

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Theospirex retard, 150 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2014-08-01

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg teofiliny bezwodnej (*Theophyllinum anhydricum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu

Białe, okrągłe tabletki powlekane, z linią podziału po obu stronach, o powierzchni gładkiej, bez uszkodzeń, plam i wykruszeń

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania**

Zapobieganie skurczom oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Uwaga:

Produkty z teofiliną o przedłużonym uwalnianiu nie są przeznaczone do doraźnego leczenia stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy) lub zaburzeń oddychania spowodowanych ostrym skurczem oskrzeli.

Teofiliny nie należy stosować jako leku pierwszego wyboru w leczeniu astmy u dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania**Zalecenia ogólne**

Dawkę teofiliny należy dobierać indywidualnie, uwzględniając skuteczność działania i tolerowanie produktu leczniczego przez pacjenta. Dawkowanie najlepiej jest ustalać po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu (skuteczne stężenie teofiliny w osoczu: 5-12 µg/ml). Monitorowanie stężenia teofiliny w osoczu jest wskazane zwłaszcza w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie.

Jeśli pacjent stosował wcześniej teofilinę lub jej związki należy to uwzględnić ustalając dawkę początkową i odpowiednio ją zmniejszyć. Dawkę należy obliczyć na podstawie beztłuszczowej masy ciała, ponieważ teofilina nie przenika do tkanki tłuszczowej.

Dawkowanie

Dobowa dawka podtrzymująca teofiliny u dorosłych wynosi około 11 do 13 mg/kg mc. Odpowiada to całkowitej dawce dobowej 900 mg.

Rozpoczynając leczenie produktem Theospirex retard zaleca się jego przyjmowanie dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin, po posiłku, według poniższego schematu:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat (8 do 12 mg/kg masy ciała na dobę):

300 mg teofiliny (2 tabletki) co 12 godzin (rano i wieczorem).

Młodzież w wieku 13 do 16 lat (8 do 15 mg/kg masy ciała na dobę):

225 do 300 mg teofiliny (1 i ½ tabletki do 2 tabletek) co 12 godzin (rano i wieczorem).

Dzieci w wieku 10 do 12 lat (11 do 15 mg/kg masy ciała na dobę):

225 mg teofiliny (1 i ½ tabletki) co 12 godzin (rano i wieczorem).

Dzieci w wieku 6 do 9 lat (10 do 17 mg/kg masy ciała na dobę):

150 mg teofiliny (1 tabletki) co 12 godzin (rano i wieczorem).

W przypadku niezadowalającej poprawy dawkę dobową zwiększa się stopniowo w odstępach co 3 dni o około 25% aż do uzyskania poprawy klinicznej lub do momentu, w którym zostanie osiągnięta maksymalna dawka dobową, jak podano poniżej:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat: 13 mg/kg mc./dobę

Młodzież w wieku 13 do 16 lat: 18 mg/kg mc./dobę

Dzieci w wieku 10 do 12 lat: 20 mg/kg mc./dobę

Dzieci w wieku 6 do 9 lat: 24 mg/kg mc./dobę

W przypadku braku możliwości monitorowania stężenia leku we krwi nie należy przekraczać dawki dobowej:

- u dzieci w wieku 6 do 9 lat: 600 mg (4 tabletki),
- u dzieci w wieku powyżej 9 do 12 lat: 750 mg (5 tabletek),
- u młodzieży w wieku powyżej 12 lat oraz u dorosłych: 900 mg (6 tabletek).

W przypadku konieczności utrzymania wyżej podanych dawek maksymalnych, wskazane jest kontrolowanie stężenia teofiliny we krwi.

Jeśli produkt zawierający teofilinę o niezmodyfikowanym uwalnianiu ma być zastąpiony produktem o zmodyfikowanym uwalnianiu, może być konieczne zmniejszenie dawki dobowej.

W razie zmiany produktu teofiliny na inny produkt teofiliny należy monitorować terapię, kontrolując stężenie teofiliny w surowicy.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Produktu leczniczego Theospirex retard nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dostępne są inne postaci farmaceutyczne leku, które są bardziej odpowiednie dla dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Szczególne grupy pacjentów

Osobom palącym tytoń, z powodu szybszego wydalania teofiliny, należy podawać odpowiednio większą dawkę teofiliny z uwzględnieniem masy ciała niż niepalącym dorosłym pacjentom.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas dobierania dawki u osób palących, które są w trakcie rzucania palenia, ponieważ stężenie teofiliny w osoczu jest u nich zwiększone w porównaniu z osobami niepalącymi.

Na ogół wydalanie teofiliny przebiega wolniej u pacjentów z niewydolnością serca, ciężkim niedotlenieniem, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, zapaleniem płuc, ostrym obrzękiem płuc, zakażeniami wirusowymi (zwłaszcza grypą), gorączką niepoddającą się leczeniu, u osób w podeszłym wieku i u pacjentów przyjmujących niektóre leki (patrz punkt 4.5) oraz po spożyciu większych ilości alkoholu. Dlatego też tacy pacjenci wymagają zastosowania mniejszych dawek teofiliny oraz zachowania szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu stosowanej dawki.

Informowano też o zmniejszeniu wydalania teofiliny po szczepieniu przeciw grypie i gruźlicy. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki teofiliny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

Bardzo często u pacjentów z zaburzeniami wątroby wydalanie teofiliny jest wolniejsze.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może dojść do kumulacji metabolitów teofiliny. Dlatego też u tych pacjentów należy stosować mniejsze dawki i zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki należy stosować doustnie, po posiłku.

Dawki pojedyncze należy przyjmować w równych odstępach czasu w ciągu doby. W przypadku podawania produktu dwa razy na dobę, zazwyczaj dawkę przyjmuje się rano i wieczorem. Tabletki można podzielić na dwie równe dawki wzdłuż linii podziału. Tabletek nie należy żuć ani kruszyć.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od rodzaju, nasilenia oraz przebiegu choroby.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na teofilinę i jej pochodne, na inne pochodne ksantyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- świeży zawał mięśnia sercowego,
- wstrząs, zapaść,
- ostre zaburzenia rytmu serca,
- ciężkie choroby wątroby,
- obrzęk płuc,
- skłonność do drgawek,
- padaczka,
- stosowanie u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu Theospirex retard jednocześnie z innymi doustnymi produktami teofiliny, jak również jego łączenie z leczeniem parenteralnym produktami zawierającymi teofilinę, zwiększa ryzyko przedawkowania i nasilenia występowania objawów niepożądanych, a w skrajnych przypadkach wystąpienia objawów zatrucia.

Produkt Theospirex retard należy stosować ostrożnie w przypadku:

- nadciśnienia tętniczego,
- niestabilnej dławicy piersiowej,
- ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca (w tym także tachyarytmi),
- przerostowej kardiomiopatii ze zwężeniem drogi odpływu,
- nadczynności tarczycy,
- choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy,
- zaburzeń czynności nerek i (lub) wątroby,
- porfirii,
- niewydolności serca,
- serca płucnego,
- jaskry,
- cukrzycy,
- długo utrzymującej się gorączki,
- zakażeń wirusowych,
- jednoczesnego stosowania leków spowalniających metabolizm teofiliny (w tym także w okresie bezpośrednio po ich odstawieniu).

Produkt należy stosować ostrożnie w okresie szczepień oraz u osób w podeszłym wieku. Produktu nie należy stosować w ostrym napadzie astmy oskrzelowej i stanach astmatycznych.

Stosowanie produktu Theospirex retard u osób w podeszłym wieku, pacjentów z licznymi schorzeniami oraz u pacjentów ciężko chorych i (lub) leczonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej jest związane ze zwiększonym ryzykiem działania toksycznego. U tych pacjentów należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu (patrz także punkt 4.2).

Stężenie teofiliny w osoczu należy monitorować w przypadku niewystarczającego działania zalecanej dawki lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Ostra choroba przebiegająca z gorączką

Gorączka zmniejsza klirens teofiliny. W celu uniknięcia zatrucia może być konieczne zmniejszenie dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu Theospirex retard nie należy stosować z innymi produktami zawierającymi ksantyny i ich pochodne.

Teofilina nasila działanie efedryny.

Teofilina nasila działanie β -sympatykomimetyków stosowanych w leczeniu stanów skurczowych oskrzeli, kofeiny i podobnych substancji.

Teofilina zwiększa wydalanie nerkowe soli litu, zmniejsza jego biodostępność i stężenie terapeutyczne.

Poprzez dodatni wpływ inotropowy i chronotropowy na mięsień sercowy teofilina może nasilać działanie glikozydów naparstnicy i prowadzić do zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Mniejsze stężenie teofiliny we krwi występuje u palaczy tytoniu.

W przypadku stosowania leków wpływających na stężenie teofiliny w surowicy krwi należy odpowiednio dostosować dawkę.

Metabolizm teofiliny może przebiegać wolniej i (lub) stężenie teofiliny w osoczu może zwiększyć się, nasilając ryzyko przedawkowania i toksyczności, jeśli teofilinę stosuje się równocześnie z następującymi lekami:

- cymetydina,
- allopurynol,
- antybiotyki fluorochinolowe (enoksacyna, lomefloksacyna, cyprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna),
- antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna),
- disulfiram,
- estrogeny,
- fluwoksamina,
- interferon- α ,
- izoniazyd,
- metotreksat,
- meksyletyna i propafenon,
- rofekoksyb,
- propranolol,
- takryna,
- tiabendazol,
- tyklopidyna,

- leki blokujące kanał wapniowy (werapamil, diltiazem),
 - wiloksazylna.
- W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki teofiliny.

Alkohol powoduje zwiększenie stężenia teofiliny we krwi.

Metabolizm teofiliny może być przyspieszony, a stężenie teofiliny w osoczu i jej skuteczność mogą być zmniejszone, jeśli teofilinę stosuje się równocześnie z następującymi lekami:

- aminoglutetymid,
- karbamazepina,
- izoprenalina,
- fenobarbital,
- fenytoina,
- prymidon,
- ryfampicyna,
- sukralfat,
- sulfinpirazon,
- produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Klirens teofiliny zwiększa się w przypadku stosowania diety niskowęglowodanowej i wysokobiałkowej, odżywiania parenteralnego oraz wysokiego dziennego spożycia grillowanego mięsa wołowego. Natomiast dieta wysokowęglowodanowa i niskobiałkowa może prowadzić do zmniejszenia klirensu teofiliny.

Dawkę teofiliny należy zmniejszyć do 60% zalecanej dawki w przypadku jednoczesnego podawania z cyprofloksacyną oraz do 30% zalecanej dawki u pacjentów przyjmujących enoksacynę. Inne chinolony (np. pefloksacyna, kwas pipemidowy) mogą nasilać działanie teofiliny. Z tego powodu zaleca się bezwzględnie częste kontrolowanie stężenia teofiliny u pacjentów leczonych chinolonami.

Teofilina może osłabić działanie leków β -adrenolitycznych, adenozyliny, benzodiazepin i pankuronium.

Teofilina nasila działanie leków moczopędnych.

Istnieją dowody wskazujące, że u osób otrzymujących jednocześnie ketaminę dojść może do obniżenia progu drgawkowego.

Zastosowanie halotanu u pacjentów leczonych teofiliną może spowodować ciężkie zaburzenia rytmu serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania teofiliny w okresie ciąży, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań. Teofilina przenika przez barierę łożyskową.

Teofiliny nie należy stosować w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W drugim i trzecim trymestrze ciąży teofilinę można stosować tylko wtedy, kiedy korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Teofilina przenika przez barierę łożyskową i może wywoływać działanie sympatykomimetyczne u płodu.

Stopień wiązania teofiliny z białkami osocza oraz klirens mogą ulegać zmniejszeniu w trakcie rozwoju ciąży. Wskazane może być zmniejszenie dawki, aby uniknąć działań niepożądanych.

Stosowanie teofiliny w końcowym okresie ciąży może hamować kurczliwość macicy. Należy prowadzić dokładne monitorowanie noworodków narażonych *in utero* na działanie teofiliny w celu wykrycia ewentualnych objawów przedmiotowych wywołanych jej działaniem.

Karmienie piersią

Nie należy stosować teofiliny w okresie laktacji.

Teofilina przenika do mleka matki i w okresie karmienia piersią może powodować działania niepożądane u karmionych niemowląt. Jej stężenie w mleku karmiącej matki może stanowić 60–90% stężenia tego leku we krwi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Teofilina może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność, ze względu na możliwość wystąpienia senności oraz zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

W czasie leczenia produktami zawierającymi teofilinę mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$): reakcje nadwrażliwości, pokrzywka, uogólniony świąd, obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:

Bardzo często ($\geq 1/10$): pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego: bóle głowy, drażliwość, niepokój, bezsenność, zawroty głowy, wzmożenie odruchów, drżenie kończyn i napady drgawek.

Zaburzenia serca:

Bardzo często ($\geq 1/10$): zaburzenia rytmu serca, napadowa tachykardia, skurcze dodatkowe i arytmia komorowa, kołatanie serca.

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo często ($\geq 1/10$): obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo często ($\geq 1/10$): przyspieszenie oddechu.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często ($\geq 1/10$): podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, biegunka, brak apetytu, jadłowstręt. Opisywano wystąpienie krwawych wymiotów po teofilinie.

Istniejący refluks żołądkowo-przełykowy może ulec nasileniu w nocy z powodu rozkurczu zwieracza przełyku.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Bardzo często ($\geq 1/10$): zwiększone wydalanie moczu związane z działaniem moczopędnym teofiliny, może wystąpić różnego stopnia białkomocz, zwiększenie liczby erytrocytów w moczu. Obserwowano również wystąpienie zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Badania diagnostyczne:

Bardzo często ($\geq 1/10$): zwiększenie stężenia glukozy w surowicy krwi, hipokaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmiany stężenia elektrolitów we krwi, hiperurykemia.

Działania niepożądane mogą być bardziej nasilone u osób z nadwrażliwości na teofilinę lub w przypadku przedawkowania (stężenie teofiliny w osoczu większe niż 20 mg/l).

W szczególności, gdy stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 25 mg/l mogą wystąpić objawy działania toksycznego, takie jak drgawki, nagły spadek ciśnienia tętniczego krwi, komorowe zaburzenia rytmu i ciężkie objawy ze strony układu pokarmowego (w tym krwawienia z przewodu pokarmowego).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania teofiliny mogą wystąpić, jeśli jej stężenie w surowicy krwi jest większe niż 20 µg/ml, i ulegają nasileniu w przypadku większych stężeń.

Zazwyczaj najpierw występuje tachykardia, później objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, wymioty z domieszką krwi, bóle żołądka, biegunka), pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (niepokój, bóle głowy, bezsenność, zawroty głowy), nadmierne pragnienie, szумы w uszach, kołatanie serca i zaburzenia rytmu serca. Może wystąpić nadmierne pocenie się i drżenie mięśni.

Jeśli stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 25 µg/ml mogą wystąpić ciężkie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego i serca: drgawki, niewydolność krążenia, hipertermia, ciężkie zaburzenia rytmu serca, w tym komorowe zaburzenia rytmu serca, a nawet zatrzymanie krążenia i zgon.

U pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na teofilinę, ciężkie objawy przedawkowania mogą wystąpić nawet, gdy stężenie teofiliny w osoczu jest mniejsze niż 20 µg/ml.

Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku łagodnych objawów przedawkowania

Należy przerwać podawanie preparatu i oznaczyć stężenie teofiliny w osoczu. Jeśli leczenie jest wznawiane, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Jeśli wystąpią objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. niepokój i drgawki): należy podawać dożylnie diazepam 0,1-0,3 mg/kg masy ciała, maksymalnie 15 mg.

Jeśli objawy przedawkowania potencjalnie zagrażają życiu należy:

- monitorować czynności życiowe i utrzymywać drożność dróg oddechowych,
- podać tlen,
- w razie konieczności, podawać dożylnie płyny zwiększające objętość osocza,
- kontrolować i w razie konieczności uzupełniać niedobory płynów i elektrolitów,
- zastosować hemoperfuzję (patrz poniżej).

W przypadku zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca

- u pacjentów, którzy nie chorują na astmę należy dożylnie podać propranolol: 1 mg u dorosłych, 0,02 mg/kg masy ciała u dzieci.
Dawkę można powtarzać co 5-10 minut aż do przywrócenia prawidłowego rytmu serca, do dawki maksymalnej 0,1 mg/kg mc.

Ostrzeżenie

U pacjentów chorych na astmę oskrzelową propranolol może wywołać silny skurcz oskrzeli, dlatego u tych pacjentów zamiast propranololu należy podawać werapamil.

W bardzo ciężkich przypadkach zatrucia, gdy opisane powyżej postępowanie jest nieskuteczne oraz u pacjentów, u których stężenie teofiliny w osoczu jest bardzo duże, szybkie i całkowite odtrucie można osiągnąć przez zastosowanie hemoperfuzji lub hemodializy. W większości przypadków nie jest to konieczne, ponieważ teofilina jest metabolizowana dostatecznie szybko.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego. Ksantyny.

Kod ATC: R03DA04

Teofilina należy do grupy metyloksantyn. Jej zakres działania obejmuje:

Działanie na układ oddechowy

- działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń płucnych,
- poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego,
- hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i innych komórek biorących udział w reakcji zapalnej,
- zmniejszenie nasilenia skurczu oskrzeli,
- zmniejszenie nasilenia natychmiastowych i późnych reakcji astmatycznych,
- zwiększenie kurczliwości przepony.

Działanie na inne układy narządowe

- zmniejszenie nasilenia duszności,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych,
- działanie rozkurczające mięśnie gładkie (np. pęcherzyka żółciowego i przewodu pokarmowego),
- hamowanie kurczliwości macicy,
- dodatnie działanie inotropowe i chronotropowe,
- pobudzenie mięśni szkieletowych,
- zwiększenie ilości wydalanego moczu,
- pobudzenie czynności narządów zewnątrzwydzielniczych i wewnątrzwydzielniczych (np. zwiększone wydzielanie kwasu solnego w żołądku, zwiększone uwalnianie amin katecholowych z nadnerczy).

Mechanizm działania teofiliny nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony. Hamowanie fosfodiesterazy i zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP może mieć znaczenie jedynie wtedy, gdy stężenie teofiliny jest w górnej granicy zakresu terapeutycznego.

Do innych proponowanych mechanizmów działania zalicza się blokowanie receptorów adenozynowych, antagonizm w stosunku do prostaglandyn i zmianę rozmieszczenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Działania te występują jednak wyłącznie po podaniu dużych dawek teofiliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Teofilina jest wchłaniana całkowicie po podaniu doustnym. Spożycie pokarmu może wpływać zarówno na szybkość wchłaniania, jak i względną dostępność biologiczną postaci o przedłużonym uwalnianiu (zmniejszenie biodostępności leku, jeśli jest przyjmowany na czczo).

Działanie rozszerzające oskrzela zależy od stężenia teofiliny w osoczu. Skuteczne stężenie teofiliny w osoczu wynosi 5-12 µg/ml. Ze względu na ryzyko nasilenia działań niepożądanych nie powinno przekraczać 20 µg/ml.

Dystrybucja

Teofilina w stężeniach terapeutycznych wiąże się w około 60% z białkami osocza (w około 40% u noworodków oraz u dorosłych z marskością wątroby). Z krwiobiegu substancja czynna przenika do wszystkich kompartmentów, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej.

Metabolizm i eliminacja

Teofilina jest metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie przez nerki. U dorosłych, od około 7 do 13% dawki wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem.

Głównymi metabolitami teofiliny są kwas 1,3-dimetylomoczowy (około 40%), 3-metyloksantyna (około 36%) i kwas 1-metylomoczowy (około 17%). Spośród nich, tylko 3-metyloksantyna jest związkiem farmakologicznie czynnym, ale w stopniu mniejszym niż teofilina.

Szybkość metabolizowania teofiliny w wątrobie zależy od właściwości osobniczych, co powoduje znaczne zróżnicowanie wartości klirensu, stężenia w surowicy i okresu półtrwania.

Głównymi czynnikami wpływającymi na klirens teofiliny są:

- wiek,
- masa ciała,
- dieta,
- palenie tytoniu (metabolizm teofiliny jest o wiele szybszy u osób palących),
- stosowanie określonych leków (patrz punkt 4.5),
- choroby i (lub) zaburzenia czynności serca, płuc lub wątroby,
- zakażenia wirusowe.

Zaburzenia czynności nerek mogą spowodować kumulację metabolitów teofiliny, z których niektóre są farmakologicznie czynne. Klirens teofiliny jest zmniejszony w przypadku zwiększonej aktywności fizycznej i ciężkiej niedoczynności gruczołu tarczowego oraz zwiększony w przypadku ciężkiej łuszczycy.

Szybkość eliminacji początkowo zależy od stężenia, ale gdy stężenie osiąga górną granicę zakresu terapeutycznego, występuje efekt wysycenia. Z tego powodu niewielkie zwiększenie dawki powoduje nieproporcjonalne zwiększenie stężenia teofiliny w surowicy.

Okres półtrwania teofiliny jest również zróżnicowany:

- od 7 do 9 h u niepalących dorosłych pacjentów z astmą, bez współistniejących chorób,
- od 4 do 5 h u osób palących,
- od 3 do 5 h u dzieci,
- ponad 24 h u wcześniaków i pacjentów z chorobą płuc, niewydolnością serca lub chorobą wątroby.

W trakcie rozwoju ciąży objętość dystrybucji teofiliny może zwiększać się, a stopień wiązania z białkami osocza i klirens mogą się zmniejszać. Dlatego może być konieczne zmniejszenie dawki teofiliny w celu uniknięcia działań niepożądanych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących toksyczności po wielokrotnym, doustnym podaniu psom i szczurom nie zaobserwowano działań toksycznych na narządy.

Po podaniu ciężarnym szczurom nie stwierdzono działań embriotoksycznych ani teratogennych.

Teofilina podawana ciężarnym myszom powodowała rozszczepienie podniebienia i niedorozwój kończyn. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

Teofilina nie ma działania mutagennego.
Brak długotrwałych badań dotyczących działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Amonioowego metakrylanu kopolimer (typ B) (Eudragit RSPO)
Powidon 25
Talk
Magnezu stearynian
Woda oczyszczona
Hypromeloza HPMC 5-6
Hypromeloza HPMC 2910
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC zawierające po 10 tabletek, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 50 tabletek (5 blisterów po 10 szt.).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU.

Biofarm Sp z o.o.
ul Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8039

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**