

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TEOTARD prolonged release tablet

ТЕОТАРД таблетки с удължено освобождаване

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	0800 / 10.10.04
Одобрено	5/25.09.07

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа активно вещество теофиллин (theophylline) в количество 300 mg

За помощни вещества, виж. т.б.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване с делителна черта.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Като бронходилататор за продължително лечение на: бронхиална астма; обратими спастични състояния при хронична обструктивна белодробна болест и белодробен емфизем.

Прилага се самостоятелно или в комбинация с други бронходилататори (бета-2 адренорецепторни агонисти); в комбинация с глюкокортикоиди за редуциране на приемите на последните.

Особено е подходящ за редуциране на нощните пристъпи на бронхиална астма.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата на лекарствения продукт зависи от телесната маса на пациента, възрастта, особености в метаболизма и тежестта на заболяването.

Дневната доза се определя индивидуално, като се разделя на два приема. Лечението започва с по-ниски дози, които постепенно се увеличават до получаване на максимален терапевтичен ефект. При по-високи дози лечението се провежда при контрол на серумните концентрации на теофиллин (терапевтичната концентрация е в рамките на 10 – 15 mcg/ml).



**Възрастни и деца с тегло над 45 kg** - началната доза е 300 mg дневно, разделена на два приема през 12 часа. След три дни дозата може да бъде повишена на 600 mg дневно, разделена на два приема, при липса на сериозни нежелани реакции.

**Деца от 9 до 12 год.възраст** се препоръчва в доза 12-14 mg/kg тегло дневно, разделени на два приема през 12 часа, като максималната дневна доза не трябва да превишава 300 mg дневно.

След три дни и при липса на сериозни нежелани реакции дозата може да бъде повишена на 20 mg/kg тегло, разделена на два приема през 12 часа. Максималната дневна доза е 600 mg, разделена на два приема през 12 часа

**Деца под 9 год. възраст** - не се препоръчва употребата при деца под 9-год. възраст поради затрудненията за точното дозиране на предлаганата дозова форма.

**Пациенти със сърдечно-съдови заболявания и/или нарушения на чернодробните и бъбречните функции**

Препоръчвана дневна доза на лекарствения продукт е 8 mg/kg тегло.

Терапевтичният ефект започва да се проявява максимално на 3-4 ден след началото на лечението.

#### **4.3. Противопоказания**

- Пациенти със свръхчувствителност към теофилин или други ксантинови деривати;
- Епилепсия;
- Язвена болест на стомаха или дуоденума в активна фаза;
- Глаукома
- Едновременна употреба с олеандомицин или еритромицин
- Деца до 3 годишна възраст.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

- Тютюнопушенето и употребата на алкохол могат да доведат до повишаване на клирънса на теофилин и, съответно, до намаляване на терапевтичния му ефект.
- По време на лечение с теофилин на пациенти със сърдечна недостатъчност, хроничен алкохолизъм, нарушена чернодробна функция или с вирусни



инфекции е необходимо внимателно наблюдение на съответните показатели с оглед възможното влошаване на наличните заболявания.

- При лечение с теофилин на пациенти с дуоденална или стомашна язва, сърдечни аритмии, исхемична болест на сърцето, хипертония, хипертиреозидизъм е необходимо внимателно наблюдение за тяхното състояние
- При пациенти с анамнеза за гърчови състояния трябва да се избягва приложението на теофилин и да се използва алтернативно лечение.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

- При едновременно приложение на теофилин с други метиксантини (включително и кофеин), селективни и неселективни бета-адреномиметици, алфа и бета-адреномиметици се наблюдава синергизъм по отношение на фармакологичното им действие. Възможни са ритъмни нарушения при едновременната употреба на теофилин с изопреналин и адреналин, или поява на токсични ефекти при употребата му с ефедрин.
- Едновременната употреба на теофилин с лекарства инхибитори на цитохром Р-450 - система (циметидин) може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на теофилин и риск от поява на нежелани реакции и токсични ефекти.
- Намаляването на терапевтичните ефекти на теофилин може да се наблюдава при едновременното му приложение с лекарства-ензимни индуктори: барбитурати (фенобарбитал), антиконвулсанти (фенитоин, карбамазепин), туберкулостатици (рифампицин), аминоклутетимид.
- Антиацидните лекарства (магнезиевия хидроксид) могат да понижат бионаличността на теофилина, и като резултат-намаляване на терапевтичните му ефекти.
- При едновременното приложение на теофилин с орални контрацептивни средства, съдържащи естрогени, може да се намали неговия клирънс и да се засилят ефектите му с 30 %.
- Макролидните антибиотици (еритромицин, йозамицин), изониазид, линкомицин, флуорирани хинолони (:ципрофлоксацин), водят до



повишаване на плазмените концентрации на теофилин при едновременната им употреба.

- Ефектите на теофилин се повишават с 20 % при едновременното му приложение с калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем).
- Метотрексат може да намали клирънса на теофилин и да засили неговите ефекти с 20 %.
- Теофилиновия клирънс може да бъде значително намален при едновременното му приложение с мексилетин, и като резултат на това взаимодействие-повишаване ефектите на теофилин с 80 %.
- Антидепресанти-инхибитори на обратното залавяне на серотонина (флувоксамин) могат да забавят клирънса на теофилин и да засилят токсичното му действие.
- При едновременното приложение на теофилин с алопуринол, пропранолол, пропафенон съществува риск от засилване на токсичните ефекти на теофилин.
- Теофилин увеличава бъбречния клирънс на лития и може да намали серумните му нива до неефективни граници
- При пушачи се наблюдава увеличаване на теофилиновия клирънс чрез ускоряване на неговия метаболизъм. При млади пушачи подобно увеличение е приблизително с 50 %, а при възрастни с 80 %, сравнено с непушачи. При пасивни пушачи може също така да бъде увеличен теофилиновия клирънс приблизително с 50 %. Спирането на пушенето за една седмица предизвиква намаляване на теофилиновия клирънс с 40 % приблизително. Поради тази причина при пациенти, спрели тютюнопушенето, трябва внимателно да бъде намалена дозата и по-често да бъдат проследявани плазмените концентрации на теофилин. Използването на никотиновата дъвка не се отразява върху теофилиновия клирънс.

#### 4.6. Употреба при бременност и кърмене

##### Бременност

Назначаването на лекарствения продукт по време на бременност е възможно само по строги медицински показания за това. Изисква се щателно прецизиране на



дозата и контрол на състоянието на майката и плода. При използване на лекарствения продукт в края на бременността е възможно да се появи тахикардия и повишена възбудимост у плода.

#### **Кърмене**

Теофилин се екскретира в кърмата, поради което необходимостта от приложението му при кърмачки трябва внимателно да се прецени.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Лекарственият продукт Teotard не повлиява негативно способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

**Централна нервна система (ЦНС):** главоболие, повишена възбудимост, тремор, нарушения в съня; при деца са възможни и гърчове.

**Гастроинтестиналният тракт:** тежест, повръщане, болки в епигастриума.

**Сърдечно-съдовата система:** тахикардия, аритмии, понижаване на артериалното налягане.

Наблюдаваните нежелани реакции са дозо-зависими в повечето случаи и могат да бъдат избегнати чрез прецизиране и индивидуализиране на дозировката.

#### **4.9. Предозиране**

Симптоми на предозиране при възрастни могат да бъдат следните: гърчове, повишаване на телесна температура, нарушения на сърдечната дейност.

При деца: повишена възбуда, психични нарушения, повишаване на телесната температура, повръщане, гърчове, ускорена сърдечна дейност, понижаване на артериалното налягане, нарушение на дишането.

Лечението на предозирането се провежда само в здравно заведение. Първите мерки включват стомашна промивка и подържане на жизнено-важните центрове. Провежда се симптоматично лечение поради липса на специфичен антидот.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

**Фармакотерапевтична група :** Антиастматични средства, Ксантини

ATC code – R03DA04



## 5.1. Фармакодинамични свойства

Теофилин притежава две различни действия върху дихателните пътища при пациенти с обратими обструктивни заболявания: релаксира гладката мускулатура (бронходилатация) и потиска отговора на дихателните пътища при стимулация (небронходилатиращи профилактични ефекти). Предполагаемият механизъм на бронходилатиращото действие на теофилин е инхибиране на два изоензима на фосфодиестеразата (PDE III и, в по-малка степен, PDE IV). Небронходилатиращите профилактични ефекти се дължат, вероятно, на един или повече различни молекулни механизми, които не включват инхибиране на PDE III или антагонизъм по отношение на аденозиновите рецептори. Някои от нежеланите ефекти на теофилина се свързват с инхибирането на PDE III (напр. хипотензия, тахикардия, главоболие и повръщане) и антагонизма по отношение на аденозиновите рецептори (напр. промяна в церебралния кръвоток).

Теофилин увеличава силата на контракцията на диафрагмата. Това действие, вероятно, се дължи на повишаване обмяната на калций чрез аденозин-медираните канали.

## 5.2. Фармакокинетични данни

Фармакокинетиката на теофилин варира в широки граници под влияние на различни фактори като пол, възраст и телесно тегло на пациента. Допълнително някои съпътстващи заболявания или отклонения в нормалните физиологични процеси на организма, едновременното приложение с други лекарства, могат значително да променят фармакокинетичните характеристики на теофилин

### Резорбция:

Теофилин бързо и пълно се резорбира след перорално приложение под формата на разтвори или твърди дозирани лекарствени форми. След приложение на единична доза 5 mg/kg при възрастни, средната пикова серумна концентрация е около 10 mcg/ml (в границите на 5-15 mcg/ml) и се постига след 1-2 час след приложението. Приемането на теофилин в твърди дозирани лекарствени форми по време на храна или съвместната му употреба с антиациди не предизвиква клинично значими промени в неговата резорбцията.



### **Разпределение:**

Свързва се с плазмените протеини (основно албумини) до 40 %. Несвързаният теофилин се разпределя в телесните течности, слабо се разпределя в телесните мазнини. Приблизителният обем на разпределение е 0.45 l/kg (в границите на 0.3-0.7 l/kg).

Теофилин преминава свободно през плацентата, в майчиното мляко и цереброспиналната течност. Концентрацията му в слюнката е приблизително колкото на несвързания със серумните протеини теофилин. Увеличение на обема на разпределение на теофилин основно се дължи на намаляване свързването му със серумните протеини и се наблюдава при преждевременно родени деца, пациенти с чернодробна цироза, некоригирана ацидемия, при възрастни пациенти и бременни през третото тримесечие на бременността. В някои случаи може да се проявят признаци на интоксикация при тотална (свързан + несвързан) серумна концентрация на теофилин в терапевтичните граници (10-20 mcg/ml) дължащи се на повишена концентрация на фармакологично активния несвързан със серумните протеини теофилин.

Аналогично, при пациенти с намалено протеинно свързване на теофилин може да се наблюдава субтерапевтична тотална концентрация на продукта, докато концентрацията на фармакологично активният несвързан теофилин да е в терапевтичните граници. Ако се измерва само тоталната серумна концентрация на теофилин, това може да доведе до неуместно и потенциално опасно увеличаване на дозата. Концентрацията на несвързания със серумните протеини теофилин трябва да се определя в границите 6-12 mcg/ml.

### **Метаболизъм:**

След перорално приложение теофилин не притежава значим ефект на първо преминаване през черния дроб. При възрастни и деца над едногодишна възраст приблизително 90 % от дозата се метаболизира в черния дроб. Биотрансформира се чрез деметилиране до 1-метилксантин и 3-метилксантин и хидроксилиране до 1,3-диметилпикочна киселина. 1-Метилксантинът по нататък се хидроксилира от ксантин оксидазата до 1-метилпикочна киселина. Около 6 % от дозата на теофилин се N-деметилира до кофеин. Деметилирането на теофилин до 3-метилксантин се катализира от цитохром P-450 2E1, а P-450 3A3 катализира хидроксилирането до



1,3-диметилпикочна киселина. Деметилирането до 1-метилксантин, вероятно, се катализира или от цитохром P-450 1A2 или от подобен цитохром.

При новородени, пътят на N-деметилиране отсъства, докато пътят на хидроксилиране е в значителна степен незастъпен. Активността на тези два метаболитни пътя бавно нараства до максимални нива след едногодишна възраст.

Кофеин и 3-метилксантин са активни метаболити на теофилин. Метилксантин притежава приблизително 1/10 от фармакологичната активност на теофилин и серумните концентрации при възрастни с нормални бъбречни функции са < 1 mcg/ml. При пациенти с бъбречни заболявания 3-метилксантин може да кумулира до концентрации приблизително равни на концентрациите на неметаболизирания теофилин. Концентрациите на кофеин винаги са незабележими независимо от бъбречните функции. При новородени кофеин може да кумулира до концентрации приблизително равни на концентрациите на неметаболизирания теофилин и така да окаже фармакологичен ефект.

#### **Елиминиране:**

При новородени приблизително 50 % от приложената доза теофилин се екскретира непроменен с урината. След първите три месеца, приблизително 10 % от приложената доза теофилин се екскретира непроменен с урината. Останалата част се екскретира с урината главно като 1,3-диметилпикочна киселина (35-40 %), 1-метилпикочна киселина (20-25 %) и 3-метилксантин (15-20 %). Тъй като малка част от теофилин се екскретира непроменен и неговите активни метаболити (кофеин, 3-метилксантин) не кумулират до клинично значими нива при наличие на бъбречни заболявания, не се налага намаляване на дозата при възрастни и деца над 3-месечна възраст. Обратно, при новородени поради голямата част на екскретирания с урината непроменен теофилин и кофеин е необходимо внимателно намаляване на дозата и често измерване на серумното му ниво, особено при новородени с увредени бъбречни функции.





### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### **Карциногенеза, мутагенеза и фертилитет**

Проведени са продължителни изследвания върху мишки (орална доза 30-150 mg/kg) и плъхове (орална доза 5-75 mg/kg). Резултатите по отношение на карциногенеза са все още дискуссионни.

Теофилин е изследван по теста на Еймс *in vitro* и *in vivo* върху китайски хамстер. Не е установена генотоксичност.

Във висока доза се наблюдава системна токсичност включително намаляване теглото на тестисите при някои видове животни.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

#### **6.1. Списък на помощни вещества:**

Cellulose microcrystalline, magnesium stearate, talc, methacrylic acid/ ethyl acrylate copolymer (1:1), polyacrylate dispersion 30 per cent

#### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни

#### **6.3. Срок на годност.**

3 (три) години.

#### **6.4. Специални условия на съхранение.**

В оригинална опаковка. На защитено от светлина място при температура под 25<sup>0</sup>С.



**6.5. Данни за опаковката**

Блистери от PVC/Al фолио таблетки с удължено освобождаване в блистер, по 5 блистера в картонена кутия.

Таблетки с удължено освобождаване по 50 броя в стъклена банка; .

**6.6. Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или опаковъчни материали от него.**

Няма .

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

УНИФАРМ-АД, Ул. Трайко Станоев N 3, София

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

II-2669/15.12.2000; Рег.№20000762/15.12.2000

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

15.12.2000 г

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли 2007 г.

