

**Skrócona informacja o leku: THEOSPIREX® RETARD 300 mg  
300 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu**

**Theospirex retard 300 mg, 300 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu:** Jedna tabletkę powlekana zawiera 300 mg teofiliny bezwodnej (*Theophyllinum anhydricum*). Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

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

**Kod ATC:** R 03DA04

**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.

**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. 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 300 mg 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 (1 tabletkę) co 12 godzin (rano i wieczorem). Dzieci w wieku powyżej 6 lat (10 do 15 mg/kg masy ciała na dobę): 150 mg teofiliny (½ tabletki) co 12 godzin (rano i wieczorem). W przypadku niezadowolającej poprawy po trzech dniach leczenia dawkę dobową zwiększa się stopniowo o pół tabletki: u dzieci: do dawki dobowej 20 mg/kg mc. u osób dorosłych: do dawki dobowej 15 mg/kg mc. W przypadku braku możliwości monitorowania stężenia leku we krwi nie należy przekraczać dawki dobowej: u dzieci w wieku 6 do 9 lat: 600 mg (2 tabletki), u dzieci w wieku powyżej 9 do 12 lat: 750 mg (2 i ½ tabletki), u młodzieży w wieku powyżej 12 lat oraz u dorosłych: 900 mg (3 tabletki). 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 300 mg 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. 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 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. *Zaburzenia 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. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na teofilinę i jej pochodne, na inne pochodne ksantyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, 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. **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 tachyarytmii), 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. 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.

**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  $\beta$ -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 naporstnicy 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: cymetydyna, allopuryinol, antybiotyki fluorochinolowe (enoksacyna, lomeflokacyna, cyprofloksacyna, norflokacyna, ofloksacyna), antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna), disulfiram, estrogeny, fluwoksamina, interferon- $\alpha$ , 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, ryfampicylna, 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 cyprofloksacyzną oraz do 30% zalecanej dawki u pacjentów przyjmujących enoksacynę. Inne chinolony (np. pefloksacylna, 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  $\beta$ -adrenolitycznych, adenozyne, 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. **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. **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. **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 naczyńiowe: 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 nadwrażliwością 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. **Przedawkowanie: Objawy przedawkowania**: Objawy przedawkowania teofiliny mogą wystąpić, jeśli jej stężenie w surowicy krwi jest większe niż 20  $\mu\text{g/ml}$ , 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  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$ . **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. **Podmiot odpowiedzialny**: Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**: R/2612 (wydane przez URPL, WM i PB). **Dostępne opakowania**: 300 mg x 50 tabletek powlekanych. **Rp** – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. **Odpłatność**: ryczałt. **Odpłatność**: Zgodnie z Wykazem Refundowanych Leków, Środków Spożywczych Specjalnego Przeznaczenia Żywnościowego oraz Wyrobów Medycznych obowiązującym od 01.03.2020 ceny detaliczne i dopłaty dla pacjenta wynoszą: 300 mg x 50; cena detaliczna: 11,05 zł, dopłata dla pacjenta: 7,18 zł.