



Концентрациите на теофилин во плазмата треба да се одржуваат помеѓу 5 и 12 µg/ml. Нивото од 5 µg/ml во плазмата најверојатно го прикажува пониското ниво на клиничка ефикасност. Значајни несакани реакции вообичаено може да се видат кога нивото на теофилин во плазмата е поголемо од 20 µg/ml. Следењето на концентрациите на теофилин во плазмата може да биде потребно: при препишување повисоки дози; кај пациенти со коморбидитети кои резултираат со нарушен клиренс; кога аминофилинот се применува истовремено со други лекови што го намалуваат клиренсот на теофилин.

#### Начин на примена

Перорален. Таблетите треба да се голтнат без цвакање.

#### Пропуштена доза

Ако пациентот заборави да ја земе дозата, но ако се сети во рок од 4 часа откако ја пропуштил дозата, може веднаш да ја земе пропуштената таблета. Следната доза може да се земе во вообичаеното време. Доколку подоцна се сети дека пропуштил доза – по подолго од 4 часа, можеби ќе има потреба од алтернативен третман.

### **4.3. Контраиндикации**

Преосетливост на ксантини, на етилен дијамин или на некои од помошните состојки наведени во делот 6.1.

Истовремена примена со ефедрин кај деца помлади од 6 години (или со телесна тежина помала од 22 kg).

Порфирија.

Бебиња помлади од 6 месеци.

### **4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**

Одговорот на терапијата треба внимателно да се следи - при влошување на симптомите на астма, потребна е лекарска помош.

Поради потенцијалното намалување на клиренсот, може да биде потребно намалување на дозата и следење на серумските концентрации на теофилин кај постарите лица и кај пациентите со:

- срцево заболување;
- хепатално заболување;
- влошување на белодробно заболување;
- хипотироидизам (и при започнување акутен третман);
- треска;
- вирусни инфекции.

Поради потенцијално зголемениот клиренс, зголемување на дозата и следење на серумските концентрации на теофилин можат да бидат потребни кај пациентите со хипертироидизам (и при започнување на акутен третман на хипертироидизам) и со цистична фиброза.

Теофилинот може:

- да дејствува иритирачки на гастроинтестиналниот тракт и да ја зголеми желудочната секреција, поради што е потребна претпазливост кај пациентите со пептичен улкус;
- да предизвика влошување на срцевата аритмија поради што е потребна претпазливост кај пациентите со срцеви нарушувања;
- да предизвика зголемување на фреквенцијата и на времетраењето на нападите, поради што е потребна претпазливост кај пациентите со историја на напади, како и алтернативен третман.





Потребна е претпазливост кај постарите мажи со веќе постоечка парцијална опструкција на уринарниот тракт, како што е зголемување на простатата, поради ризик од појава на уринарна ретенција.

Се препорачува посебна грижа за пациентите со тешка астма кои имаат потреба од акутна примена на аминофилин. Во овие случаи, се препорачува следење на серумската концентрација на теофилин.

Исто така, потребна е претпазливост кај пациентите со тешка хипертензија или со хроничен алкохолизам.

#### 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Следните лекови го зголемуваат клиренсот и поради тоа може да биде потребно да се зголеми дозата за да се обезбеди терапевтски ефект: аминоглутетимид, карбамазепин, изопреналин, фенитоин, рифампицин, сулфинпиразон, барбитурати, ритонавир и *Nuregicum perforatum* (кантарион). Пушењето и консумирањето алкохол исто така може да го зголемат клиренсот на теофилинот.

Следните лекови го намалуваат клиренсот и може да биде потребно да се примени намалена доза за да се избегнат несакани ефекти: ацикловир, алопуринол, карбимазол, циметидин, кларитромицин, дилтијазем, дисулфирам, еритромицин, флуконазол, интерферон, изонијазид, метотрексат, мексилетин, низатидин, пентоксифилин, пропafenон, пропранолол, верапамил и орални контрацептиви.

Докажано е дека теофилинот стапува во интеракција со некои кинолони вклучувајќи ги ципрофлоксацин и еноксацин, што може да резултира со зголемување на плазматското ниво на теофилин.

Истовремената употреба на теофилин и на флувоксамин треба да се избегнува. Кога тоа не е можно, на пациентите треба да им се преполови дозата на теофилин, а вредностите на теофилин во плазмата треба внимателно да се следат.

Факторите како што се вирусни инфекции, болести на црниот дроб и срцева слабост исто така го намалуваат клиренсот на теофилинот. Постојат спротивставени извештаи кои се однесуваат на потенцираниот ефект на теофилинот со вакцината против грип и затоа докторите треба да бидат свесни дека таква интеракција може да постои и да резултира со зголемено серумско ниво на теофилин.

Кај постарите пациенти може да биде неопходно намалување на дозата.

Заболувањата на тироидната жлезда и третманот поврзан со неа може да влијаат на нивоата на плазматскиот теофилин.

Истовремената примена на аминофилин може:

- да го инхибира дејството на агонистите на аденозинските рецептори (аденозин, регаденазон, дипиридамомл) и може да ја намали нивната токсичност кога се применуваат при скен на кардијалната перфузија;
- да се спротивстави на седативниот ефект на бензодиазепините;
- да резултира со појава на аритмија при примена на халотан;
- да резултира со појава на тромбоцитопенија при примена на ломустин;
- да го зголеми уринарниот клиренс на литиум.

Поради тоа, овие лекови треба да се применуваат со претпазливост.

Потребна е претпазливост при истовремена примена на  $\beta$ -адренергични агонисти, глукагон и на други ксантински лекови, бидејќи тие го потенцираат дејството на теофилинот. Инциденцата на токсичните ефекти може да биде зголемена при истовремената примена на ефедрин.





Хипокалемијата, како резултат на терапијата со бета-агонисти, со стероиди и со диуретици, и хипоксијата може да бидат потенцирани од ксантините. Особена претпазливост се препорачува кај пациентите кои страдаат од тешка форма на астма, за којашто е потребна хоспитализација. Во тие ситуации, препорачливо е да се следат нивоата на серумскиот калиум.

Теофилинот може да ги намали „stady state“ нивоата на фенитоин.

#### 4.6 Бременост и доење

##### Бременост

Не постојат соодветни податоци од добро контролирани студии за употребата на теофилин кај бремени жени. Докажано е дека теофилинот ги зголемува тератогените ефекти кај глувците, стаорците и кај зајациите (видете го делот 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат. Теофилин не треба да се употребува за време на бременост, освен ако е неопходно.

##### Доење

Теофилинот се излучува во мајчиното млеко и може да биде поврзан со појава на иритабилност кај детето, па затоа може да се дава на доилки само кога очекуваните придобивки го надминуваат ризикот за здравјето на детето.

#### 4.7. Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Таблетите немаат или имаат незначително влијание на способноста за возење и за ракување со машини.

#### 4.8. Несакани дејства

Следните несакани дејства се пријавени во постмаркетиншкиот период од употребата на теофилин. Точните фреквенции не може да се проценат од достапните податоци за клиничкото испитување, па затоа фреквенцијата на појавување е означена како „непозната“.

Органски системи	Непозната фреквенција (не може да се пресмета од достапните податоци)
Нарушувања на имунолошкиот систем	Анафилактична реакција
	Анафилактоидна реакција
	Хиперсензитивност
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Хиперурикемија
Психијатриски нарушувања	Агитација
	Анксиозност
	Несоница
	Нарушувања на сонот
Нарушувања на нервниот систем	Конвулзии
	Вртоглавица
	Главоболка
	Тремор

Нарушувања на срцето	Атријална тахикардија
	Палпитации
	Синусна тахикардија
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Абдоминална болка
	Дијареја
	Иритација на желудникот
	Гастроезофагеален рефлукс
	Гадење
	Повраќање
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Пруритус
	Исип
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	Зголемено мокрење
	Уринарна ретенција*

\* Теофилинот може да предизвика уринарна ретенција кај постарите мажи со веќе постоечка парцијална опструкција на уринарниот тракт (видете го делот 4.4).

### **Пријавување несакани дејства**

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

### **4.9. Предозирање**

Теофилинот има низок терапевски индекс. Токсичноста на теофилинот најчесто се случува кога серумските концентрации надминуваат 20 µg/ml и станува прогресивно потешка при повисоки серумски концентрации.

Вредностите над 3 g може да бидат сериозни кај возрасни (40 mg/kg кај деца). Фатална доза може да биде 4,5 g кај возрасни (60 mg/kg кај деца), но генерално е поголема.

#### Симптоми

Предупредување: сериозни симптоми може да се развијат и 12 часа по предозирањето со таблетите со продолжено ослободување.

#### *Гастроинтестинални симптоми*

Гадење, повраќање (често е обилно), епигастрична болка и хематемеза. Треба да се земе предвид панкреатитис ако се појави перзистентна абдоминалната болка.

#### *Невролошки симптоми*

Немир, хипертонија, засилени рефлексии на екстремитетите, конвулзии и трчеви. Кома може да се развие кај потешките случаи.

#### *Кардиоваскуларни симптоми*

Хипотензија. Синус тахикардија е честа појава. Може да следува ектопична работа на срцето, суправентрикуларна и вентрикуларна тахикардија.

#### *Метаболични симптоми*





Хипокалемијата, поради премин на калиумот од плазмата во клетките, е честа појава којашто може да биде многу тешка и да се развие многу брзо. Можни се и хипергликемија, хипомагнеземија, метаболична ацидоза и рабдомиолиза.

#### Третман

Ако значително количество се прими во период од 1 до 2 часа, тогаш треба да се размисли да се употреби активен јаглен или да се направи гастрична лаважа. Повторуваните дози активен јаглен, примен перорално, може да ја забрзаат елиминацијата на теофилинот. Плазматските концентрации на калиум треба веднаш да се измерат, а мерењето треба често да се повторува и хипокалемијата да се коригира. Внимавајте! Ако се дадат големи количества калиум, може да се развие тешка хиперкалемија за време на закрепнувањето. Ако нивото на плазматски калиум е ниско, тогаш што поскоро треба да се измери плазматската концентрација на магнезиум. При терапија на вентрикуларни аритмии треба да се избегнуваат проконвулзивни антиаритмични агенси како лидокаин, поради ризикот од предизвикување или од влошување на нападите.

Концентрацијата на теофилин во плазмата треба да се мери, особено кога се претпоставува дека настанало тешко труење, сè додека концентрациите не почнат да опаѓаат. Повраќањето треба да се третира со антиеметици како метоклопрамид или ондансетрон.

Тахикардија со соодветен минутен волумен е најдобро да не се лекува. Во екстремни случаи може да се дадат бета-блокатори, но не ако пациентот е астматичен.

Изолираните конвулзии треба да се контролираат со интравенски диазепам. Треба да се исклучи хипокалемијата како причина.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА**

Фармакотерапевтска група: други системски лекови за опструктивна белодробна болест.

АТС-код: R03D A05.

### **5.1. Фармакодинамски својства**

Аминофилинот (теофилин) е бронходилататор. Покрај тоа, влијае на функцијата на голем број клетки коишто се вклучени во воспалителните процеси поврзани со астма и со хронична опструктивна болест на дишните патишта. Од најголема важност може да биде зголемената активност на супресорните Т-лимфоцити и намалувањето на функцијата на еозинофилите и на неутрофилите. Овие активности може да придонесат за антиинфламаторно профилактивно дејство при астма и при хронична опструктивна болест на дишните патишта. Теофилинот го стимулира миокардот и го намалува венскиот притисок при конгестивна срцева слабост, кој води до значително зголемување на минутниот волумен.

### **5.2. Фармакокинетски својства**

#### Апсорпција

За време на пероралната примена на таблетите, распределбата на теофилинот е контролирана, и при постигнување на рамнотежата највисоките концентрации се гледаат по приближно 5 часа.

Се смета дека ефективната плазматска концентрација е 5 – 12 µg/ml, иако во некои случаи може да бидат неопходни плазматски концентрации до 20 µg/ml.



Не смеат да се надминат 20 µg/ml.

#### Дистрибуција

Теофилиноот се дистрибуира низ сите делови од телото; околу 60 % е врзан за плазматските протеини.

#### Метаболизам

Теофилиноот се метаболизира во црниот дроб до 1,3 диметилурична киселина, 1 метилурична киселина и 3-метилксантин.

#### Елиминација

Теофилиноот и неговите метаболити се екскретираат главно преку урината. Приближно 10 % се екскретира непроменет.

#### *Фактори што влијаат на клиренсот*

Предоминантни фактори коишто влијаат на клиренсот на теофилиноот се: возраста, телесната тежина, исхраната, навиката за пушење, другите лекови и кардиореспираторните и хепаталните заболувања. Клиренсот е зголемен кај децата во споредба со вредностите забележани кај возрасните лица. Клиренсот се приближува до вредностите како кај возрасните лица во подоцната адолесценција.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот**

#### Генотоксичност и карциногеност

In vitro и in vivo покажани се позитивни и негативни генотоксични резултати за теофилин. Меѓутоа, пероралниот теофилин применуван 2 години кај стаорци и кај глувци не покажал карциногеност. Поради тоа, не се очекува дека теофилиноот поседува карциноген ризик за човекот.

#### Репродуктивна и развојна токсичност

Теофилиноот покажал ефекти на машкиот репродуктивен систем кај глодарите, но во дози што се сметаат за поголеми од максималната доза за луѓе, што укажува на мало клиничко значење.

Неколку ембриофетални развојни студии кај стаорци, кај глувци и кај зајаци покажале независно дејство од токсичноста кај мајката при високи дози теофилин. Поради тоа, се смета дека теофилиноот може да предизвика нарушувања во развојот кај човекот.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Листа на помошни супстанции:**

- прежелатинизиран скроб;
- хидроксипропилцелулоза;
- хипромелоза;
- талк;
- магнезиум стеарат;
- железен оксид жолт (E172).





## **6.2 Инкомпатибилност**

Не е апликативно.

## **6.3 Рок на траење**

2 (две) години.

## **6.4 Начин на чување**

Лекот не бара посебни услови на чување.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

## **6.5 Опис и содржина на пакувањето**

Таблетите се спакувани во блистер (Al/PVC), секој блистер содржи 10 таблети.

Кутијата содржи 20 таблети (2 блистера) и упатство за корисникот.

## **6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и при употреба**

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

## **7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 310 40 00

факс: +389 2 310 40 21

www.alkaloid.com.mk

## **8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

## **9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА**

## **10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Март 2020 г.

