

## **Состав**

*действующее вещество:* theophylline;

1 таблетка содержит теофиллина моногидрата в пересчете на теофиллин - 300 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, аммонийно-метакрилатного сополимера дисперсия, метакрилатного сополимера дисперсия, магния стеарат, тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки 300 мг - белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства для системного применения при обструктивных заболеваниях дыхательных путей. Ксантины. Теофиллин. Код АТС R03D A04.

## **Фармакодинамика**

Теофиллин - бронхолитическое средство группы метилксантинов. Механизм действия обусловлен преимущественно блокированием аденозиновых рецепторов, угнетением фосфодиэстераз, повышением содержания внутриклеточного цАМФ, снижением внутриклеточной концентрации ионов кальция, вследствие чего расслабляется гладкая мускулатура бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, матки, коронарных, церебральных и легочных сосудов, уменьшается периферическое сосудистое сопротивление; повышается тонус дыхательной мускулатуры (межреберных мышц и диафрагмы), снижается сопротивление легочных сосудов и улучшается оксигенация крови, активируется дыхательный центр продолговатого мозга, повышается его чувствительность к углекислому газу, улучшается альвеолярная вентиляция, что приводит к снижению тяжести и частоты эпизодов апноэ; устраняет ангиоспазм, повышает коллатеральный кровоток и насыщение крови кислородом, уменьшает перифокальный и общий отек мозга, снижает ликворное и, соответственно, внутричерепное давление; улучшает реологические свойства крови, уменьшает тромбообразование, тормозит агрегацию тромбоцитов (подавляя фактор активации тромбоцитов и простагландин F<sub>2α</sub>), нормализует

микроциркуляцию; оказывает противоаллергический эффект, подавляя дегрануляцию тучных клеток и снижая уровень медиаторов аллергии (серотонина, гистамина, лейкотриенов); усиливает почечный кровоток, оказывает диуретическое действие, обусловленное снижением канальцевой реабсорбции, увеличивает выведение воды, ионов хлора, натрия.

### **Фармакокинетика**

При пероральном приеме теофиллин полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность составляет около 90%, при приеме теофиллина в виде таблеток пролонгированного действия максимальная концентрация достигается через 6 часов. Связывание с белками плазмы крови составляет: у здоровых взрослых - около 60%, у больных циррозом печени - 35%. Проникает через гистогематические барьеры, распределяясь в тканях. Около 90% теофиллина метаболизируется в печени при участии нескольких изоферментов цитохрома P450 до неактивных метаболитов - 1,3-диметилмочевой кислоты, 1-метилмочевой кислоты и 3-метилксантина. Выводится в основном почками в виде метаболитов; в неизмененном виде выводится у взрослых до 13%, у детей - до 50% лекарственного средства. Частично проникает в грудное молоко. Период полувыведения теофиллина зависит от возраста и наличия сопутствующих заболеваний и составляет: у взрослых пациентов, больных бронхиальной астмой, - 6-12 часов; у детей с 6 месяцев - 3-4 часа; у курящих - 4-5 часов; у лиц пожилого возраста и при сердечной недостаточности, нарушении функции печени, отеке легких, хронических обструктивных болезнях легких и бронхите - более 24 часов, что требует соответствующей коррекции интервала между приемом лекарственного средства.

Терапевтические концентрации теофиллина в крови составляют: для достижения бронхолитического эффекта - 10-20 мкг/мл, для возбуждающего эффекта на дыхательный центр - 5-10 мкг/мл. Токсические концентрации - выше 20 мкг/мл.

### **Показания**

- бронхиальная астма;
- хронические обструктивные заболевания легких (хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких);
- легочная гипертензия;
- синдром центрального ночного апноэ.

### **Противопоказания**

Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам лекарственного средства, а также к другим производным ксантина (кофеин, пентоксифиллин, теобромин), острая сердечная недостаточность, стенокардия, острый инфаркт миокарда, острые нарушения сердечного ритма, пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, тяжелая артериальная гипер- и гипотензия, распространенный атеросклероз сосудов, отек легких, геморрагический инсульт, глаукома, кровоизлияние в сетчатку глаза, кровотечение в анамнезе, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения), гастроэзофагеальный рефлюкс, эпилепсия, повышенная судорожная готовность, неконтролируемый гипотиреоз, гипертиреоз, тиреотоксикоз, нарушение функций печени и/или почек, порфирия, сепсис, применение детям одновременно с эфедрином.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Лекарственные средства , повышающие клиренс теофиллина:*

аминоглутетимид, противоэпилептические средства (например, фенитоин, карбамазепин, примидон), магния гидроксид, изопротеренол, литий, морацизин, рифампицин, ритонавир, сульфипиразон, барбитураты (особенно фенобарбитал и пентобарбитал). Эффект теофиллина может быть меньшим также у курильщиков. У пациентов, которые одновременно с теофиллином принимают один или несколько из указанных выше лекарственных средств, необходимо контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке крови и корректировать дозу, если это необходимо.

*Лекарственные средства , снижающие клиренс теофиллина:* аллопуринол, ацикловир, карбимазол, фенилбутазон, флувоксамин, имипенем, изопреналин, циметидин, флуконазол, фуросемид, пентоксифиллин, дисульфирам, интерферон, низатидин, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), амиодарон, парацетамол, пробенецид, ранитидин, такрин, пропafenон, пропранолол, окспентифиллин, изониазид, линкомицин, метотрексат, зафирлукаст, мексилетин, фторхинолоны (офлоксацин, норфлоксацин, при применении ципрофлоксацина необходимо уменьшить дозу минимум на 60 %, эноксацин - на 30 %), макролиды (кларитромицин, эритромицин), тиклопидин, тиабендазол, виллоксалин гидрохлорид, пероральные контрацептивы, вакцина против гриппа. У пациентов, которые параллельно с теофиллином принимают один или несколько из указанных выше лекарственных средств, следует контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке крови и уменьшить дозу, если это необходимо.

Плазменная концентрация теофиллина может быть снижена при одновременном применении теофиллина с лекарственными средствами растительного происхождения, содержащими зверобой (*Hypericum perforatum*).

Совместное применение теофиллина и фенитоина может привести к снижению уровня последнего.

Эфедрин усиливает действие теофиллина.

Следует избегать комбинации теофиллина и флувоксамина. В случае невозможности избежать этой комбинации пациентам необходимо принимать половину дозы теофиллина и внимательно контролировать плазменные концентрации последнего.

С особой осторожностью следует применять комбинации теофиллина и аденозина, бензодиазепина, галотана и ломустина. Наркоз галотаном может вызвать серьезные нарушения сердечного ритма у пациентов, принимающих теофиллин.

Следует избегать одновременного применения теофиллина и большого количества пищи и напитков, содержащих метилксантины (кофе, чай, какао, шоколад, кока-кола и подобные тонизирующие напитки), лекарственных средств, содержащих производные ксантина (кофеин, теобромин, пентоксифиллин),  $\alpha$  и  $\beta$ -адренергические агонисты (селективные и неселективные), глюкагон учитывая потенцирование эффектов теофиллина.

Совместное применение теофиллина с  $\beta$ -адреноблокаторами может антагонизировать его бронходилатирующее действие; с кетамин, хинолоны - снижает судорожный порог; с аденозином, лития карбонатом и антагонистами  $\beta$ -рецепторов - снижается эффективность последних; с доксапрамом - может вызвать стимуляцию центральной нервной системы.

Теофиллин может усиливать эффект диуретиков и резерпина.

Следует избегать параллельного применения теофиллина и антагонистов  $\beta$ -рецепторов, поскольку теофиллин может потерять свою эффективность.

Существуют противоречивые доказательства потенцирования эффектов теофиллина при гриппозных состояниях.

Ксантины могут усиливать гипокалиемию, обусловленную терапией агонистами  $\beta$ -адренорецепторов, стероидами, диуретиками и гипоксией. Это касается госпитализированных пациентов с тяжелой астмой и возникает необходимость контролировать уровень калия в сыворотке крови.

## Особенности применения

Теofilлин следует назначать только в случае крайней необходимости и с осторожностью при нестабильной стенокардии, заболеваниях сердца, при которых может наблюдаться тахикардия; при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, нарушениях функций почек и печени, при гипертиреозе, при острой порфирии, при хроническом алкоголизме и заболеваниях легких, пациентам с язвенной болезнью в анамнезе и пациентам старше 60 лет.

Применение теofilлина при выраженном атеросклерозе сосудов, сепсисе возможно с осторожностью, под наблюдением врача, при наличии показаний к применению теofilлина. Ограничение по применению теofilлина при гастроэзофагеальном рефлюксе связано с влиянием на гладкие мышцы кардиоэзофагеального сфинктера, что может ухудшить состояние пациента при гастроэзофагеальном рефлюксе, усиливая рефлюкс.

Курение и употребление алкоголя могут привести к увеличению клиренса теofilлина и, соответственно, к уменьшению его терапевтического эффекта и необходимости применения более высоких доз.

Во время лечения теofilлином необходимо осуществлять внимательное наблюдение и уменьшить дозу при лечении пациентов с сердечной недостаточностью, хроническим алкоголизмом, нарушениям функции печени (особенно при циррозе), с пониженной концентрацией кислорода в крови (гипоксемия), с лихорадкой, болезнью пневмонией или вирусными инфекциями (особенно гриппом) из-за возможного снижения клиренса теofilлина. Одновременно необходимо контролировать уровни теofilлина в плазме крови, превышающие норму.

Необходимо наблюдение при лечении теofilлином пациентов с пептической язвой, сердечной аритмией, артериальной гипертензией, другими кардиоваскулярными заболеваниями, гипертиреозом или острыми фебрильными состояниями.

Пациентам с судорожными состояниями в анамнезе следует избегать применения теofilлина и применять альтернативное лечение.

Повышенного внимания требует применение лекарственного средства пациентами, страдающими бессонницей, а также мужчинам пожилого возраста с предыдущим увеличением предстательной железы в анамнезе в связи с риском задержки мочи.

В случае необходимости применения аминофиллина (теофиллин-этилендиамин) пациентам, которые уже применяли теофиллин, необходимо снова мониторировать уровни теофиллина в плазме крови.

Учитывая невозможность гарантировать биоэквивалентность отдельных лекарственных средств, содержащими теофиллин с пролонгированным высвобождением, переход от терапии лекарственным средством Неофиллин, в форме таблеток с пролонгированным высвобождением, к другому лекарственному средству группы ксантинов с пролонгированным высвобождением необходимо осуществлять с помощью повторного титрования дозы и после клинической оценки.

Во время лечения теофиллином необходимо соблюдать особую осторожность при тяжелой астме. В таких ситуациях рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке.

Ухудшение симптомов астмы требует срочной медицинской помощи. В случае острой астматической атаки у пациента который, получает теофиллин пролонгированного действия, следует очень осторожно назначать внутривенный аминофиллин.

Половину рекомендованной нагрузочной дозы аминофиллина (обычно 6 мг/кг) следует вводить осторожно, то есть 3 мг/кг.

В случае необходимости применения теофиллина детям с пирексией или детям с эпилепсией и судорогами в анамнезе, необходимо тщательно наблюдать за их клиническим состоянием и мониторить уровни теофиллина в плазме крови. Теофиллин не является лекарственным средством выбора для детей, больных бронхиальной астмой.

Теофиллин может изменять некоторые лабораторные показатели: увеличивать количество жирных кислот и уровень катехоламинов в моче.

В случае развития побочных реакций необходимо контролировать уровень теофиллина в крови.

*Важная информация о вспомогательных веществах.*

Это лекарственное средство содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Учитывая, что у чувствительных пациентов при применении лекарственного средства могут возникать побочные реакции (головокружение), на время приема лекарственного средства следует воздерживаться от управления транспортными средствами и других работ, требующих концентрации внимания.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### Беременность.

Теофиллин проникает через плаценту.

Применение лекарственного средства в период беременности возможно при отсутствии безопасной альтернативы, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. У беременных нужно чаще определять концентрацию теофиллина в сыворотке крови и соответствующим образом корректировать дозу. Следует избегать применения теофиллина в конце периода беременности, потому что он может подавлять сокращение матки, вызвать тахикардию у плода.

### Кормление грудью.

Теофиллин проникает в грудное молоко, поэтому терапевтические концентрации в сыворотке крови могут быть достигнуты у детей. Его применение кормящим грудью матерям, допускается только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает риск для новорожденного.

Теофиллин может вызвать повышенную раздражительность новорожденного, по этой причине терапевтическая доза теофиллина должна быть как можно ниже.

Грудное вскармливание следует проводить непосредственно перед приемом лекарственного средства. Необходимо тщательно контролировать любые эффекты теофиллина у младенцев. Если нужны более высокие терапевтические дозы, кормление грудью необходимо прекратить.

### Фертильность.

Нет клинических данных о фертильности у людей. Из доклинических данных известно о неблагоприятном воздействии теофиллина на фертильность мужчин и женщин.

## **Способ применения и дозы**

Лекарственное средство принимать внутрь за 30-60 минут до еды или через 2 часа после еды, запивая достаточным количеством жидкости. Таблетку 300 мг можно разделить пополам (таблетки по 100 мг - не делить), но нельзя измельчать, разжевывать или растворять в воде. В некоторых случаях, для уменьшения раздражающего воздействия на слизистую оболочку желудка, лекарственное средство нужно принимать во время или сразу после приема пищи.

Режим дозирования устанавливается индивидуально, в зависимости от возраста, массы тела пациента и особенностей метаболизма.

Начальная суточная доза для взрослых и детей с 12 лет с массой тела более 45 кг составляет 300 мг (1 таблетка по 300 мг 1 раз в сутки или 3 таблетки по 100 мг 1 раз в сутки). Через 3 дня приема лекарственного средства суточную дозу повысить до 450 мг (1½ таблетки по 300 мг), еще через 3 дня лечения, при необходимости, суточную дозу можно повысить до 600 мг (по 1 таблетке по 300 мг 2 раза в сутки или по 3 таблетки по 100 мг 2 раза в сутки).

Повышение доз возможно только при условии хорошей переносимости.

Детям с 6 до 12 лет с массой тела 20-45 кг суточная доза составляет 150 мг (½ таблетки по 300 мг 1 раз в сутки). Через 3 дня приема лекарственного средства суточную дозу повысить до 300 мг (по ½ таблетки по 300 мг 2 раза в сутки), еще через 3 дня лечения суточную дозу можно увеличить до 450-600 мг (1½ таблетки по 300 мг 1 раз в сутки или по 1 таблетке по 300 мг 2 раза в сутки, или по 3 таблетки по 100 мг 2 раза в сутки).

Для пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуемая суточная доза составляет 8 мг/кг массы тела. Максимальный терапевтический эффект начинает проявляться на 3-4 день после начала лечения.

Для пациентов, которые курят, суточную дозу можно постепенно увеличить до 900-1050 мг (3-3½ таблетки по 300 мг).

Пациентам с синдромом центрального ночного апноэ можно принимать разовую дозу лекарственного средства на ночь.

Дальнейшее повышение доз рекомендуется проводить на основании определения концентрации теофиллина в сыворотке крови.

Дозировку подбирать индивидуально, но обычно таблетки принимают 2 раза в сутки. Пациентам с наиболее тяжелым клиническим проявлением симптомов подходящим является применение более высоких утренних или вечерних доз.

Для пациентов, у которых симптомы сохраняются в ночное время или днем, независимо от проведения другой терапии или если они не получали теофиллин, терапия может быть дополнена рекомендованной одноразовой утренней или вечерней суточной дозой теофиллина.

При назначении высоких доз в ходе лечения контролируют концентрации теофиллина в плазме крови (терапевтическая концентрация находится в пределах 10-15 мкг/мл).

Общая доза не должна превышать 24 мг/кг массы тела для детей и 13 мг/кг для взрослых. Несмотря на это, определение уровня теофиллина в плазме через 4-8 часов после применения и не менее чем через 3 дня после каждого изменения дозы позволяет более точно оценить необходимость конкретной дозы из-за наличия значительных индивидуальных различий в степени выведения у отдельных пациентов.

Представленная таблица может быть использована как руководство по правильной дозировке.

| Концентрация теофиллина в плазме (мкг/мл) | Результат      | Направление (если клинически показано)                         |
|-------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|
| Ниже 10                                   | Слишком низкая | Увеличение дозы на 25%                                         |
| 10-20                                     | Нормальна      | Поддерживающая доза                                            |
| 20-25                                     | Очень высокая  | Уменьшение дозы на 10%                                         |
| 25-30                                     | Очень высокая  | Пропуск следующей дозы и дальнейшее уменьшение дозы на 25%     |
| Более 30                                  | Очень высокая  | Пропуск следующих двух доз и дальнейшее уменьшение дозы на 50% |

## Дети

Лекарственное средство не применять детям до 6 лет с массой тела менее 20 кг.

## Передозировка

Передозировка наблюдается, если концентрация теофиллина в сыворотке крови превышает 20 мг/мл (110 мкмоль/л).

*Симптомы.* Тяжелые симптомы могут развиваться через 12 часов после передозировки лекарственной формой с пролонгированным высвобождением.

Пищеварительный тракт: тошнота, рвота (часто тяжелые формы), боли в эпигастрии, диарея, гематемезис, панкреатит.

*Центральная нервная система:* бред, возбуждение, беспокойство, деменция, токсический психоз, тремор, усиленные рефлексy конечностей и судороги, мышечная гипертония. В очень тяжелых случаях может развиваться кома.

*Сердечно-сосудистая система:* синусовая тахикардия, эктопический ритм, наджелудочковая и желудочковая тахикардия, артериальная гипертензия/гипотензия, резкое снижение артериального давления.

*Метаболические нарушения:* метаболический ацидоз, гипокалиемия (через переход калия из плазмы в клетки может развиваться быстро и в тяжелой форме), гипофосфатемия, гиперкальциемия, гипомагниемия, гипергликемия, рабдомиолиз.

*Другие:* дыхательный алкалоз, гипервентиляция, острая почечная недостаточность, дегидратация или усиления других проявлений побочных реакций.

*Лечение.* Прекращение применения лекарственного средства, промывание желудка, внутрь - активированный уголь, осмотические слабительные средства (в течение 1-2 часов после передозировки); гемодиализ. Контроль уровня теофиллина в сыворотке крови до нормализации показателей, мониторинг ЭКГ и функции почек.

При судорожном синдроме показано применение диазепама.

Пациентам, не страдающим бронхиальной астмой, при появлении выраженной тахикардии возможно применение неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов. В тяжелых случаях можно ускорить выведение теофиллина с помощью гемосорбции или гемодиализа.

Необходимо избежать/предотвратить появление гипокалиемии. В случае гипокалиемии необходима срочная внутривенная инфузия раствора калия хлорида, мониторинг уровня калия и магния в плазме крови.

В случае применения больших количеств калия может развиваться гиперкалиемия при восстановлении. Если уровень калия в плазме низкий, следует как можно скорее измерить концентрацию магния в плазме крови.

Следует избегать при желудочковых аритмиях применения таких антиаритмических лекарственных средств, которые обладают противосудорожным действием, как лидокаин, из-за риска обострения судорог. Для устранения рвоты следует применять антиэметики, такие как метоклопрамид или ондансетрон.

При тахикардии с адекватным сердечным дебитом лучше не применять лечение.

При опасной для жизни передозировке с нарушениями сердечного ритма - введение пропранолола неадекватным пациентам (1 мг для взрослых и 0,02 мг/кг массы тела для детей). Эту дозу можно применять каждые 5-10 минут до нормализации сердечного ритма, но не превышать максимальную дозу 0,1 мг/кг массы тела. Пропранолол может вызвать тяжелый бронхоспазм у больных астмой, поэтому в таких случаях следует применять верапамил.

Дальнейшее лечение зависит от степени передозировки и течения интоксикации, а также от имеющихся симптомов.

### **Побочные реакции**

Побочные реакции обычно наблюдаются при плазменных концентрациях теофиллина >20мкг/мл.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* повышение частоты дыхания.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* изжога, снижение аппетита/анорексия при длительном применении, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, обострение язвенной болезни, стимуляция секреции кислоты желудочного сока, атония кишечника, кровоизлияния пищеварительного тракта.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нарушение функции печени, желтуха.

*Со стороны почек и мочевыводящей системы:* усиление диуреза, особенно у детей, задержка мочеиспускания у мужчин пожилого возраста.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:* гипокалиемия, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипергликемия, рабдомиолиз, метаболический ацидоз.

*Со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль, раздражительность, тревожность, беспокойство, возбуждение, нарушение сна, бессонница, тремор, спутанность/потеря сознания, бред, судороги,

галлюцинации, пресинкопальное состояние, острая энцефалопатия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* сердцебиение, тахикардия, снижение артериального давления, аритмии, кардиалгия, увеличение частоты приступов стенокардии, экстрасистолия (желудочковая, наджелудочковая), сердечная недостаточность.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* аплазия эритроцитов.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, анафилактические и анафилктоидные реакции, бронхоспазм.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, зуд кожи, крапивница.

*Общие нарушения:* повышение температуры тела, слабость, чувство жара и гиперемия лица, повышенная потливость, одышка.

*Лабораторные показатели:* электролитный дисбаланс, нарушение кислотно-щелочного баланса и увеличение уровня креатинина в крови.

В большинстве случаев побочные эффекты уменьшаются при снижении дозы лекарственного средства.

#### Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

#### **Срок годности**

2 года.

#### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 5 контурных ячейковых упаковок в пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).