ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕОФІЛІН

(NEOPHYLLINE)

Склад:

діюча речовина: theophylline;

1 таблетка містить теофіліну моногідрату у перерахуванні на теофілін 100 мг або 300 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, амонійно-метакрилатного сополімеру дисперсія, метакрилатного сополімеру дисперсія, магнію стеарат, тальк.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 100 мг – білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою;

таблетки 300 мг – білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою і рискою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Теофілін – бронхолітичний засіб групи метилксантинів. Механізм дії зумовлений переважно блокуванням аденозинових рецепторів, пригніченням фосфодіестераз, підвищенням вмісту внутрішньоклітинного цАМФ, зниженням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, унаслідок чого розслаблюється гладенька мускулатура бронхів, шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, матки, коронарних, церебральних і легеневих судин, зменшується периферичний судинний опір; підвищується тонус дихальної мускулатури (міжреберних м’язів та діафрагми), знижується опір легеневих судин і поліпшується оксигенація крові, активується дихальний центр довгастого мозку, підвищується його чутливість до вуглекислого газу, поліпшується альвеолярна вентиляція, що призводить до зниження тяжкості та частоти епізодів апное; усуває ангіоспазм, підвищує колатеральний кровотік та насичення крові

киснем, зменшує перифокальний і загальний набряк мозку, знижує лікворний і, відповідно, внутрішньочерепний тиск; поліпшує реологічні властивості крові, зменшує тромбоутворення, гальмує агрегацію тромбоцитів (пригнічуючи фактор активації тромбоцитів і простагландин $F_{2\alpha}$), нормалізує мікроциркуляцію; виявляє протиалергічний ефект, пригнічуючи дегрануляцію опасистих клітин і знижуючи рівень медіаторів алергії (серотоніну, гістаміну, лейкотрієнів); посилює нирковий кровотік, проявляє діуретичну дію, зумовлену зниженням канальцевої реабсорбції, збільшує виведення води, іонів хлору, натрію.

Фармакокінетика.

При пероральному прийомі теофілін повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті, біодоступність становить приблизно 90 %. При прийомі теофіліну у вигляді таблеток пролонгованої дії максимальна концентрація досягається через 6 годин. Зв'язування з білками плазми крові становить: у здорових дорослих – приблизно 60 %, у хворих на цироз печінки – 35 %. Проникає крізь гістогематичні бар'єри, розподіляючись у тканинах. Приблизно 90 % теофіліну метаболізується у печінці з участю кількох ізоферментів цитохрому Р450 до неактивних метаболітів – 1,3-диметилсечової кислоти, 1-метилсечової кислоти та 3-метилксантину. Екскретується в основному нирками у вигляді метаболітів; у незмінному стані виводиться у дорослих до 13 %, у дітей – до 50 % лікарського засобу. Частково проникає у грудне молоко. Період напіввиведення теофіліну залежить від віку та наявності супутніх захворювань і становить: у дорослих пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, – 6–12 годин; у дітей віком від 6 місяців – 3–4 години; в осіб, які палять – 4–5 годин; в осіб літнього віку і при серцевій недостатності, порушенні функції печінки, набряку легенів, хронічних обструктивних хворобах легенів і бронхіті – понад 24 години, що потребує відповідної корекції інтервалу між прийомом лікарського засобу.

Терапевтичні концентрації теофіліну в крові становлять: для досягнення бронхолітичного ефекту – 10–20 мкг/мл, для збуджуючого ефекту на дихальний центр – 5–10 мкг/мл. Токсичні концентрації – понад 20 мкг/мл.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Бронхіальна астма.

· Хронічні обструктивні захворювання легень (хронічний обструктивний бронхіт, емфізема легень).

· Легенева гіпертензія.

· Синдром центрального нічного апное.

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів лікарського засобу, а також до інших похідних ксантину (кофеїн, пентоксифілін, теобромін), гостра серцева недостатність, стенокардія, гострий інфаркт міокарда, гострі порушення серцевого ритму, пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, тяжка артеріальна гіпер- та гіпотензія, розповсюджений

атеросклероз судин, набряк легенів, геморагічний інсульт, глаукома, крововилив у сітківку ока, кровотеча в анамнезі, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (у стадії загострення), гастроезофагеальний рефлюкс, епілепсія, підвищена судомна готовність, неконтрольований гіпотиреоз, гіпертиреоз, тиреотоксикоз, порушення функцій печінки та/або нирок, порфірія, сепсис, застосування дітям одночасно з ефедрином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що підвищують кліренс теофіліну: аміноглютетимід, протиепілептичні засоби (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, примідон), магнію гідроксид, ізопротеренол, літій, морацизин, рифампіцин, ритонавір, сульфінпіразон, барбітурати (особливо фенобарбітал і пентобарбітал). Ефект теофіліну може бути меншим також у курців. У пацієнтів, які одночасно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище лікарських засобів, потрібно контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові і коригувати дозу, якщо це необхідно.

Лікарські засоби, що знижують кліренс теофіліну: алопуринол, ацикловір, карбімазол, фенілбутазон, флувоксамін, іміпенем, ізопреналін, циметидин, флуконазол, фуросемід, пентоксифілін, дисульфірам, інтерферон, нізатидин, антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем), аміодарон, парацетамол, пробенецид, ранітидин, такрин, пропафенон, пропанолол, окспентифілін, ізоніазид, лінкоміцин, метотрексат, зафірлукаст, мексилетин, фторхінолони (офлоксацин, норфлоксацин, при застосуванні ципрофлоксацину необхідно зменшити дозу мінімум на 60 %, еноксацину – на 30 %), макроліди (кларитроміцин, еритроміцин), тиклопідин, тіабендазол, вілоксазину гідрохлорид, пероральні контрацептиви, вакцина проти грипу. У пацієнтів, які паралельно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище лікарських засобів, слід контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові і зменшити дозу, якщо це необхідно.

Плазмова концентрація теофіліну може бути знижена при одночасному застосуванні теофіліну із лікарськими засобами рослинного походження, що містять звіробій *(Hypericum perforatum).*

Сумісне застосування теофіліну та фенітоїну може спричинити зниження рівня останнього.

Ефедрин посилює дію теофіліну.

Слід уникати комбінації теофіліну і флувоксаміну. У разі неможливості уникнути цієї комбінації пацієнтам необхідно приймати половину дози теофіліну та уважно контролювати плазмові концентрації останнього.

З особливою обережністю слід застосовувати комбінації теофіліну та аденозину, бензодіазепіну, галотану і ломустину. Наркоз галотаном може спричинити серйозні порушення серцевого ритму у пацієнтів, які приймають теофілін.

Слід уникати одночасного застосування теофіліну і великої кількості їжі та напоїв, що містять метилксантини (кава, чай, какао, шоколад, кока-кола та подібні тонізуючі напої), лікарських засобів, що містять похідні ксантину (кофеїн, теобромін, пентоксифілін), α і β-адренергічні агоністи (селективні і неселективні), глюкагон, зважаючи на потенціювання ефектів теофіліну.

Сумісне застосування теофіліну з β-адреноблокаторами може антагонізувати його бронходилатуючу дію; з кетаміном, хінолонами – знижує судомний поріг; з аденозином, літію карбонатом і антагоністами β-рецепторів – знижується ефективність останніх; з доксапрамом – може спричинити стимуляцію центральної нервової системи.

Теофілін може посилювати ефект діуретиків та резерпіну.

Потрібно уникати паралельного застосування теофіліну та антагоністів β-рецепторів, оскільки теофілін може втратити свою ефективність.

Існують суперечливі докази потенціювання ефектів теофіліну при грипозних станах.

Ксантини можуть потенціювати гіпокаліємію, зумовлену терапією агоністами β-адренорецепторів, стероїдами, діуретиками і гіпоксією. Це стосується госпіталізованих пацієнтів з тяжкою астмою та виникає необхідність контролювати рівні калію в сироватці крові.

Особливості застосування.

Теофілін слід призначати тільки у разі гострої потреби із обережністю при нестабільній стенокардії, захворюваннях серця, при яких може спостерігатися тахіаритмія; при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії, порушеннях функцій нирок та печінки, при гіпертиреозі, при гострій порфірії, при хронічному алкоголізмі та захворюваннях легень, пацієнтам з виразковою хворобою в анамнезі і пацієнтам віком від 60 років.

Застосування теофіліну при вираженому атеросклерозі судин, сепсисі можливе з обережністю, під наглядом лікаря, при наявності показань до застосування теофіліну. Обмеження щодо застосування теофіліну при гастроезофагеальному рефлюксі пов’язане з впливом на гладенькі м’язи кардіоезофагеального сфінктера, що може погіршити стан пацієнта при гастроезофагеальному рефлюксі, посилюючи рефлюкс.

Тютюнопаління та вживання алкоголю можуть призвести до підвищення кліренсу теофіліну і, відповідно, до зменшення його терапевтичного ефекту та необхідності застосування більш високих доз.

Під час лікування теофіліном необхідно здійснювати уважне спостереження та зменшити дозу при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю, хронічним алкоголізмом, порушенням функції печінки (особливо при цирозі), зі зниженою концентрацією кисню в крові (гіпоксемія), з гарячкою, хворим на пневмонію або вірусними інфекціями (особливо на грип) через можливе зниження кліренсу теофіліну. Одночасно необхідно контролювати рівні теофіліну у плазмі крові, що перевищують норму.

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

Пацієнтам із судомними станами в анамнезі слід уникати застосування теофіліну і застосовувати альтернативне лікування.

Підвищеної уваги вимагає застосування лікарського засобу пацієнтами, які страждають безсонням, а також 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 знову моніторити рівні теофіліну у плазмі крові.

Зважаючи на неможливість гарантувати біоеквівалентність окремих лікарських засобів, що

містять теофілін з пролонгованим вивільненням, перехід від терапії лікарським засобом Неофілін, у формі таблеток з пролонгованим вивільненням, до іншого лікарського засобу групи ксантинів з пролонгованим вивільненням необхідно здійснювати за допомогою повторного титрування дози та після клінічної оцінки.

Під час лікування теофіліном необхідно дотримуватись особливої обережності при тяжкій астмі. У таких ситуаціях рекомендується контролювати рівень калію в сироватці.

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.

Половину рекомендованої навантажувальної дози амінофіліну (зазвичай 6 мг/кг) слід вводити обережно, тобто 3 мг/кг.

У разі необхідності застосування теофіліну дітям з піреексією чи дітям з епілепсією та судомами в анамнезі потрібно ретельно спостерігати за їхнім клінічним станом та моніторити рівні теофіліну у плазмі крові. Теофілін не є лікарським засобом вибору для дітей, хворих на бронхіальну астму.

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

В разі розвитку побічних реакцій необхідно контролювати рівень теофіліну в крові.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Теофілін проникає крізь плаценту.

Застосування лікарського засобу в період вагітності можливе за відсутності безпечної альтернативи, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. У вагітних потрібно частіше визначати концентрацію теофіліну в сироватці крові і відповідним чином коригувати дозу. Слід уникати застосування теофіліну наприкінці періоду вагітності, тому що він може пригнічувати скорочення матки, спричинити тахікардію у плода.

Годування груддю.

Теофілін проникає у грудне молоко, через це терапевтичні концентрації в сироватці крові можуть бути досягнуті у дітей. Його застосування матерям, які годують груддю, допускається тільки в тому випадку, якщо передбачувана користь для матері перевищує ризик для новонародженого.

Теофілін може спричинити підвищену дратівливість новонародженого, з цієї причини

терапевтична доза теофіліну повинна бути якомога нижчою.

Грудне годування слід проводити безпосередньо перед прийомом лікарського засобу. Необхідно ретельно контролювати будь-які ефекти теофіліну у немовлят. Якщо потрібні більш високі терапевтичні дози, годування груддю необхідно припинити.

Фертильність.

Немає клінічних даних про фертильність у людей. З доклінічних даних відомо про несприятливий вплив теофіліну на фертильність чоловіків і жінок.

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

Враховуючи, що в чутливих хворих при застосуванні лікарського засобу можуть виникнути побічні реакції (запаморочення), на час прийому лікарського засобу слід утриматися від керування транспортними засобами та інших робіт, що потребують концентрації уваги.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб приймати внутрішньо за 30–60 хвилин до їди або через 2 години після їди, запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетку 300 мг можна розділити навпіл (таблетки по 100 мг – не ділити), але не можна подрібнювати, розжовувати або розчиняти у воді. У деяких випадках, для зменшення подразнювального впливу на слизову оболонку шлунка, лікарський засіб потрібно приймати під час або одразу після прийому їжі.

Режим дозування встановлюється індивідуально, залежно від віку, маси тіла пацієнта та особливостей метаболізму.

Початкова добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років з масою тіла більше 45 кг становить 300 мг (1 таблетка по 300 мг 1 раз на добу або 3 таблетки по 100 мг 1 раз на добу). Через 3 дні прийому лікарського засобу добову дозу підвищити до 450 мг (1½ таблетки по 300 мг), ще через 3 дні лікування, при необхідності, добову дозу можна підвищити до 600 мг (по 1 таблетці по 300 мг 2 рази на добу або 3 таблетки по 100 мг 2 рази на добу).

Підвищення доз можливе тільки за умови доброї переносимості.

Дітям віком від 6 до 12 років з масою тіла 20–45 кг добова доза становить 150 мг (½ таблетки по 300 мг 1 раз на добу). Через 3 дні прийому лікарського засобу добову дозу підвищити до 300 мг (по ½ таблетки по 300 мг 2 рази на добу), ще через 3 дні лікування добову дозу можна збільшити до 450–600 мг (по 1½ таблетки по 300 мг 1 раз на добу або по 1 таблетці по 300 мг 2 рази на добу, або по 3 таблетки по 100 мг 2 рази на добу).

Для пацієнтів літнього віку із серцево-судинними захворюваннями рекомендована добова доза лікарського засобу становить 8 мг/кг маси тіла. Максимальний терапевтичний ефект починає проявлятися на 3–4 день після початку лікування.

Для пацієнтів, які палять, добову дозу можна поступово збільшити до 900–1050 мг (3–3½ таблетки по 300 мг).

Пацієнтам із синдромом центрального нічного апное можна приймати разову дозу лікарського засобу на ніч.

Подальше підвищення доз рекомендується проводити на підставі визначення концентрації теофіліну в сироватці крові.

Дозування підбирати індивідуально, але зазвичай таблетки приймають 2 рази на добу. Пацієнтам з найбільш тяжким клінічним проявом симптомів слушним є застосування більш високих ранкових чи вечірніх доз.

Для пацієнтів, у яких симптоми утримуються в нічний час або в день, незалежно від проведення іншої терапії або якщо вони не отримували теофілін, терапія може бути доповнена рекомендованою одноразовою ранішньою або вечірньою добовою дозою теофіліну.

При призначенні високих доз у ході лікування контролюють концентрації теофіліну у плазмі крові (терапевтична концентрація знаходиться у межах 10–15 мкг/мл).

Загальна доза не повинна перевищувати 24 мг/кг маси тіла для дітей і 13 мг/кг для дорослих. Незважаючи на це, визначення рівня теофіліну у плазмі через 4–8 годин після застосування і не менше ніж через 3 дні після кожної зміни дози дає змогу точніше оцінити необхідність конкретної дози через наявність значних індивідуальних відмінностей у ступені виведення у окремих пацієнтів.

Наведена таблиця може бути використана як настанова щодо правильного дозування.

Концентрація теофіліну у плазмі (мкг/мл)	**Результат**	**Направлення (якщо клінічно показано)**
Нижче 10	Занадто низька	Збільшення дози на 25 %
10–20	Нормальна	Підтримуюча доза
20–25	Дуже висока	Зменшення дози на 10 %
25–30	Дуже висока	Пропуск наступної дози і подальше зменшення дози на 25 %
Понад 30	Дуже висока	Пропуск наступних двох доз і подальше зменшення дози на 50 %

Діти.

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

Передозування.

Передозування спостерігається, якщо концентрація теофіліну в сироватці крові перевищує 20 мг/мл (110 мкмоль/л).

Симптоми. Тяжкі симптоми можуть розвинутися через 12 годин після передозування

лікарських форм з пролонгованим вивільненням.

Травний тракт: нудота, блювання (часто тяжкі форми), болі в епігастрії, діарея, гематемезис, панкреатит.

Центральна нервова система: марення, збудження, занепокоєння, деменція, токсичний психоз, тремор, посилені рефлекси кінцівок і судоми, м'язова гіпертонія. У дуже тяжких випадках може розвинутися кома.

Серцево-судинна система: синусова тахікардія, ектопічний ритм, надшлуночкова і шлуночкова тахікардія, артеріальна гіпертензія/гіпотензія, різке зниження артеріального тиску.

Метаболічні порушення: метаболічний ацидоз, гіпокаліємія (через перехід калію з плазми в клітини може розвинутися швидко і у тяжкій формі), гіпофосфатемія, гіперкальціємія, гіпомагніємія, гіперглікемія, рабдоміоліз.

Інші: дихальний алкалоз, гіпервентиляція, гостра ниркова недостатність, дегідратація чи посилення інших проявів побічних реакцій.

Лікування. Припинення застосування лікарського засобу, промивання шлунка, внутрішньо – активоване вугілля, осмотичні проносні засоби (протягом 1–2 годин після передозування); гемодіаліз. Контроль рівня теофіліну в сироватці крові до нормалізації показників, моніторинг ЕКГ та функції нирок.

При судомному синдромі показане застосування діазепаму.

Пацієнтам, які не страждають на бронхіальну астму, при появі вираженої тахікардії можливе застосування неселективних β-адреноблокаторів. У тяжких випадках можна прискорити виведення теофіліну за допомогою гемосорбції або гемодіалізу.

Необхідно уникнути/запобігти появі гіпокаліємії. У випадку гіпокаліємії необхідна термінова внутрішньовенна інфузія розчину калію хлориду, моніторинг рівня калію та магнію у плазмі крові.

У разі застосування великих кількостей калію може розвинутися гіперкаліємія під час відновлення. Якщо рівень калію у плазмі низький, слід якомога швидше виміряти концентрацію магнію у плазмі крові.

Слід уникати при шлуночкових аритміях застосування таких антиаритмічних лікарських засобів, що мають протисудомну дію, як лідокаїн, через ризик загострення судом. Для усунення блювання слід застосовувати антиеметики, такі як метоклопрамід або ондансетрон.

При тахікардії з адекватним серцевим дебітом краще не застосовувати лікування.

При небезпечному для життя передозуванні з порушеннями серцевого ритму – введення пропранололу неастматичним пацієнтам (1 мг для дорослих та 0,02 мг/кг маси тіла для дітей). Цю дозу можна застосовувати кожні 5–10 хвилин до нормалізації серцевого ритму, але не перевищювати максимальну дозу 0,1 мг/кг маси тіла. Пропранолол може викликати тяжкий бронхоспазм у хворих на астму, тому в таких випадках слід застосовувати верапаміл.

Подальше лікування залежить від ступеня передозування та перебігу інтоксикації, а також від наявних симптомів.

Побічні реакції.

Побічні реакції зазвичай спостерігаються при плазмових концентраціях теофіліну > 20 мкг/мл.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: підвищення частоти дихання.

З боку шлунково-кишкового тракту: печія, зниження апетиту/анорексія при тривалому застосуванні, нудота, блювання, біль у животі, діарея, гастроезофагеальний рефлюкс, загострення виразкової хвороби, стимуляція секреції кислоти шлункового соку, атонія кишечника, крововиливи травного тракту.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: порушення функції печінки, жовтяниця.

З боку нирок та сечовидільної системи: посилення діурезу, особливо у дітей, затримка сечовипускання у чоловіків літнього віку.

З боку обміну речовин, метаболізму: гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіперурикемія, гіперглікемія, рабдоміоліз, метаболічний ацидоз.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, дратівливість, тривожність, неспокій, збудження, порушення сну, безсоння, тремор, сплутаність/втрата свідомості, марення, судоми, галюцинації, пресинкопальний стан, гостра енцефалопатія.

З боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, зниження артеріального тиску, аритмії, кардіалгія, збільшення частоти нападів стенокардії, екстрасистолія (шлуночкова, надшлуночкова), серцева недостатність.

З боку крові та лімфатичної системи: аплазія еритроцитів.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілактичні та анафілактоїдні реакції, бронхоспазм.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, ексфоліативний дерматит, свербіж шкіри, кропив’янка.

Загальні розлади: підвищення температури тіла, слабкість, відчуття жару та гіперемія обличчя, підвищена пітливість, задишка.

Лабораторні показники: електролітний дисбаланс, порушення кислотно-лужної рівноваги та збільшення рівня креатиніну в крові.

У більшості випадків побічні ефекти зменшуються при зниженні дози лікарського засобу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

НЕОФИЛЛИН

(NEOPHYLLINE)

Состав:

действующее вещество: theophylline;

1 таблетка содержит теофиллина моногидрата в пересчете на теофиллин – 100 мг или 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 100 мг – белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской;

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 АТХ R03D A04.

Фармакологические свойства.

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 $F_{2\alpha}$), 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 Р450 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.

Клинические характеристики.

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), гастроэзофагеальний 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: аминоглютетимид, противоэпилептические средства (например, фенитоин, карбамазепин, примидон), магния гидроксид, изопротеренол, литий, морацизин, рифампицин, ритонавир, сульфинпиразон, 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, пропафенон, пропанолол, окспентифиллин, изониазид, линкомицин, метотрексат, зафирлукаст, мексилетин, фторхинолоны (офлоксацин, норфлоксацин, при применении ципрофлоксацина необходимо уменьшить дозу минимум на 60 %, эноксацина – на 30 %), макролиды (кларитромицин, эритромицин), тиклопидин, тиабендазол, вилоксазина 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), α и β-адренергические агонисты (селективные и неселективные), глюкагон учитывая потенцирование эффектов теофиллина.

Совместное применение теофиллина с β-адреноблокаторами может антагонизировать его бронходилатирующие действие; с кетамином, хинолонами – снижает судорожный порог; с аденозином, лития карбонатом и антагонистами β-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 β-рецепторов, поскольку теофиллин может потерять свою эффективность.

Существуют противоречивые доказательства потенцирования эффектов теофиллина при гриппозных состояниях.

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

Особенности применения.

Теофиллин следует назначать только в случае крайней необходимости и с осторожностью при нестабильной стенокардии, заболеваниях сердца, при которых может наблюдаться тахиаритмия; 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 теофиллина при выраженном атеросклерозе сосудов, сепсисе возможно с осторожностью, под наблюдением врача, при наличии показаний к применению теофиллина. Ограничение по применению теофиллина 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 теофиллина и, соответственно, к уменьшению его терапевтического эффекта и необходимости применения более высоких доз.

Во время лечения теофиллином 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, больным пневмонией или вирусными инфекциями (особенно гриппом) из-за возможного снижения клиренса теофиллина. Одновременно необходимо контролировать уровни теофиллина в плазме крови, превышающие норму.

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

Пациентам с судорожными состояниями в анамнезе следует избегать применения теофиллина 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 астматического 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.

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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими 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.

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	Нормальная	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 развиться 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 рефлексы конечностей и судороги, мышечная гипертония. В очень тяжелых случаях может развиться 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 развиться 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 β-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 развиться 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 неастматическим 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 > 20 мкг/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 анафилактоидные 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 адрес места осуществления его деятельности.

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