

Склад

діюча речовина: theophylline;

1 таблетка містить теофіліну моногідрату у перерахуванні на теофілін 100 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, амонійно-метакрилатного сополімеру дисперсія, метакрилатного сополімеру дисперсія, магнію стеарат, тальк.

Лікарська форма

Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 100 мг - білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою;

Фармакотерапевтична група

Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Теофілін. Код АТС R03D A04.

Фармакодинаміка

Теофілін - бронхолітичний засіб групи метилксантинів. Механізм дії зумовлений переважно блокуванням аденозинових рецепторів, пригніченням фосфодіестераз, підвищенням вмісту внутрішньоклітинного цАМФ, зниженням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, унаслідок чого розслаблюється гладенька мускулатура бронхів, шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, матки, коронарних, церебральних і легеневих судин, зменшується периферичний судинний опір; підвищується тонус дихальної мускулатури (міжреберних м'язів та діафрагми), знижується опір легеневих судин і поліпшується оксигенація крові, активується дихальний центр довгастого мозку, підвищується його чутливість до вуглекислого газу, поліпшується альвеолярна вентиляція, що призводить до зниження тяжкості та частоти епізодів апное; усуває ангіоспазм, підвищує колатеральний кровотік та насичення крові киснем, зменшує перифокальний і загальний набряк мозку, знижує лікворний і, відповідно, внутрішньочерепний тиск; поліпшує реологічні властивості крові, зменшує тромбоутворення, гальмує агрегацію тромбоцитів (пригнічуючи фактор активації тромбоцитів і простагландин F_{2α}), нормалізує мікроциркуляцію; виявляє протиалергічний ефект, пригнічуючи дегрануляцію опасистих клітин і знижуючи рівень медіаторів алергії (серотоніну, гістаміну, лейкотрієнів); посилює нирковий кровотік, проявляє діуретичну дію, зумовлену зниженням

канальцевої реабсорбції, збільшує виведення води, іонів хлору, натрію.

Фармакокінетика

При пероральному прийомі теофілін повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті, біодоступність становить приблизно 90%. При прийомі теофіліну у вигляді таблеток пролонгованої дії максимальна концентрація досягається через 6 годин. Зв'язування з білками плазми крові становить: у здорових дорослих - приблизно 60%, у хворих на цироз печінки - 35%. Проникає крізь гістогематичні бар'єри, розподіляючись у тканинах. Приблизно 90% теофіліну метаболізується у печінці з участю кількох ізоферментів цитохрому P450 до неактивних метаболітів - 1,3-диметилсечової кислоти, 1-метилсечової кислоти та 3-метилксантину. Екскретується в основному нирками у вигляді метаболітів; у незмінному стані виводиться у дорослих до 13%, у дітей - до 50% лікарського засобу. Частково проникає у грудне молоко. Період напіввиведення теофіліну залежить від віку та наявності супутніх захворювань і становить: у дорослих пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, - 6-12 годин; у дітей віком від 6 місяців - 3-4 години; в осіб, які палять - 4-5 годин; в осіб літнього віку і при серцевій недостатності, порушенні функції печінки, набряку легенів, хронічних обструктивних хворобах легенів і бронхіті - понад 24 години, що потребує відповідної корекції інтервалу між прийомом лікарського засобу.

Терапевтичні концентрації теофіліну в крові становлять: для досягнення бронхолітичного ефекту - 10-20 мкг/мл, для збуджуючого ефекту на дихальний центр - 5-10 мкг/мл. Токсичні концентрації - понад 20 мкг/мл.

Показання

- бронхіальна астма;
- хронічні обструктивні захворювання легень (хронічний обструктивний бронхіт, емфізема легень);
- легенева гіпертензія;
- синдром центрального нічного апное.

Протипоказання

Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів лікарського засобу, а також до інших похідних ксантину (кофеїн, пентоксифілін, теобромін), гостра серцева недостатність, стенокардія, гострий інфаркт міокарда, гострі порушення серцевого ритму, пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, тяжка артеріальна гіпер- та гіпотензія, розповсюджений атеросклероз судин, набряк легенів, геморагічний інсульт, глаукома, крововилив у сітківку ока, кровотеча в анамнезі,

виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (у стадії загострення), гастроезофагеальний рефлюкс, епілепсія, підвищена судомна готовність, неконтрольований гіпотиреоз, гіпертиреоз, тиреотоксикоз, порушення функцій печінки та/або нирок, порфірія, сепсис, застосування дітям одночасно з ефедрином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Лікарські засоби , що підвищують кліренс теофіліну: аміноглютетимід, протиепілептичні засоби (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, примідон), магнію гідроксид, ізопротеренол, літій, морацизин, рифампіцин, ритонавір, сульфінпіразон, барбітурати (особливо фенобарбітал і пентобарбітал). Ефект теофіліну може бути меншим також у курців. У пацієнтів, які одночасно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище лікарських засобів, потрібно контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові і коригувати дозу, якщо це необхідно.

Лікарські засоби , що знижують кліренс теофіліну: алопуринол, ацикловір, карбімазол, фенілбутазон, флувоксамін, іміпенем, ізопреналін, циметидин, флуконазол, фуросемід, пентоксифілін, дисульфірам, інтерферон, нізатидин, антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем), аміодарон, парацетамол, пробенецид, ранітидин, такрин, пропafenон, пропранолол, окспентифілін, ізоніазид, лінкоміцин, метотрексат, зафірлукаст, мексилетин, фторхінолони (офлоксацин, норфлоксацин, при застосуванні ципрофлоксацину необхідно зменшити дозу мінімум на 60 %, еноксацину - на 30 %), макроліди (klarитроміцин, еритроміцин), тиклопідин, тіабендазол, вілоксацину гідрохлорид, пероральні контрацептиви, вакцина проти грипу. У пацієнтів, які паралельно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище лікарських засобів, слід контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові і зменшити дозу, якщо це необхідно.

Плазмозна концентрація теофіліну може бути знижена при одночасному застосуванні теофіліну із лікарськими засобами рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Сумісне застосування теофіліну та фенітоїну може спричинити зниження рівня останнього.

Ефедрин посилює дію теофіліну.

Слід уникати комбінації теофіліну і флувоксаміну. У разі неможливості уникнути цієї комбінації пацієнтам необхідно приймати половину дози теофіліну та уважно контролювати плазмові концентрації останнього.

З особливою обережністю слід застосовувати комбінації теофіліну та аденозину, бензодіазепіну, галотану і ломустину. Наркоз галотаном може спричинити серйозні порушення серцевого ритму у пацієнтів, які приймають теофілін.

Слід уникати одночасного застосування теофіліну і великої кількості їжі та напоїв, що містять метилксантини (кава, чай, какао, шоколад, кока-кола та подібні тонізуючі напої), лікарських засобів, що містять похідні ксантину (кофеїн, теобромін, пентоксифілін), α і β -адренергічні агоністи (селективні і неселективні), глюкагон, зважаючи на потенціювання ефектів теофіліну.

Сумісне застосування теофіліну з β -адреноблокаторами може антагонізувати його бронходилатуючу дію; з кетаміном, хінолонами - знижує судомний поріг; з аденозином, літію карбонатом і антагоністами β -рецепторів - знижується ефективність останніх; з доксапрамом - може спричинити стимуляцію центральної нервової системи.

Теофілін може посилювати ефект діуретиків та резерпіну.

Потрібно уникати паралельного застосування теофіліну та антагоністів β -рецепторів, оскільки теофілін може втратити свою ефективність.

Існують суперечливі докази потенціювання ефектів теофіліну при грипозних станах.

Ксантини можуть потенціювати гіпокаліємію, зумовлену терапією агоністами β -адренорецепторів, стероїдами, діуретиками і гіпоксією. Це стосується госпіталізованих пацієнтів з тяжкою астмою та виникає необхідність контролювати рівні калію в сироватці крові.

Особливості застосування

Теофілін слід призначати тільки у разі гострої потреби із обережністю при нестабільній стенокардії, захворюваннях серця, при яких може спостерігатися тахіаритмія; при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії, порушеннях функцій нирок та печінки, при гіпертиреозі, при гострій порфірії, при хронічному алкоголізмі та захворюваннях легень, пацієнтам з виразковою хворобою в анамнезі і пацієнтам віком від 60 років.

Застосування теофіліну при вираженому атеросклерозі судин, сепсисі можливе з обережністю, під наглядом лікаря, при наявності показань до застосування теофіліну. Обмеження щодо застосування теофіліну при гастроєзофагеальному рефлюксі пов'язане з впливом на гладенькі м'язи кардіоезофагеального сфінктера, що може погіршити стан пацієнта при гастроєзофагеальному рефлюксі, посилюючи рефлюкс.

Тютюнопаління та вживання алкоголю можуть призвести до підвищення кліренсу теофіліну і, відповідно, до зменшення його терапевтичного ефекту та необхідності застосування більш високих доз.

Під час лікування теофіліном необхідно здійснювати уважне спостереження та зменшити дозу при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю, хронічним алкоголізмом, порушенням функції печінки (особливо при цирозі), зі зниженою концентрацією кисню в крові (гіпоксемія), з гарячкою, хворим на пневмонію або вірусними інфекціями (особливо на грип) через можливе зниження кліренсу теофіліну. Одночасно необхідно контролювати рівні теофіліну у плазмі крові, що перевищують норму.

Необхідне спостереження при лікуванні теофіліном пацієнтів із пептичною виразкою, серцевою аритмією, артеріальною гіпертензією, іншими кардіоваскулярними захворюваннями, гіпертиреозом або гострими фебрильними станами.

Пацієнтам із судомними станами в анамнезі слід уникати застосування теофіліну і застосовувати альтернативне лікування.

Підвищеної уваги вимагає застосування лікарського засобу пацієнтами, які страждають безсонням, а також чоловікам літнього віку з попереднім збільшенням передміхурової залози в анамнезі через ризик затримки сечі.

У разі необхідності застосування амінофіліну (теофілін-етилендіамін) пацієнтам, які вже застосовували теофілін, необхідно знову моніторити рівні теофіліну у плазмі крові.

Зважаючи на неможливість гарантувати біоеквівалентність окремих лікарських засобів, що містять теофілін з пролонгованим вивільненням, перехід від терапії лікарським засобом Неофілін, у формі таблеток з пролонгованим вивільненням, до іншого лікарського засобу групи ксантинів з пролонгованим вивільненням необхідно здійснювати за допомогою повторного титрування дози та після клінічної оцінки.

Під час лікування теофіліном необхідно дотримуватись особливої обережності при тяжкій астмі. У таких ситуаціях рекомендується контролювати рівень калію в сироватці.

Погіршення симптомів астми вимагає термінової медичної допомоги. У разі гострої астматичної атаки у пацієнта, який отримує теофілін пролонгованої дії, слід дуже обережно призначати внутрішньовенний амінофілін.

Половину рекомендованої навантажувальної дози амінофіліну (зазвичай 6 мг/кг) слід вводити обережно, тобто 3 мг/кг.

У разі необхідності застосування теофіліну дітям з пірексією чи дітям з епілепсією та судомами в анамнезі потрібно ретельно спостерігати за їхнім клінічним станом та моніторити рівні теофіліну у плазмі крові. Теофілін не є лікарським засобом вибору для дітей, хворих на бронхіальну астму.

Теофілін може змінювати деякі лабораторні показники: збільшувати кількість жирних кислот та рівень катехоламінів у сечі.

В разі розвитку побічних реакцій необхідно контролювати рівень теофіліну в крові.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Враховуючи, що в чутливих хворих при застосуванні лікарського засобу можуть виникнути побічні реакції (запаморочення), на час прийому лікарського засобу слід утриматися від керування транспортними засобами та інших робіт, що потребують концентрації уваги.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність.

Теофілін проникає крізь плаценту.

Застосування лікарського засобу в період вагітності можливе за відсутності безпечної альтернативи, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. У вагітних потрібно частіше визначати концентрацію теофіліну в сироватці крові і відповідним чином коригувати дозу. Слід уникати застосування теофіліну наприкінці періоду вагітності, тому що він може пригнічувати скорочення матки, спричинити тахікардію у плода.

Годування груддю.

Теофілін проникає у грудне молоко, через це терапевтичні концентрації в сироватці крові можуть бути досягнуті у дітей. Його застосування матерям, які годують груддю, допускається тільки в тому випадку, якщо передбачувана користь для матері перевищує ризик для новонародженого.

Теофілін може спричинити підвищену дратівливість новонародженого, з цієї причини терапевтична доза теофіліну повинна бути якомога нижчою.

Грудне годування слід проводити безпосередньо перед прийомом лікарського засобу. Необхідно ретельно контролювати будь-які ефекти теофіліну у немовлят. Якщо потрібні більш високі терапевтичні дози, годування груддю необхідно припинити.

Фертильність.

Немає клінічних даних про фертильність у людей. З доклінічних даних відомо про несприятливий вплив теофіліну на фертильність чоловіків і жінок.

Спосіб застосування та дози

Лікарський засіб приймати внутрішньо за 30-60 хвилин до їди або через 2 години після їди, запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетку 300 мг можна розділити навпіл (таблетки по 100 мг - не ділити), але не можна подрібнювати, розжовувати або розчиняти у воді. У деяких випадках, для зменшення подразнювального впливу на слизову оболонку шлунка, лікарський засіб потрібно приймати під час або одразу після прийому їжі.

Режим дозування встановлюється індивідуально, залежно від віку, маси тіла пацієнта та особливостей метаболізму.

Початкова добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років з масою тіла більше 45 кг становить 300 мг (1 таблетка по 300 мг 1 раз на добу або 3 таблетки по 100 мг 1 раз на добу). Через 3 дні прийому лікарського засобу добову дозу підвищити до 450 мг (1½ таблетки по 300мг), ще через 3 дні лікування, при необхідності, добову дозу можна підвищити до 600мг (по 1 таблетці по 300 мг 2 рази на добу або 3 таблетки по 100 мг 2 рази на добу).

Підвищення доз можливе тільки за умови доброї переносимості.

Дітям віком від 6 до 12 років з масою тіла 20-45 кг добова доза становить 150 мг (½таблетки по 300 мг 1 раз на добу). Через 3 дні прийому лікарського засобу добову дозу підвищити до 300 мг (по ½ таблетки по 300 мг 2 рази на добу), ще через 3 дні лікування добову дозу можна збільшити до 450-600 мг (по 1½ таблетки по 300 мг 1 раз на добу або по 1 таблетці по 300мг 2рази на добу, або по

3 таблетки по 100 мг 2 рази на добу).

Для пацієнтів літнього віку із серцево-судинними захворюваннями рекомендована добова доза лікарського засобу становить 8 мг/кг маси тіла. Максимальний терапевтичний ефект починає проявлятися на 3-4 день після початку лікування.

Для пацієнтів, які палять, добову дозу можна поступово збільшити до 900-1050мг (3-3½ таблетки по 300 мг).

Пацієнтам із синдромом центрального нічного апное можна приймати разову дозу лікарського засобу на ніч.

Подальше підвищення доз рекомендується проводити на підставі визначення концентрації теофіліну в сироватці крові.

Дозування підбирати індивідуально, але зазвичай таблетки приймають 2 рази на добу. Пацієнтам з найбільш тяжким клінічним проявом симптомів слухним є застосування більш високих ранкових чи вечірніх доз.

Для пацієнтів, у яких симптоми утримуються в нічний час або в день, незалежно від проведення іншої терапії або якщо вони не отримували теофілін, терапія може бути доповнена рекомендованою одноразовою ранішньою або вечірньою добовою дозою теофіліну.

При призначенні високих доз у ході лікування контролюють концентрації теофіліну у плазмі крові (терапевтична концентрація знаходиться у межах 10-15 мкг/мл).

Загальна доза не повинна перевищувати 24 мг/кг маси тіла для дітей і 13 мг/кг для дорослих. Незважаючи на це, визначення рівня теофіліну у плазмі через 4-8 годин після застосування і не менше ніж через 3 дні після кожної зміни дози дає змогу точніше оцінити необхідність конкретної дози через наявність значних індивідуальних відмінностей у ступені виведення у окремих пацієнтів.

Наведена таблиця може бути використана як настанова щодо правильного дозування.

Концентрація теофіліну у плазмі (мкг/мл)	Результат	Направлення (якщо клінічно показано)
Ниже 10	Занадто низька	Збільшення дози на 25%
10-20	Нормальна	Підтримуюча доза

20-25	Дуже висока	Зменшення дози на 10%
25-30	Дуже висока	Пропуск наступної дози і подальше зменшення дози на 25%
Понад 30	Дуже висока	Пропуск наступних двох доз і подальше зменшення дози на 50%

Діти

Лікарський засіб не застосовувати дітям віком до 6 років з масою тіла менше 20 кг.

Передозування

Передозування спостерігається, якщо концентрація теофіліну в сироватці крові перевищує 20 мг/мл (110 мкмоль/л).

Симптоми. Тяжкі симптоми можуть розвинутиися через 12 годин після передозування лікарських форм з пролонгованим вивільненням.

Травний тракт: нудота, блювання (часто тяжкі форми), болі в епігастрії, діарея, гематемезис, панкреатит.

Центральна нервова система: марення, збудження, занепокоєння, деменція, токсичний психоз, тремор, посилені рефлексії кінцівок і судоми, м'язова гіпертонія. У дуже тяжких випадках може розвинутиися кома.

Серцево-судинна система: синусова тахікардія, ектопічний ритм, надшлуночкова і шлуночкова тахікардія, артеріальна гіпертензія/гіпотензія, різке зниження артеріального тиску.

Метаболічні порушення: метаболічний ацидоз, гіпокаліємія (через перехід калію з плазми в клітини може розвинутиися швидко і у тяжкій формі), гіпофосфатемія, гіперкальціємія, гіпомагніємія, гіперглікемія, рабдоміоліз.

Інші: дихальний алкалоз, гіпервентиляція, гостра ниркова недостатність, дегідратація чи посилення інших проявів побічних реакцій.

Лікування. Припинення застосування лікарського засобу, промивання шлунка, внутрішньо - активоване вугілля, осмотичні проносні засоби (протягом 1-2 годин після передозування); гемодіаліз. Контроль рівня теофіліну в сироватці крові до нормалізації показників, моніторинг ЕКГ та функції нирок.

При судомному синдромі показане застосування діазепаму.

Пацієнтам, які не страждають на бронхіальну астму, при появі вираженої тахікардії можливе застосування неселективних β -адреноблокаторів. У тяжких випадках можна прискорити виведення теофіліну за допомогою гемосорбції або гемодіалізу.

Необхідно уникнути/запобігти появі гіпокаліємії. У випадку гіпокаліємії необхідна термінова внутрішньовенна інфузія розчину калію хлориду, моніторинг рівня калію та магнію у плазмі крові.

У разі застосування великих кількостей калію може розвинутися гіперкаліємія під час відновлення. Якщо рівень калію у плазмі низький, слід якомога швидше виміряти концентрацію магнію у плазмі крові.

Слід уникати при шлуночкових аритміях застосування таких антиаритмічних лікарських засобів, що мають протисудомну дію, як лідокаїн, через ризик загострення судом. Для усунення блювання слід застосовувати антиеметики, такі як метоклопрамід або ондансетрон.

При тахікардії з адекватним серцевим дебітом краще не застосовувати лікування.

При небезпечному для життя передозуванні з порушеннями серцевого ритму - введення пропранололу неастматичним пацієнтам (1 мг для дорослих та 0,02 мг/кг маси тіла для дітей). Цю дозу можна застосовувати кожні 5-10 хвилин до нормалізації серцевого ритму, але не перевищувати максимальну дозу 0,1 мг/кг маси тіла. Пропранолол може викликати тяжкий бронхоспазм у хворих на астму, тому в таких випадках слід застосовувати верапаміл.

Подальше лікування залежить від ступеня передозування та перебігу інтоксикації, а також від наявних симптомів.

Побічні реакції

Побічні реакції зазвичай спостерігаються при плазмових концентраціях теофіліну >20 мкг/мл.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:
підвищення частоти дихання.

З боку шлунково-кишкового тракту: печія, зниження апетиту/анорексія при тривалому застосуванні, нудота, блювання, біль у животі, діарея, гастроєзофагеальний рефлюкс, загострення виразкової хвороби, стимуляція секреції кислоти шлункового соку, атонія кишечника, крововиливи травного

тракту.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: порушення функції печінки, жовтяниця.

З боку нирок та сечовидільної системи: посилення діурезу, особливо у дітей, затримка сечовипускання у чоловіків літнього віку.

З боку обміну речовин, метаболізму: гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіперурикемія, гіперглікемія, рабдоміоліз, метаболічний ацидоз.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, дратівливість, тривожність, неспокій, збудження, порушення сну, безсоння, тремор, сплутаність/втрата свідомості, марення, судоми, галюцинації, пресинкопальний стан, гостра енцефалопатія.

З боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, зниження артеріального тиску, аритмії, кардіалгія, збільшення частоти нападів стенокардії, екстрасистолія (шлуночкова, надшлуночкова), серцева недостатність.

З боку крові та лімфатичної системи: аплазія еритроцитів.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілактичні та анафілактоїдні реакції, бронхоспазм.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, ексфолюативний дерматит, свербіж шкіри, кропив'янка.

Загальні розлади: підвищення температури тіла, слабкість, відчуття жару та гіперемія обличчя, підвищена пітливість, задишка.

Лабораторні показники: електролітний дисбаланс, порушення кислотно-лужної рівноваги та збільшення рівня креатиніну в крові.

У більшості випадків побічні ефекти зменшуються при зниженні дози лікарського засобу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 5 контурних чарункових упаковок у пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).