз), двигательное возбуждение, тревожность, светобоязнь, тремор, кома, судороги. При тяжелом отравлении могут развиться эпилептоидные судороги (особенно у детей без возникновения каких-либо предвестников), гипоксия.

Другие токсические проявления включают спутанность сознания, деменцию, токсический психоз, симптомы острого панкреатита, рабдомиолиз с почечной недостаточностью.

Лечение: Зависит от выраженности симптомов и включает отмену препарата, коррекцию гемодинамики, стимуляцию выведения теофиллина из организма (форсированный диурез, гемосорбция, плазмосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ), назначение симптоматических средств, оксигенотерапию, искусственную вентиляцию легких. Для купирования судорог следует применять диазепам. Применение барбитуратов нецелесообразно. Следует избегать при желудочковых аритмиях применения таких антиаритмических препаратов, обладающих просудорожным действием, как лидокаин, из-за риска обострения судорог.

Для эффективности и безопасности сывороточную концентрацию препарата следует поддерживать в пределах 10-15 мг/кг, при отсутствии возможности определения концентрации теофиллина в крови его суточная доза не должна превышать 10 мг/кг.

Форма выпуска

Ампулы по 5 мл или 10 мл вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить в сухом и защищенном от света места, при температуре не выше 25^0C.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не употреблять после истечения указанного на упаковке срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель:/ Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

СП ООО “Jurabek Laboratories”
100003, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Алмазар 165.
Тел/факс: (99878) 1500303
Web: www.jurabek.uz