

Version 7.3, 10/2009

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕОТАРД 300 mg таблетки с удължено освобождаване
TEOTARD 300 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа активно вещество теофилин (theophylline) 300 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Кръгли, бели таблетки, с фасета и делителна черта от едната страна, диаметър 10 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Като бронходилататор в симптоматичното и профилактично лечение на ХОББ бронхитна форма.

Теотард е показан при възрастни и деца на възраст над 9 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца под 9-годишна възраст

Не се препоръчва употребата при деца под 9-годишна възраст поради затруднения за точното дозиране на предлаганата дозова форма.

Деца от 9 до 12-годишна възраст

Препоръчва се доза 12-14 mg/kg тегло дневно, разделена на 2 приема през 12 часа, като максималната дневна доза не трябва да превишава 300 mg.

След 3 дни и при липса на сериозни нежелани реакции дозата може да бъде повишена на 20 mg/kg тегло, разделена на 2 приема през 12 часа. Максималната дневна доза е 600 mg, разделена на 2 приема през 12 часа.

Възрастни и деца с тегло над 45 kg

Началната доза е 300 mg дневно, разделена на 2 приема през 12 часа. След 3 дни дозата може да бъде повишена на 600 mg дневно, разделена на 2 приема, при липса на сериозни нежелани реакции.

Пациенти в напреднала възраст, със сърдечно-съдови заболявания и/или нарушения на чернодробните и бъбречните функции

Препоръчвана дневна доза е 8 mg/kg тегло.

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

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

Дневната доза се определя индивидуално, като се разделя на два приема. Лечението започва по-ниски дози, които постепенно се увеличават до получаване на максимален терапевтичен ефект.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000262
Разрешение №	BG/MA/MB-71726
Одобрение №	26-06-2018



При пациенти с най-тежка клинична изява на симптомите е подходящо прилагане на по-високи сутрешни или вечерни дози.

При пациенти, при които симптомите персистират през нощта или през деня, независимо от провеждането на друга терапия или ако понастоящем не са получавали теофилин, препоръчаната дневна доза теофилин може да се добави към тяхната терапия като еднократна сутрешна или вечерна доза.

При по-високи дози лечението се провежда при контрол на плазмените концентрации на теофилин (терапевтичната концентрация е в рамките на 10–15 µg/ml).

Общата доза не трябва да надвишава 24 mg/kg телесно тегло за деца и 13 mg/kg за възрастни. Въпреки това плазменото ниво на теофилин, измерено 4–8 часа след приложението и най-малко 3 дни след всяка промяна на дозата, дава по-точна оценка за нуждата от конкретната доза, поради наличието на значителни индивидуални различия в степента на елиминиране при отделните пациенти.

Следващата таблица може да се използва като ръководство за поведение при правилното дозиране.

Плазмена концентрация (µg/ml)	Резултат	Посока (ако е клинично индицирана)
> 10	Твърде ниска	Увеличаване на дозата с 25%
10-20	Подходяща	Поддържаща доза
20-25	Твърде висока	Намаляване на дозата с 10%
25-30	Твърде висока	Пропускане на следващата доза и последващо намаляване на дозата с 25%
< 30	Твърде висока	Пропускане на следващите две дози и последващо намаляване на дозата с 50%

Начин на приложение: перорално, след хранене и с достатъчно количество течности.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, други ксантинови деривати или към някое от помощните вещества;
- Епилепсия;
- Глаукома;
- Порфирия;
- Едновременно използване на теофилин и ефедрин при деца.

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 и необходимостта от прилагане на по-високи дози.
- По време на лечение с теофилин при пациенти със сърдечна недостатъчност, хроничен алкохолизъм, нарушена чернодробна функция или с вирусни инфекции е необходимо внимателно наблюдение поради възможно намаление на клирънса на теофилин и регистриране на по-високи от нормалните плазмени нива.



- Необходимо е внимателно наблюдение при лечение с теофилин на пациенти с пептична язва, сърдечни аритмии, тежка хипертония, други кардиоваскуларни заболявания, хипертиреоидизъм или остри фебрилни състояния.
- Хипокалиемията, като резултат от терапията с бета-агонисти, стероиди, диуретици или от хипоксия, може да бъде потенцирана от ксантини. Това касае хоспитализирани пациенти с тежка астма, което налага контрол на серумните нива на калий.
- При пациенти с анамнеза за гърчови състояния трябва да се избягва приложението на теофилин и да се използва алтернативно лечение.
- Повишено внимание изисква използването на продукта при пациенти, страдащи от безсъние, както и при възрастни мъже в напреднала възраст с предшестващо увеличение на простатната жлеза, поради риск от ретенция на урината.
- Ако се наложи прилагането на аминофилин на пациент, който вече е приемал Теотард, плазмените нива на теофилина трябва отново да бъдат мониторирани.
- Поради невъзможността за гарантиране на биоеквивалентност между отделни продукти, съдържащи теофилин с удължено освобождаване, преминаването от терапия с Теотард таблетки с удължено освобождаване към друг ксантинов продукт с удължено освобождаване трябва да става с ретитриране на дозата и след клинична оценка.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съобщава се за редица взаимодействия на теофилин с други лекарства.

- Барбитурати, карбамазепин, аминоглутетимид, изопротеренол, литий, морацизин, фенитоин, рифампицин, ритонавир и сулфинпиразон предизвикват увеличение на клирънса на теофилина и е необходимо прилагането му в по-високи дози.
- Намаляване теофилиновия клирънс и съответно намаляване на дозата може да бъде необходимо при употреба на: алопуринол, карбимазол, циметидин, ципрофлоксацин, кларитромицин, дилтиазем, дисулфирам, еритромицин, флуконазол, интерферон, изониазид, метотрексат, мексилетин, низатидин, норфлоксацин, пропafenон, пропранолол, окспентифилин, офлоксацин, тиабендазол, верапамил, вилоксазин хидрохлорид и орални контрацептиви. Комбинацията теофилин и флувоксамин трябва да се избягва. Когато това не е възможно, пациентите трябва да приемат половин доза теофилин и плазмените концентрации на теофилина да се следят отблизо.
- Едновременната употреба на теофилин с бета-блокери може да антагонизира бронходилатиращия му ефект; с кетамин - да доведе до понижен конвулсивен праг; с доксапрам - да предизвика стимулиране на централната нервна система.
- С повишено внимание трябва да се прилагат комбинации от теофилин и аденозин, бензодиазепини, халотан и ломустин.
- Има противоречиви доказателства за потенциране ефектите на теофилин при грипни състояния.
- Едновременната употреба на Теотард и лекарствени продукти, съдържащи ксантинови деривати, алфа и бета-адренергични агонисти (селективни и неселективни) и глюкагон трябва да се избягва, поради потенциране ефектите на теофилина.
- Ксантините могат да потенцират хипокалиемия, произтичаща от терапия с бета₂-агонисти, стероиди, диуретици и от хипоксия.
- Плазмената концентрации на теофилин може да бъде намалена от едновременната употреба с билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Теофилин преминава през плацентарната бариера. Няма адекватни данни от добре контролирани проучвания при бременни жени. Не се препоръчва назначаването на лекарствения продукт по време на бременност, защото не е доказана неговата безопасност.



Приемането на продукта през периода на бременността е възможно само при строги медицински показания, щателно прецизиране на дозата и контрол върху състоянието на майката и плода.

Кърмене

Теофилин се екскретира в кърмата и може да предизвика повишена раздразнителност у новороденото. Приложението му при кърмачки се допуска само ако очакваната полза превишава риска за кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Теотард не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции обикновено настъпват при плазмени концентрации на теофилина $> 20 \mu\text{g/ml}$.

В повечето случаи те отзвучават при прилагането на по-ниски дози.

Нежеланите реакции са представени по системата орган-клас и са с неизвестна честота (от наличните клинични данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система: хиперчувствителност, анафилактични и анафилактоидни реакции.

Нарушения на метаболизма и храненето: хиперурикемия.

Психични нарушения: възбуда; безсъние, особено при деца; безпокойство.

Нарушения на нервната система: главоболие, тремор, замаяност, конвулсии.

Стомашно-чревни нарушения: болки в стомаха, стомашно дразнене, гастроинтестинален рефлукс, гадене, повръщане, анорексия, случайна диария.

Сърдечни нарушения: палпитации, аритмия, тахикардия.

Съдови нарушения: понижение на артериалното налягане.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: повишена диуреза, особено при деца; ретенция на урината при мъже в напреднала възраст.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: пруритус, обриви.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. Дамян Груев № 8, 1303 София, тел: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Сериозна интоксикация може да се причини при доза над 3 g при възрастни (40 mg/kg при деца). Фаталната доза може да бъде най-малко 4,5 g при възрастни (60 mg/kg при деца), но обикновено е по-висока.

Симптоми

Сериозните симптоми могат да се развият 12 часа след предозиране с лекарствени форми с удължено освобождаване.

Хранителни симптоми: гадене, повръщане (често тежко), епигастрална болка и хематемеза. Да се помисли за панкреатит, ако коремната болка продължава.

Неврологични симптоми: безпокойство, мускулна хипертония, засилени рефлексни крайниците и гърчове. Кома може да се развие в много тежки случаи.



Сърдечно-съдови симптоми: синусовата тахикардия е обичайна, ектопичен ритъм, надкамерна и камерна тахикардия.

Метаболитни симптоми: хипокалиемия (поради преминаването на калий от плазмата в клетките), която може да се развие бързо и да бъде тежка. Могат да се наблюдават хипергликемия, хипомагнезиемия, метаболитна ацидоза и рабдомиолиза.

Лечение

Активен въглен или стомашна промивка са подходящи, ако значителното предозиране е след поглъщане в рамките на 1-2 часа. Многократни дози активен въглен, дадени през устата, могат да подобрят елиминирането на теофилина. Измерва се плазмената концентрация на калия спешно и многократно, коригира се хипокалиемията. Ако се прилагат големи количества калий, може да се развие хиперкалиемия по време на възстановяването. Ако плазменият калий е нисък, тогава плазмената концентрация на магнезий трябва да се измери възможно най-скоро. При лечение на камерни аритмии проконвулсанти антиаритмични средства като лидокаин трябва да се избягват, поради риск от появата или изостряне на гърчове.

При тежки отравяния плазмените концентрации на теофилина се измерват редовно, докато стойностите се нормализират. Повръщането трябва да се третира с антиеметици като метоклопрамид или ондансетрон.

При тахикардия с адекватен сърдечен дебит - по-добре е да не се лекува. Бета-блокери могат да бъдат назначени в краен случай, но не и ако пациентът е с астма. Изолирани гърчове могат да се контролират с интравенозно прилагане на диазепам. Необходимо е да се изключи наличие на хипокалиемия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиастматични средства. Ксантини.

АТС код: R03DA04

Механизмът на действие на теофилин включва:

- Инхибиране на ензима фосфодиестераза, водещо до повишаване нивата на цАМФ.
- Антагонизъм по отношение на аденозиновите рецептори.
- Инхибиране на вътреклетъчното освобождаване на калций.
- Стимулиране освобождаването на катехоламините.
- Противовъзпалително действие, което се постига чрез потискане активността на Т-лимфоцити, еозинофили и неутрофили.

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 (небронходилатиращ противовъзпалителен профилактичен ефект).

5.2 Фармакокинетични свойства

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 и 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 µg/ml (в границите на 5-15 µg/ml) и се постига 1-2 часа след приложението. Приемането на теофилин в твърди дозирани



лекарствени форми по време на хранене или съвместната му употреба с антиациди не предизвиква клинично значими промени в неговата резорбция.

Разпределение

Свързва се с плазмените протеини (основно албумини) до 60%. 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. Увеличението 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 µg/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 активния 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 µg/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 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 P450 2E1, а P450 3A3 катализира хидроксилирането до 1,3-диметилпикочна киселина. Деметилирането до 1-метилксантин вероятно се катализира или от цитохром P450 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 µg/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 Ames *in vitro* и *in vivo* върху китайски хамстери. Не е установена генотоксичност.

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

При изследвания на мишки, плъхове и зайци, третирани по време на органогенезата, теофилин предизвиква тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза, магнезиев стеарат, талк, полиакрилат/като дисперсия 30%, метакрилова киселина/етилакрилат(1:1)/като дисперсия 30%.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на сухо и защитено от светлина място, при температура под 25⁰С.

6.5 Данни за опаковката

По 10 таблетки в блистер от безцветно, прозрачно PVC/алуминиево фолио; по 5 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20000762



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

15.12.2000

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари, 2018

