

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Теотард

(Teotard[®])

Склад:

діюча речовина: теофілін;

1 капсула пролонгованої дії містить 200 мг теофіліну;

допоміжні речовини: повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, триетилцитрат, амонійно-метакрилатний сополімер (тип А), амонійно-метакрилатний сополімер (тип В), тальк;

оболонка капсули: желатин, титану діоксид (Е 171), індигодин (Е 132), хіноліновий жовтий (Е 104).

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: корпус капсули прозорий, зеленого кольору; кришечка капсули непрозора, зеленого кольору. Капсули наповнені гранулами білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Код АТХ R03D A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Теофілін має спазмолітичну і протизапальну дію, а також проявляє гемодинамічні і позалегеневі ефекти.

Розслаблюючи гладкі м'язи бронхів, теофілін збільшує потік повітря через бронхи і таким чином поліпшує дихання. Теофілін поліпшує транспортування бронхіального слизу завдяки збільшенню секреції слизу і сурфактанта та стимулює рух війок епітелію. Протизапальна дія теофіліну полягає у гальмуванні проліферації Т-лімфоцитів, пригніченні секреції цитокінів (наприклад, інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлини), активності еозинофілів, макрофагів і тканинних базофілів). Ці ефекти призводять до послаблення запалення слизової оболонки

бронхів.

Теофілін також впливає на гладенькі м'язи коронарних артерій, кровоносних судин м'язів і нирок, розслаблює м'язи матки, кардіоезофагеального сфінктера та жовчних проток. Теофілін сприяє збільшенню фракції викиду крові з правого шлуночка, збільшенню серцевого викиду, зниженню опору у легеневих кровоносних судинах і зменшенню легеневої гіпертензії. Теофілін стимулює центр дихання, збільшує скорочення м'язів діафрагми і дихальних м'язів, посилює діурез, збільшує секрецію катехоламінів з надниркових залоз.

Фармакокінетика.

Теотард виготовляється за спеціальною технологією. Капсули містять пеллети, з яких поступово вивільнюється теофілін для запобігання різкому підвищенню або зменшенню його концентрації. Теофілін повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Найвищі концентрації у крові досягаються приблизно через 7 годин після прийому, а терапевтичні концентрації у стабільному стані – протягом 2-3 днів регулярного застосування. Ефективними концентраціями у плазмі крові є 5-12 мкг/мл, але іноді для досягнення ефекту необхідна концентрація 20 мкг/мл у плазмі крові. Не слід перевищувати концентрацію 20 мкг/мл теофіліну у плазмі крові.

Препарат розподіляється в усі органи і рідини організму. Він метаболізується у печінці. Один з його метаболітів (3-метилксантин) також має бронхорозширювальну дію. Теофілін і його метаболіти виводяться нирками.

Період напіввиведення теофіліну у дорослих, які не палять, становить 7-9 годин. У пацієнтів, які палять, а також у дітей цей час зменшується, а в осіб із порушеннями функції печінки і з серцевою недостатністю – збільшується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, емфізема легень, синдром центрального нічного апное.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу, а також до ксантинових препаратів (наприклад, кофеїну, теоброміну, пентоксифіліну), гостра серцева недостатність, стенокардія, декомпенсована хронічна серцева недостатність, гострий період інфаркту міокарда, гострі порушення серцевого ритму (гостра тахіаритмія), екстрасистолія, виражена артеріальна гіпертензія, тяжка артеріальна гіпотензія, розповсюджений атеросклероз судин, набряк легень, геморагічний інсульт, епілепсія, підвищена судомна готовність, гіпертиреоз, неконтрольований гіпотиреоз, тиреотоксикоз, тяжкі порушення функції печінки, крововилив у сітківку ока, глаукома, кровотеча в анамнезі, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (у стадії загострення), гастроезофагеальний рефлюкс, порфірія, сепсис, застосування дітям одночасно з ефедрином.

Діти віком до 6 років або з масою тіла менше 20 кг.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час лікування Теотардом не слід вживати алкогольні напої, велику кількість їжі і напоїв, які містять метилксантини (кава, чай, какао, шоколад, кола та подібні тонізуючі напої), або споріднені з теофіліном препарати (кофеїн, теобромін, пентоксифілін), тому що ці речовини можуть посилити стимулюючу дію теофіліну на центральну нервову систему.

Дія теофіліну може посилюватися внаслідок зниження його кліренсу при одночасному застосуванні ацикловіру, алопуринолу, карбімазолу, циметидину, дисульфіраму, етинтидину, фенілбутазону, фебуксостату, флувоксаміну, фторохінолонів (ципрофлоксацину, еноксацину), фуросеміду, іміпенему (крім того, при супутньому застосуванні може зменшитися судомний поріг головного мозку), інтерферону альфа, ізоніазиду, антагоністів кальцію (дилтіазем, верапаміл), аміодарону, окспентифіліну, лінкоміцину, макролідів (klarитроміцин, еритроміцин), мексилетину, парацетамолу, пентоксифіліну, пероральних контрацептивів, пробенециду, пропafenону, пропранололу (фармакокінетична взаємодія: метаболічний кліренс теофіліну знижується на 30–50 %), ранітидину, рофекоксибу, нізатидину, такрину, тіабендазолу, тиклопідину, вілоксазину, карбімазолу, ізопреналіну, флуконазолу, метотрексату, зафірлукасту, зилеутону, вілоксазину, вакцини проти грипу або туберкульозу (вакцина БЦЖ). У пацієнтів, які одночасно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище препаратів, слід контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові і зменшити дозу, якщо це необхідно. Частота токсичних ефектів може посилюватися у разі одночасного застосування з ефедрином. Слід уникати комбінації теофіліну і флувоксаміну, а якщо це неможливо, потрібно зменшити дозу теофіліну та ретельно контролювати рівень теофіліну у плазмі крові. Такі фактори, як вірусні інфекції, захворювання печінки та серцева недостатність, знижують кліренс теофіліну (див. розділ «Передозування»). Зниження дози також може бути необхідним для пацієнтів літнього віку. Захворювання щитоподібної залози або пов'язане з ними лікування може змінити рівень теофіліну в плазмі крові.

При одночасному прийомі ципрофлоксацину дозу теофіліну необхідно зменшити як мінімум на 60 %, а при одночасному застосуванні еноксацину – на 30 %.

Через підвищення кліренсу теофіліну його ефект може зменшуватися при одночасному застосуванні протиепілептичних засобів (наприклад, фенітоїну, фосфенітоїну, карбамазепіну, примідону), барбітуратів (особливо фенobarбіталу і пентobarбіталу), аміноглютетиміду, ізопротеренолу, магнію гідроксиду, морицизину, рифампіцину, ритонавіру або сульфінпіразону. У пацієнтів, які одночасно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище препаратів, треба контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові та збільшити дозу, якщо це необхідно. Ефект теофіліну може бути зниженим у курців.

Теофілін може посилювати ефект агоністів β -рецепторів, діуретиків і резерпіну.

Теофілін може знижувати рівноважний рівень фенітоїну.

Теофілін може знижувати ефективність агоністів аденозинових рецепторів (аденозин, регаденозон, дипіридамола), бензодіазепінів, літію карбонату та антагоністів β -рецепторів.

Слід уникати одночасного застосування теофіліну і антагоністів адренорецепторів, тому що теофілін може втратити свою бронходилатуючу дію.

Також потрібно уникати одночасного застосування теофіліну із препаратами рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

З особливою обережністю слід застосовувати комбінації з бензодіазепіном або ломустином. Одночасне застосування теофіліну з ломустином може призвести до тромбоцитопенії.

Супутнє застосування теофіліну з кетаміном або хінолонами знижує судомний поріг; з доксапрамом – може спричинити стимуляцію центральної нервової системи. Слід уникати таких комбінацій.

Наркоз галотаном може спричинити серйозні порушення серцевого ритму у пацієнтів, які приймають теофілін.

Під час лікування теофіліном може виникнути гіпокаліємія, особливо при комбінованому лікуванні агоністами α -рецепторів, агоністами β_2 -рецепторів, тіазидними діуретиками, фуросемідом, кортикостероїдами, а також при гіпоксемії, тому рекомендується періодично перевіряти рівень калію у сироватці крові.

Ксантини можуть потенціювати гіпокаліємію, особливо це стосується госпіталізованих пацієнтів з тяжкою астмою, і виникає необхідність контролювати рівні калію в сироватці крові.

Слід бути обережним у разі одночасного застосування з глюкагоном, оскільки він посилює дію теофіліну.

Особливості застосування.

Теотард слід з обережністю призначати тільки у разі гострої необхідності при захворюваннях серця, при яких може спостерігатися тахіаритмія; при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії, порушенні функції нирок та печінки, при хронічному алкоголізмі та захворюваннях легень, пептичній виразці, а також пацієнтам із виразковою хворобою в анамнезі, атеросклерозом і пацієнтам віком від 60 років.

У пацієнтів із гастроезофагеальним рефлюксом застосування теофіліну може погіршити стан пацієнта (посилити рефлюкс) через вплив на гладенькі м'язи кардіоезофагеального сфінктера.

Пацієнтам із серцевою недостатністю, порушеннями функції печінки (особливо при цирозі) загостренням захворювань легень, порушеннями функції щитоподібної залози (гіпертиреоз, гіпотиреоз), зі зниженою концентрацією кисню в крові (гіпоксемія), з гарячкою, хворим на пневмонію, з вірусними інфекційними захворюваннями (особливо при захворюванні на грип) та пацієнтам, які приймають певні лікарські засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») і пацієнтами літнього віку, дозу теофіліну слід зменшувати через можливе зниження кліренсу теофіліну. Необхідний контроль рівня теофіліну у плазмі крові для досягнення необхідних концентрацій.

Необхідний моніторинг при лікуванні теофіліном пацієнтів із пептичною виразкою, серцевою аритмією, артеріальною гіпертензією, іншими кардіоваскулярними захворюваннями або гострими фебрильними станами.

Тютюнопаління та вживання алкоголю можуть призвести до підвищення кліренсу теофіліну і відповідно до необхідності застосування більш високих доз. Необхідно здійснювати ретельний нагляд та контроль рівнів теофіліну у плазмі крові, що перевищують норму, у пацієнтів із хронічним алкоголізмом та зменшити дозу теофіліну.

У зв'язку з можливим підвищенням кліренсу теофіліну у пацієнтів з кістковим фіброзом може

бути необхідним збільшення дози лікарського засобу та моніторинг концентрації теофіліну в сироватці крові.

Проте слід враховувати, що лікування гіпертиреозу (наприклад, карбімазолом) знижує кліренс теофіліну, тому може бути потрібне зниження дози теофіліну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гарячка зменшує кліренс теофіліну. У випадку гострої гарячки може бути необхідним зменшення дози для уникнення інтоксикації.

Теофілін може:

- подразнювати шлунково-кишковий тракт та підвищувати секрецію шлунка, тому пацієнтам із виразкою шлунка слід бути обережними;
- посилювати серцеві аритмії, тому пацієнтам із серцевими розладами слід бути обережними.

Слід уникати застосування теофіліну та застосовувати альтернативне лікування пацієнтам із судомними станами в анамнезі.

Потрібна особлива обережність, якщо пацієнт отримує електросудомну терапію, оскільки теофілін може подовжувати судоми. Можлива поява епілептичного стану.

Рекомендується з обережністю застосувати теофілін пацієнтам, які страждають безсонням.

Підвищеної уваги вимагає застосування препарату чоловікам літнього віку з попереднім збільшенням передміхурової залози в анамнезі через ризик затримки сечі.

У разі необхідності застосування амінофіліну (теофілін/етилендіамін) пацієнтам, які вже застосовували теофілін, необхідно контролювати рівень теофіліну у плазмі крові.

Під час лікування теофіліном необхідно дотримуватись особливої обережності при тяжкій астмі. У таких ситуаціях рекомендується контролювати рівень калію та концентрацію теофіліну у сироватці крові.

Погіршення симптомів астми вимагає термінової медичної допомоги. У разі гострої астматичної атаки у пацієнта, який отримує теофілін пролонгованої дії, слід дуже обережно призначати внутрішньовенний амінофілін.

Теофілін не є препаратом вибору для дітей, хворих на бронхіальну астму.

У разі необхідності застосування теофіліну дітям з пірексією чи дітям з епілепсією та судомними в анамнезі потрібно ретельно спостерігати за їхнім клінічним станом та контролювати рівні теофіліну у плазмі крові.

Теофілін може змінювати деякі лабораторні показники: збільшувати кількість жирних кислот і рівень катехоламінів у сечі.

Оскільки неможливо гарантувати біоеквівалентність між різними препаратами, що містять теофілін з пролонгованим вивільненням, перехід від препарату Теотард, капсули пролонгованої дії, до іншого препарату теофіліну з пролонгованим вивільненням необхідно здійснювати за допомогою повторного титрування дози та після клінічної оцінки.

У разі недостатнього ефекту рекомендованої дози та у випадку появи побічних ефектів, слід контролювати концентрацію теофіліну у плазмі крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Теофілін проникає крізь плаценту. Вагітним слід приймати препарат тільки у тому разі, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Вагітним слід частіше визначати концентрацію теофіліну в сироватці крові і, при необхідності, відповідним чином коригувати дозу. Слід уникати застосування теофіліну наприкінці періоду вагітності, тому що він може пригнічувати скорочення матки, спричиняти тахікардію у плода.

Годування груддю.

Теофілін проникає у грудне молоко, через це терапевтичні концентрації в сироватці крові можуть бути досягнуті у дітей. Жінкам, які годують груддю, можна приймати препарат тільки у тому разі, коли очікувана користь для неї перевищує потенційний ризик для дитини.

Теофілін може спричиняти підвищену дратівливість немовляти, з цієї причини терапевтична доза теофіліну повинна бути якомога нижчою. Якщо потрібні більш високі терапевтичні дози, годування груддю необхідно припинити.

Годування груддю слід проводити безпосередньо перед прийомом лікарського засобу. Необхідно ретельно пильнувати за немовлятами для виявлення будь-яких ефектів теофіліну. У разі появи у дитини реакції гіперчутливості до теофіліну, збудження або проблеми зі сном слід проконсультуватися з лікарем.

Фертильність.

Немає клінічних даних про фертильність у людей. З доклінічних даних відомо про несприятливий вплив теофіліну на фертильність гризунів. Однак сумнівно, чи ці результати мають відношення до людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Теофілін не завдає значного впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Деякі побічні ефекти (наприклад, запаморочення) можуть впливати на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Пацієнтів необхідно проінформувати, щоб вони не сідали за кермо і не працювали з небезпечними механічними засобами, поки вони не з'ясують індивідуальну реакцію на лікування.

Спосіб застосування та дози.

Дозу встановлює лікар індивідуально залежно від віку, маси тіла та особливостей метаболізму.

Дорослі пацієнти та пацієнти літнього віку

Звичайна підтримувальна доза становить 200 мг 2 рази на добу. У більш тяжких випадках доза може бути збільшена до 400 мг 2 рази на добу.

Діти

Звичайна доза для підлітків становить 200 мг 2 рази на добу.

Звичайна доза для дітей віком від 6 років з масою тіла більше 20 кг становить 10–15 мг/кг/добу у 2 прийоми.

Теофілін погано розподіляється у тілесному жирі, тому для розрахунку дози у мг/кг слід брати суху (без врахування жирових відкладень) масу тіла.

Пацієнтам з нічною астмою або синдромом центрального нічного апное можна приймати разову дозу Теотарду на ніч.

Лікарський засіб приймати після їди з великою кількістю води. Капсули ковтати цілими, не розжовуючи.

Ефективність лікування та переносимість теофіліну слід визначати на 3 добу лікування. При задовільній ефективності лікування продовжувати із застосуванням встановленої дози, в іншому випадку дозу слід збільшити. При появі побічних ефектів дозу слід зменшувати.

Дози теофіліну слід визначати на основі клінічного ефекту, концентрації теофіліну в сироватці крові і можливих побічних ефектів.

Терапевтичні концентрації теофіліну в сироватці крові визначають у лабораторії. Точні значення концентрації теофіліну можна отримати, взявши кров для аналізу через 4 години після застосування ранкової дози пацієнтом, який приймає Теотард 2 рази на добу, або через 12 годин після вечірньої дози пацієнту, який приймає одноразово щоденну дозу Теотарду.

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати дітям віком до 6 років або з масою тіла менше 20 кг.

-

Передозування.

Теофілін має низький терапевтичний індекс. Токсичність теофіліну найбільш імовірна, якщо концентрація теофіліну в сироватці крові перевищує 110 мкмоль/л та стає більш серйозною з підвищенням концентрації в сироватці крові.

Побічні реакції зазвичай свідчать про легке передозування. У разі їх виникнення слід негайно визначити концентрацію теофіліну у сироватці крові та відповідно знизити дозу Теотарду.

Тяжкі симптоми можуть розвинути через 12 годин після передозування лікарським засобом з пролонгованим вивільненням.

Клінічні ознаки передозування включають тремтіння рук (тремор), нудоту, біль в епігастрії, гематемезис, блювання (часто тяжкі форми), діарею, панкреатит, марення, збудження, занепокоєння, деменцію, токсичний психоз, посилені рефлекси кінцівок, м'язова гіпертонія,

надшлуночкова і шлуночкова тахікардія, артеріальна гіпертензія, метаболічний ацидоз, гіпокаліємія (через перехід калію з плазми в клітини може розвинутися швидко і у тяжкій формі), гіпомагніємія, гіпофосфатемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, рабдоміоліз, дихальний алкалоз, гіпервентиляція, гостра ниркова недостатність, дегідратація. Інші прояви побічних реакцій можуть бути посилені. В особливо тяжких випадках – порушення серцевого ритму (тахіаритмія), ектопічний ритм, різке зниження артеріального тиску, судоми м'язів та навіть може розвинутися кома. Тахіаритмія і судоми можуть виникнути раптово без попереджувальних ознак, типових для незначного передозування (наприклад, нудоти і блювання). У більшості випадків достатньо зменшити дозу або тимчасово припинити застосування препарату Теотард.

Після прийому надмірної кількості капсул можуть спостерігатися артеріальна гіпотензія, неспокій, тремор, марення, судоми і небезпечні порушення серцевого ритму. У таких випадках слід негайно визначити концентрацію теофіліну в сироватці крові і відповідним чином зменшити дозу препарату Теотард.

Лікування

Слід контролювати стан пацієнта, особливо артеріальний тиск, серцевий ритм, дихання і рівні калію та теофіліну в сироватці крові. Лікування симптоматичне.

Може бути доцільним промивання шлунка та застосування активованого вугілля — у випадку прийому надто високої дози протягом 1–2 годин. Повторне застосування активованого вугілля всередину може посилити виведення теофіліну. Слід негайно визначити рівень калію у сироватці крові, контролювати його рівень до усунення гіпокаліємії. Обережно! При застосуванні надмірної кількості калію може розвинутися гіперкаліємія. При низькому рівні калію у сироватці крові слід якомога швидше визначити рівень магнію.

При лікуванні шлуночкових аритмій слід уникати застосування таких антиаритмічних препаратів, що мають протисудомну дію, як лідокаїн, через ризик виникнення або загострення судом.

При підозрі тяжкого передозування слід контролювати рівень теофіліну у плазмі крові до нормалізації рівня. Для усунення блювання слід застосовувати протиблювотні засоби, такі як метоклопрамід або ондансетрон.

При тахікардії з адекватним серцевим викидом краще не застосовувати лікування. У тяжких випадках для пацієнтів, які не страждають на бронхіальну астму, можливе застосування β -адреноблокаторів. Серйозні порушення серцевого ритму лікують пропранололом у дозі 1 мг внутрішньовенно (0,02 мг/кг маси тіла для дітей). У разі необхідності введення такої дози можна повторювати кожні 5–10 хвилин до відновлення нормального серцевого ритму або до досягнення максимальної дози 0,1 мг/кг маси тіла. Пацієнтів, хворих на астму слід лікувати верапамілом замість пропранололу. Потрібно контролювати ізольовані судоми, застосовуючи діазепам у дозах від 0,1 до 0,3 мг/кг внутрішньовенно. Загальна доза не повинна перевищувати 10 мг. Необхідно забезпечити відкритість дихальних шляхів та ввести кисень. Слід виключити гіпокаліємію як причину. Постсудомну кому лікують киснем та інтубацією, якщо це необхідно.

Найтяжчі випадки передозування (та інтоксикації) з дуже високими рівнями теофіліну в сироватці крові, які неможливо контролювати за допомогою вищезазначених заходів, можна швидко та ефективно лікувати за допомогою гемоперфузії або гемодіалізу.

Зокрема, у випадку судом, спричинених передозуванням теофіліну, ефективність деяких протисудомних препаратів, таких як бензодіазепіни, може бути знижена через підозрювану фармакодинамічну взаємодію.

Побічні реакції.

Побічні реакції наведені у переліку нижче. Побічні реакції зменшуються при зниженні доз лікарського засобу. У разі появи побічних реакцій слід контролювати рівні теофіліну в сироватці крові та підтримувати їх на рівні 10–15 мкг/мл (див. розділ «Передозування»).

Частота побічних реакцій визначена таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

У кожній групі частоти побічні реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Системи і органи	Дуже часто	Нечасто	Частота невідома
Імунна система		алергічні реакції (анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм)	
Психіка	дратівливість, марення*	підвищена збудливість, занепокоєння, безсоння, порушення сну*	
Нервова система	вертиго, головний біль	конвульсії*, тремор*, запаморочення	судоми, неспокій*, збудження*, тривожність*, сплутаність/втрата свідомості*, галюцинації*, пресинкопальний стан*, гостра енцефалопатія* (у тяжких випадках передозування)
Серце	прискорене серцебиття (пальпітації), тахіаритмія* (передсердна тахікардія, синусова тахікардія)		аритмії*, біль у грудній клітці*, тахікардія, збільшення частоти нападів стенокардії*, екстрасистолія (шлуночкова, надшлуночкова)*, серцева недостатність*
Судини	різке зниження артеріального тиску*		

Шлунково-кишковий тракт	нудота, абдомінальний біль, діарея, блювання, неодноразове блювання*	гастроезофагеальний рефлюкс (стимуляція секреції шлункової кислоти**), подразнення шлунку	зниження апетиту/анорексія*, загострення виразкової хвороби*, атонія кишечника*, крововиливи травного тракту*
Шкіра та підшкірні тканини		шкірні висипи, свербіж	ексфоліативний дерматит*, кропив'янка*
Скелетно-м'язова та сполучна тканини			рабдоміоліз*, м'язові спазми*
Нирки та сечовивідні шляхи		посилення діурезу*, затримка сечовипускання***	
Загальний стан	жар*		метаболічний ацидоз*, приливи та відчуття гіперемії обличчя*, підвищена пітливість*, слабкість*, задишка*
Респіраторна системи, органи грудної клітки та середостіння			підвищення частоти дихання
Лабораторні показники	гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіперурикемія, гіперглікемія		гіперкаліємія*, електролітний дисбаланс*, збільшення рівня креатиніну в крові*

*Побічні реакції, що виникають, коли рівні теофіліну в сироватці крові перевищують терапевтичні рівні.

**Внаслідок зниження тону нижнього сфінктера стравоходу наявний нічний гастроезофагеальний рефлюкс, що може посилюватися вночі.

***Теофілін може викликати затримку сечі у літніх чоловіків із частковою непрохідністю сечовивідних шляхів (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі виникнення серйозних побічних реакцій лікування слід припинити.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место / KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.