

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Miofilin 100 mg capsule

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conține aminofilină (teofilinăetilendiamină) 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsule

Capsule gelatinoase tari nr. 2, cu cap și corp de culoare crem opac, care conțin o pulbere de culoare slab gălbuie.

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul bronhospasmului și profilaxia de durată a crizelor de dispnee în formele ușoare și moderate de astm bronșic; bronhopneumopatia obstructivă cronică, forma spastică.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

Administrare orală

Doza se va adapta în funcție de răspunsul individual și eventuala apariție a reacțiilor adverse. În general, se recomandă să se administreze doze mici în primele zile de tratament. Acestea vor fi apoi crescute în funcție de concentrația plasmatică a teofilinei, de efectul terapeutic și de toleranță. La pacienții cu obezitate, doza se stabilește în funcție de greutatea ideală.

#### **Doze**

*Adulți și adolescenți:*

Doza recomandată este de 10-15 mg aminofilină/kg și zi, administrată oral, fracționat în 2-4 prize. Se începe cu doza mică, crescând progresiv, dacă este cazul, la intervale de 3 zile. La adolescenți nu se va depăși doza de 600 mg/zi.

*Copii cu vârsta între 6-12 ani:*

Doza recomandată este de 12 mg aminofilină/kg și zi, aceasta putând fi crescută până la 15 mg aminofilină/kg și zi, fără a se depăși 400 mg/zi.

Se recomandă controlul clinic al pacientului, eventual monitorizarea concentrației plasmatice a teofilinei pentru a stabili doza optimă terapeutică individuală și scăderea riscului toxicității.

*Copii cu vârsta sub 6 ani*

Pentru copii sub 6 ani, se recomandă utilizarea altor forme farmaceutice, adecvate acestei grupe de vârstă.

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.

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.

### **4.3 Contraindicații**

Miofilin este contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la aminofilină, teofilină, etilendiamină sau la oricare dintre excipienții acestui medicament enumerați la pct. 6.1.;
- Hipersensibilitate la alți derivați xantini;
- Porfirie acută;
- Copii cu vârsta sub 6 ani.

### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Miofilin trebuie administrat cu prudență la pacienții cu:

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

Precauțiile speciale de reducere a dozelor (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 aminofilinei), 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. Deoarece timpul mediu de înjumătățire al teofilinei este mai scurt la fumători decât la nefumători, primul grup poate necesita doze mai mari de aminofilină.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

*Miofilin acționează sinergic cu alte medicamente xantinicе, β-simpatomimetice, cafeină și alte substanțe similare. Miofilin nu se administrează concomitent cu alți derivați de xantină, băuturi care conțin cafeină*

*Utilizarea concomitentă a următoarelor medicamente poate reduce concentrațiile plasmaticе de teofilină:*

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

*Utilizarea concomitentă a următoarelor medicamente poate crește concentrațiile plasmaticе de teofilină cu risc crescut de supradozaj și reacții adverse:*

- *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 ciprofloxacină, doza de Miofilin trebuie redusă la maxim 60% din doza recomandată. În tratamentul concomitent cu enoxacină, doza de Miofilin trebuie redusă la maxim 30% din doza recomandată. Acțiunea teofilinei poate fi, de asemenea, potențată de alte chinolone (de exemplu norfloxacină, pefloxacină, acidul pipemidic). Prin urmare, în terapia concomitentă cu teofilină și chinolone, se recomandă determinarea concentrațiilor plasmaticе de teofilină, la intervale scurte de timp.*

*Utilizarea concomitentă de Miofilin poate reduce eficacitatea adenozeinei, 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 ale potasiului să fie monitorizate în aceste situații deoarece aminofilina poate determina hipokaliemie.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Există date într-un număr limitat privind utilizarea aminofilinei la femeile gravide. Aminofilina nu trebuie utilizată în timpul primului trimestru de sarcină. În al doilea 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 aminofilinei 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;
- 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.

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 µg/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 plasmatice peste 25 µg/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.

#### 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

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Simptomele intoxicației

La concentrații plasmatice 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 plasmatice 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 plasmatice 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.

În cazul supradozajului, este necesară internarea de urgență într-un serviciu de specialitate.

*Terapia intoxicației*

Manifestări ușoare de supradozaj:

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

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 aminofilină 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 un complex care conține 86% teofilină anhidră și etilendiamină.

Proprietățile farmacodinamice ale aminofilinei sunt cele ale teofilinei.

Teofilina inhibă nespecific fosfodiesterazele și încetinește degradarea AMP<sub>c</sub> la nivelul musculaturii bronșice, căilor biliare și tractului gastro-intestinal (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.

Teofilina exercită următoarele efecte:

- un efect bronhodilatator prin relaxarea musculaturii netede bronșice (efect de intensitate mai mică decât în cazul simpatomimetecelor, 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 LTD<sub>4</sub> asupra receptorilor specifici și blocării eliberării de autacoizi proinflamatori din mastocite de către adenozină și prin inhibarea fosfodiesterazei de tip IV. În astmul alergic teofilina diminuează obstrucția tardivă a căilor respiratorii, scade răspunsul la histamină și inhibă migrarea 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 în 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 adenozeinei).
- vasodilatație coronariană, stimulare cardiacă cu creșterea nevoii de oxigen a inimii, scade presarcina, micșorează presiunea de umplere venoasă, dilată arterele pulmonare, având efect cronotrop și inotrop asupra cordului. În insuficiența cardiacă crește debitul-bătaie, 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.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale aminofilinei sunt foarte importante, existând o corelație strânsă între concentrația plasmatică și efectele terapeutice și toxice; indicele terapeutic este mic, iar variabilitatea individuală mare.

Aminofilina, după administrarea orală eliberează teofilina activă. Efectul terapeutic este evident la concentrații plasmatiche ale teofilinei de 10-15 micrograme/ml, la care reacțiile adverse sunt rare și minore; reacțiile adverse sunt frecvente la concentrații mai mari de 20 micrograme/ml și pot fi grave, chiar letale, la concentrații de 30-40 micrograme/ml sau mai mari.

Teofilina se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de aproximativ de 56%, în special de albumine.

Volumul aparent de distribuție este de 0,45 litri/kg.

Metabolizarea se face predominant hepatic cu intervenția izoenzimelor citocrom P450. Se produce N-demetilarea mediată de citocromul P450 IA2 și 8-hidroxilarea mediată de citocromul P450 3A3 și 2E1. Unii dintre metaboliți păstrează, în parte, activitate farmacodinamică. Capacitatea de metabolizare este limitată, ceea ce face ca cinetica epurării să fie dependentă de doză-modificările concentrației plasmatiche pot fi disproporționat de mari odată cu creșterea dozelor. Metabolizarea este mai rapidă la copii și la fumători decât la adulți, respectiv nefumători.

18% din doza de teofilină se elimină prin urină ca atare, restul sub formă de metaboliți.

Clearance-ul teofilinei are o valoare medie de 0,65 ml/minut și kg.

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 atrofi 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 greutatei 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. Teofilina se demetilează rapid *in vivo*. Rezultatele obținute *in vitro* sunt de mică importanță pentru om.

În studii cu durată de doi ani, la administrarea a 75 mg/kg corp de teofilină la șoareci 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 *in vitro*, și *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**

#### *Conținutul capsulei*

Amidon de porumb

Povidona K 30

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Stearat de magneziu

#### *Corpul și capacul capsulei*

Dioxid de titan (E171),

Oxid galben de fer (E172),

Gelatină.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 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 2 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50  
Sector 3, 032266, București  
România

## **8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16642/2026/01

## **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2026

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2026

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