

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
« 14 » _____ 11 _____ 2016 г.
№ _____ N004913, N004914 _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
ТЕОФИЛ® СР 200
ТЕОФИЛ® СР 300**

Торговое название

ТЕОФИЛ® СР 200

ТЕОФИЛ® СР 300

Международное непатентованное название

Теofilлин

Лекарственная форма

Капсулы с пролонгированным высвобождением 200 мг, 300 мг

Состав

Одна капсула содержит

активное вещество - теofilлина микропеллеты - 273.96 мг и 410.94 мг (эквивалентно 200 мг и 300 мг теofilлина, соответственно),

состав оболочки капсулы: корпус капсулы – желатин, *крышечка капсулы* - индигокармин FD&C голубой 2 (E 132) и желатин (для ТЕОФИЛ® СР 200); патентованный голубой V (E 131), хинолиновый желтый (E 104) и желатин (для ТЕОФИЛ® СР 300).

Описание

Твердые желатиновые капсулы размера «2» с прозрачным бесцветным корпусом и прозрачной крышечкой темно-синего цвета. Содержимое капсулы – сферические микропеллеты беловатого цвета (для капсул с дозировкой 200 мг).

Твердые желатиновые капсулы размера «1» с прозрачным бесцветным корпусом и прозрачной крышечкой зеленого цвета. Содержимое капсулы – сферические микропеллеты беловатого цвета (для капсул с дозировкой 300 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для системного использования. Ксантины. Теофиллин.

Код АТХ R03DA04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Капсулы содержат небольшие гранулы (пеллеты), из которых теофиллин высвобождается медленно, постепенно.

Всасывание

При приеме внутрь теофиллин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Присутствие пищи в желудке может замедлить всасывание теофиллина, но не влияет на степень всасывания, а также на его клиренс.

Максимальная концентрация в плазме после приема препарата внутрь, достигается спустя 6-9 часов и стабильные терапевтические уровни возникают после 2 – 3 дней регулярного использования. Связывание с белком плазмы составляет 60 %, у людей с заболеванием печени – 20 - 40 %.

Распределение

Теофиллин распределяется во все органы и биологические жидкости, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту и в грудное молоко.

Метаболизм

Теофиллин метаболизируется в печени на 90 %. Один из его метаболитов (3-метилксантин) также оказывает бронхолитическое действие.

Выведение

Теофиллин и его метаболиты выводятся через почки, проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Теофиллин может быть выведен из кровообращения с помощью гемоперфузии или гемодиализа.

Период полураспада теофиллина у некурящих пациентов с бронхиальной астмой и без патологических изменений со стороны других органов и систем составляет от 7 до 9 часов, у курильщиков – 4 - 5 часов, для детей составляет 1,5 часа. Период полувыведения увеличивается у пожилых пациентов и у пациентов с печеночной и сердечной недостаточностью.

Фармакодинамика

Теофиллин подавляет активность специфических фосфодиэстераз (ФДЭ), стабилизирует внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Теофиллин блокирует рецепторы аденозина и расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, коронарных артерий, кровеносных сосудов мышц и почек, уретральных мышц, кардиоэзофагеального сфинктера и желчных протоков. Теофиллин стимулирует дыхательный центр продолговатого мозга, увеличивает силу

сокращения мышц диафрагмы и дыхательных мышц, усиливает инотропный эффект симпатомиметических аминов, увеличивает секрецию катехоламинов надпочечниками.

Препарат снижает позднюю реакцию на ингаляционный специфический антиген, вызывая торможение пролиферации Т-лимфоцитов, угнетение секреции цитокинов (например, интерлейкина-2, фактора некроза опухоли), ингибирование активности эозинофилов, макрофагов и тучных клеток. Эти эффекты приводят к ослаблению воспаления слизистой оболочки бронхов.

Теofilлин также оказывает положительное инотропное и хронотропное действие на сердечную мышцу, увеличивает фракцию выброса крови из правого желудочка, увеличивает сердечный выброс, снижает сопротивление в легочных кровеносных сосудах и уменьшает легочную гипертензию.

Теofilлин усиливает мукоцилиарный транспорт, так как он увеличивает секрецию слизи и сурфактанта и стимулирует движение ресничек эпителия.

Показания к применению

- бронхиальная астма
- симптоматическое лечение бронхоспазма различной этиологии (в т.ч. при хронических обструктивных болезнях легких, хроническом бронхите, эмфиземе легких)
- легочная гипертензия
- легочное сердце
- ночное пароксизмальное апноэ

Способ применения и дозы

Препарат применяют перорально, запивая достаточным количеством жидкости. Режим дозирования устанавливается индивидуально. Капсулы проглатывать целиком, не вскрывая и не разжевывая.

Максимальная суточная доза у взрослых составляет 15 мг/кг.

Для некурящих взрослых пациентов с массой тела 60 кг и выше начальная доза - 200 мг в сутки, затем по 200 мг 2 раза в сутки. У пациентов с массой тела менее 60 кг начальная разовая доза - 100 мг вечером, затем по 100 мг 2 раза в сутки. Лечение начинают с меньших доз, которые постепенно, с интервалом в 1-2 дня, увеличивают (на 100-200 мг/сут) до получения максимального терапевтического эффекта, при плохой переносимости - уменьшают. Доза зависит от характера заболевания, возраста и массы тела больного. При необходимости назначения в больших дозах лечение проводят под контролем концентрации теofilлина в крови (терапевтическая концентрация - в пределах 10-15 мкг/мл): при концентрации 20-25 мкг/мл необходимо снизить суточную дозу на 10%;

25-30 мкг/мл - на 25%; выше 30 мкг/мл - суточную дозу уменьшают в 2 раза. Повторный контроль проводят через 3 дня. При слишком низкой концентрации суточную дозу увеличивают на 25% с 3-дневными интервалами. При стабилизации состояния больного на фоне приема в высоких дозах необходимо проводить контроль через каждые 6-12 мес.

Поддерживающая доза для взрослых с массой тела выше 60 кг - 600 мг/сут, менее 60 кг - 400 мг/сут.

Для курящих с массой тела больше 60 кг суточная доза препарата - 600 мг вечером и 300 мг утром, с массой тела менее 60 кг - 400 мг вечером и 200 мг утром.

Для пациентов с заболеваниями сердечно – сосудистой системы и нарушением функции печени: с массой тела более 60 кг суточная доза - 400 мг, с массой тела менее 60 кг - 200 мг. Уменьшение суточной дозы требуется у больных с тяжелыми поражениями сердца, печени, с вирусными инфекциями, у больных пожилого возраста.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- головная боль, головокружение, бессонница, нарушение сна*, тремор*, судороги*
- тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, периодическая рвота*
- учащенное сердцебиение, тахикардия*, аритмия*
- внезапная артериальная гипотензия*
- увеличение диуреза*
- лихорадка*
- гипокалиемия, гиперкальциемия, гипергликемия, гиперурикемия

Не часто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)

- раздражительность, возбуждение, тревожность
- боль в груди, увеличение частоты приступов стенокардии
- тахипноэ
- ощущение приливов к лицу
- гастралгия, обострение язвенной болезни, при длительном приеме – снижение аппетита
- аллергические реакции (кожная сыпь, зуд)
- альбуминурия, гематурия

* - побочные действия, возникающие при концентрациях теофиллина в плазме крови, превышающих терапевтические концентрации

Противопоказания

- гиперчувствительность к теофиллину (в т.ч. к др. производным ксантина) или к компонентам препарата
- эпилепсия и другие судорожные состояния
- гиперфункция щитовидной железы

- острый инфаркт миокарда
- субаортальный стеноз
- экстрасистолия, тяжелые тахикардии, тяжелая артериальная гипер- или гипотензия
- геморрагический инсульт
- гастрит с повышенной кислотностью, кровотечение из желудочно-кишечного тракта в недавнем анамнезе
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения
- кровоизлияние в сетчатку глаза
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность

Лекарственные взаимодействия

Эффективность теофиллина может увеличиться при одновременном применении *аллопуринола, циметидина, дисульфирама, фенилбутазона, флувоксамина, фторхинолонов, фуросемида, имипенема, интерферона-альфа, изониазида, антагонистов кальция, линкомицина, макролидов, мексилетина, парацетамола, пентоксифиллина, пероральных контрацептивов, пробенецида, пропafenона, пропранолола* (фармакокинетическое взаимодействие - метаболический клиренс теофиллина снижается на 30% - 50%), *ранитидина, такрина, тиабендазола, тиклопидина, вилоксазина или вакцины против гриппа*. У пациентов, одновременно получающих лечение теофиллином и одним или несколькими из вышеперечисленных препаратов, следует контролировать уровень теофиллина в плазме крови и, при необходимости, снизить дозу. Дозу теофиллина следует снизить, по крайней мере, на 60% при одновременном использовании с *ципрофлоксацином* и на 30% при использовании с *эноксазином*.

Эффективность теофиллина может снизиться при одновременном применении *противоэпилептических средств (таких как фенитоин, карбамазепин, примидон), барбитуратов (особенно фенобарбитала и пентобарбитала), изопротеренола, гидроксида магния, морицизина, рифампицина, ритонавира или сульфинтиразона*. У пациентов, одновременно получающих лечение теофиллином и одним или несколькими из вышеперечисленных препаратов, следует контролировать уровень теофиллина в плазме крови и, при необходимости, увеличить дозу. Эффект теофиллина может быть снижен также у курильщиков.

Теофиллин может усиливать действие *агонистов бета-адренорецепторов, диуретиков и резерпина*. Теофиллин может снизить эффекты *аденозина, карбоната лития и антагонистов бета-адренорецепторов* (влияние последних на сердце может быть снижено, так как ингибирование

фосфодиэстеразы может привести к стимуляции бета-адренергических рецепторов).

Сопутствующее лечение с теофиллином и *антагонистами бета-адренорецепторов* следует избегать, поскольку они могут нейтрализовать действие теофиллина (антагонистов бета-адренорецепторов, особенно неселективных, способных увеличить бронхиальную резистентность или напряжение бронхиальной гладкой мускулатуры - фармакодинамические взаимодействия).

У пациентов, получающих лечение теофиллином, анестезия *галотаном* может привести к серьезным нарушениям ритма сердца.

Теофиллин может влиять на определенные лабораторные показатели: препарат увеличивает количество жирных кислот и уровень катехоламинов в моче. Во время лечения теофиллином может развиваться гипокалиемия, особенно, во время одновременного лечения агонистами *альфа-адренорецепторов*, *тиазидными диуретиками*, *фуросемидом*, *кортикостероидами* и при гипоксемии; поэтому рекомендуется периодический контроль уровня калия в плазме крови.

Особые указания

Препарат не должен применяться вместе с алкогольными напитками или кофеинсодержащими продуктами и напитками в период лечения, а также с препаратами, содержащими производные ксантина (кофеин, теобромин, пентоксифиллин), так как эти вещества могут увеличить стимулирующее действие теофиллина на центральную нервную систему.

С особой осторожностью и только в случае крайней необходимости назначают Теофил® СР пациентам с нестабильной стенокардией, сердечными заболеваниями, при которых может развиваться тахикардия, печеночная и почечная дисфункция, порфирия, пациентам с гипертрофией предстательной железы, распространенным атеросклерозом и пациентам в возрасте старше 60 лет.

Пациентам с тяжелой формой артериальной гипертензии, кровоизлиянием в сетчатку глаз, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, геморрагическом инсультом, эпилепсией, гастроэзофагеальным рефлюксом и язвенной болезнью в период обострения и в анамнезе, а также пациентам с желудочно-кишечными кровотечениями не рекомендуется назначать Теофил® СР.

У пациентов с сердечной недостаточностью, нарушенной функцией печени (особенно цирроз печени), сниженной концентрацией кислорода в крови (гипоксемия), постоянно повышенной температурой тела, пневмонией, вирусными инфекциями (особенно грипп), дисфункцией щитовидной железы (гипертиреоз), и у пациентов, принимающих определенные лекарства, доза теофиллина должна быть снижена.

При переводе пациента с приёма одного препарата теофиллина на другой, следует тщательно контролировать клинические и побочные эффекты и, при необходимости, корректировать дозу.

Беременность и период лактации

Теофиллин проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Применение Теофил® СР в период беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует избегать применения теофиллина в конце беременности, так как теофиллин может угнетать сокращения матки.

При необходимости применения препарата у женщин, кормящих грудью, вскармливание рекомендуется прекратить.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Теофиллин может оказывать негативное влияние на психомоторные реакции, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: снижение аппетита, гастралгия, диарея, тошнота, рвота (в т.ч. с кровью), желудочно-кишечное кровотечение, тахипноэ, гиперемия кожи лица, тахикардия, желудочковая аритмия, бессонница, двигательное возбуждение, тревожность, светобоязнь, тремор, судороги. При тяжелом отравлении могут развиваться эпилептоидные припадки, гипоксия, метаболический ацидоз, гипергликемия, гипокалиемия, снижение артериального давления, некроз скелетных мышц, спутанность сознания, почечная недостаточность с миоглобинурией.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, назначение активированного угля, слабительных лекарственных средств, форсированный диурез, гемосорбция, плазмасорбция, симптоматическая терапия (в т.ч. метоклопрамид и ондансетрон - при рвоте). Для купирования припадка - в/в диазепам, 0.1-0.3 мг/кг (но не более 10 мг). При сильной тошноте и рвоте - метоклопрамид или ондансетрон (в/в).

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz