

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Theovent 100, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 100 mg *Theophyllinum* (teofiliny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletkę zawiera 34,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę.

Białe tabletkę o kształcie dwustronnie wypukłego krążka z linią podziału ułatwiającą dzielenie. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie skurczom oskrzeli w przewlekłych chorobach układu oddechowego, takich jak: astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli, rozedma płuc).

Teofilina nie powinna być stosowana jako lek pierwszego wyboru w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia ogólne

Dawkę teofiliny należy dobierać indywidualnie uwzględniając skuteczność działania produktu i tolerowanie leku przez pacjenta. Dawkowanie najlepiej jest ustalać po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu. Zakres stężeń terapeutycznych: 5 - 12 µg/ml. W niektórych przypadkach w celu uzyskania działania terapeutycznego konieczne może być uzyskanie stężenia teofiliny w osoczu do 20 µg/ml. Nie należy przekraczać stężeń 20 µg/ml. Monitorowanie stężenia teofiliny w osoczu jest wskazane zwłaszcza w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie. Jeśli pacjent stosował wcześniej teofilinę lub jej związki, należy to uwzględnić ustalając dawkę początkową i odpowiednio ją zmniejszyć. Dawkę należy obliczyć na podstawie beztłuszczowej masy ciała, ponieważ teofilina nie przenika do tkanki tłuszczowej.

W razie zmiany produktu teofiliny na inny produkt teofiliny, należy monitorować terapię, kontrolując stężenie teofiliny w osoczu.

Dobowa dawka podtrzymująca teofiliny u dorosłych wynosi około 11 do 13 mg/kg mc.

Palaczom należy podawać odpowiednio większą dawkę teofiliny z uwzględnieniem masy ciała niż niepalącym dorosłym pacjentom z powodu szybszego wydalania teofiliny.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas dobierania dawki u osób palących, które są w trakcie rzucania palenia, ponieważ stężenie teofiliny w osoczu jest u nich zwiększone w porównaniu z osobami niepalącymi.

Na ogół wydalanie teofiliny przebiega wolniej u pacjentów z niewydolnością serca, ciężkim niedotlenieniem, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, zapaleniem płuc, ostrym obrzękiem płuc, zakażeniami wirusowymi (zwłaszcza grypa), gorączką niepoddającą się leczeniu, u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie niektóre leki (patrz punkt 4.5) oraz po spożyciu większych ilości alkoholu. Dlatego też u takich pacjentów konieczne jest zastosowanie mniejszych dawek teofiliny oraz zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu stosowanej dawki.

Informowano też o zmniejszeniu wydalania teofiliny po szczepieniu przeciw grypie i gruźlicy. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Bardzo często u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydalanie teofiliny jest wolniejsze. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może dojść do kumulacji metabolitów teofiliny. Dlatego u tych pacjentów należy stosować mniejsze dawki i zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawkowania.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: teofilina nie powinna być stosowana u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Dawkowanie

Dorośli i dzieci o masie ciała > 45 kg

dawka nasycająca

- dla pacjentów, którzy nie otrzymywali produktów teofiliny w ciągu ostatnich 24 godzin, należy przyjąć, że optymalna dawka nasycająca teofiliny bezwodnej wynosi 5 mg/kg należnej masy ciała do osiągnięcia średniego maksymalnego stężenia teofiliny w osoczu 10 mikrogramów/ml (zakres od 5 do 15 mikrogramów/ml);
- dla pacjentów uprzednio leczonych teofiliną przyjmuje się, że każda dodatkowa dawka teofiliny bezwodnej wynosząca 0,5 mg/kg należnej masy ciała powoduje zwiększenie stężenia teofiliny w osoczu o 1 mikrogram/ml;

leczenie podtrzymujące

Początkowo: 300 mg na dobę – 3 tabletki na dobę w 3 dawkach podzielonych.

W przypadku dobrej tolerancji leku po trzech dniach: 400 mg na dobę – 4 tabletki w 4 dawkach podzielonych.

Po kolejnych trzech dniach, jeśli lek jest dobrze tolerowany: 600 mg na dobę – 6 tabletek w 3 lub 4 dawkach podzielonych.

Dzieci o masie ciała < 45 kg (i w wieku powyżej 6 lat)

dawka nasycająca

- dla pacjentów, którzy nie otrzymywali produktów teofiliny w ciągu ostatnich 24 godzin, należy przyjąć, że optymalna dawka nasycająca teofiliny bezwodnej wynosi 5 mg/kg należnej masy ciała

do osiągnięcia średniego maksymalnego stężenia teofiliny w osoczu 10 mikrogramów/ml (zakres od 5 do 15 mikrogramów/ml);

- dla pacjentów uprzednio leczonych teofiliną przyjmuje się, że każda dodatkowa dawka teofiliny bezwodnej wynosząca 0,5 mg/kg należnej masy ciała powoduje zwiększenie stężenia teofiliny w osoczu o 1 mikrogram/ml;

leczenie podtrzymujące

Początkowo: 12 do 14 mg/kg masy ciała, maksymalnie 300 mg na dobę – 3 tabletki na dobę w 3 dawkach podzielonych.

W przypadku dobrej tolerancji leku po trzech dniach dawka może być zwiększona do 16 mg/kg masy ciała, maksymalnie do 400 mg na dobę - 4 tabletki w 4 dawkach podzielonych.

Po kolejnych trzech dniach, jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawka może być zwiększona do 20 mg/kg masy ciała, maksymalnie do 600 mg na dobę – 6 tabletek w 4 lub 6 dawkach podzielonych podawanych co 4 do 6 godzin.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Theovent 100 nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Należy rozważyć zastosowanie innej postaci farmaceutycznej, która jest bardziej odpowiednia dla dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Sposób podawania

Teofilinę w postaci tabletek można przyjmować niezależnie od posiłku.

Rówek na tabletkę Theovent 100 ułatwia dzielenie tabletki na dwie równe dawki.

Tabletek nie należy rozgryzać ani miażdżyć, należy je połykać w całości lub podzielone wzdłuż linii podziału (konieczność taka może zaistnieć w przypadku dawkowania leku u dzieci).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na teofilinę oraz pozostałe ksantyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie stosować w skojarzeniu z efedryną u dzieci.

Nie należy stosować teofiliny u dzieci poniżej 6. miesiąca życia.

Nie stosować u pacjentów z ostatnio przeżytym zawałem mięśnia sercowego.

Nie stosować u pacjentów z napadową tachykardią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci ze zmniejszonym klirensiem teofiliny

Należy dokładnie obserwować pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z przewlekłym alkoholizmem, z niewydolnością wątroby lub z infekcjami wirusowymi, ponieważ w wymienionych sytuacjach możliwe jest zmniejszenie klirensu teofiliny, co może doprowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia leku w osoczu.

Stosowanie innych leków zawierających pochodne ksantyny

W trakcie stosowania przez pacjenta teofiliny nie należy stosować innych produktów zawierających pochodne ksantyny. W przypadku konieczności podawania aminofiliny pacjentowi, który już stosuje teofilinę, należy prowadzić stałą kontrolę stężenia teofiliny w osoczu (patrz punkt 4.5).

Epizody drgawek w wywiadzie

U pacjentów z epizodami drgawek w wywiadzie zaleca się zastosowanie alternatywnych terapii, gdyż teofilina może nasilać występowanie drgawek.

Terapia elektrowstrząsami

Wymagana jest szczególna ostrożność u pacjentów otrzymujących leczenie elektrowstrząsami, ponieważ teofilina może przedłużyć drgawki. Może wystąpić stan padaczkowy.

Porfiria lub ciężkie zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z porfirią lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek teofilinę należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy to jest konieczne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie teofiliny u pacjentów w podeszłym wieku, z wieloma współistniejącymi chorobami, ciężkimi schorzeniami i (lub) poddawanych intensywnej terapii, jest związane ze zwiększeniem ryzyka zatrucia. Dlatego u tych pacjentów należy kontrolować stężenia określonych leków za pomocą terapeutycznego monitorowania leków (*ang.* TDM).

Ostra choroba przebiegająca z gorączką

Gorączka zmniejsza klirens teofiliny. Może być konieczne zmniejszenie dawki w celu uniknięcia zatrucia.

Stężenie w osoczu

W przypadku niewystarczającego działania zalecanej dawki oraz w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu.

Inne schorzenia

Ostrożność należy zachować u pacjentów: z chorobą wrzodową, zaburzeniami rytmu serca, z innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, z nadczynnością tarczycy lub nadciśnieniem tętniczym.

Tabletki Theovent 100 zawierają laktozę. Dlatego produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji*Monitorowanie stężenia teofiliny w surowicy*

Ze względu na wiele interakcji teofiliny, zalecane jest monitorowanie stężenia teofiliny w surowicy podczas długotrwałego stosowania teofiliny z innymi lekami. Dotyczy to także okresu po odstawieniu.

Synergiczne działanie teofiliny

Teofilina wykazuje synergię z innymi lekami zawierającymi ksantyny, beta-sympatykomimetyki, kofeinę oraz podobne substancje. Kawa nasila działanie teofiliny.

Zwiększenie klirensu teofiliny

Następujące leki mogą zwiększać klirens teofiliny, dlatego też może być konieczne zwiększenie dawki do uzyskania efektu terapeutycznego: barbiturany, karbamazepina, lit, fenytoina, ryfampicyna, prymidon, rytonawir, aminoglutetymid i sulfinpirazon.

Zmniejszenie klirensu teofiliny

Następujące leki mogą zmniejszać klirens teofiliny, dlatego też może być konieczne zmniejszenie dawki w celu uniknięcia działań niepożądanych: allopurinol, cymetydyna, kortykosteroidy, diltiazem, antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna), furosemid, izoprenalina, doustne środki antykoncepcyjne, tiabendazol, chinolony, izoniazyd, propranolol, propafenon, meksyletyna, tiklopidyna, alfa-interferon, rofekoksylb, pentoksyfilina, fluwoksamina, wiloksazyna, disulfiram, zileuton, fenylopropanolamina, werapamil oraz szczepionka BCG. Dawkę teofiliny należy zmniejszyć do nie więcej niż 60% zalecanej

dawki w przypadku jednoczesnego stosowania z cyprofloksacyną, do nie więcej niż 30% zalecanej dawki w przypadku stosowania z enoksacyną, a do 50% zalecanej dawki w przypadku stosowania z grepafloksacyną lub klinafloksacyną. Inne chinolony (np. pefloksacyna, kwas pipemidowy) także mogą nasilać działanie teofiliny. Dlatego zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia teofiliny podczas jednoczesnego stosowania z chinolonami.

Izoniazyd

Może nastąpić zwiększenie lub zmniejszenie stężenia teofiliny podczas jednoczesnego stosowania z izoniazydem. Wskazane jest monitorowanie stężenia teofiliny.

Sole litu, leki beta-adrenolityczne, adenozyne i benzodiazepiny

Efekt działania soli litu, leków beta-adrenolitycznych, adenozyne i benzodiazepin (np. diazepamu) może być zmniejszony podczas jednoczesnego stosowania z teofiliną.

Leki moczopędne

Teofilina nasila działanie leków moczopędnych.

Fluorochinolony, imipenem

Istnieją dowody na to, że jednoczesne stosowanie niektórych fluorochinolonów lub imipenu z teofiliną może obniżać próg drgawkowy mózgu.

Halotan

Podawanie halotanu może spowodować ciężkie zaburzenia rytmu serca u pacjentów otrzymujących teofilinę.

Szczepionka przeciw grypie

Istnieją dane dotyczące występowania interakcji pomiędzy teofiliną i szczepionką przeciw grypie.

Ranitydyna, acyklowir lub zafirlukast

Donoszono o pojedynczych przypadkach wystąpienia objawów przedawkowania teofiliny przy jednoczesnym stosowaniu ranitydyny, acyklowiru lub zafirlukastu.

Hipokaliemia

Nie należy równocześnie stosować innych produktów zawierających pochodne ksantyny. Ksantyny mogą nasilać hipokaliemię spowodowaną przez jednoczesne stosowanie beta₂-agonistów, kortykosteroidów, niektórych leków moczopędnych i niedotlenienie. Jest to szczególnie istotne w przypadku ciężkiej astmy oskrzelowej. Zaleca się wówczas monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Fluwoksamina

Nie należy stosować jednocześnie teofiliny i fluwoksaminy. Jeżeli jest to jednak konieczne, zaleca się zmniejszenie dawki teofiliny o połowę i monitorowanie stężenia teofiliny w osoczu krwi.

Hypericum perforatum

Stężenie teofiliny w osoczu może być zmniejszone w trakcie równoczesnego stosowania preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Palenie tytoniu i spożywanie alkoholu

Picie alkoholu etylowego oraz palenie tytoniu mogą zwiększać klirens teofiliny, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania teofiliny w pierwszym trymestrze ciąży, dlatego też należy unikać stosowania produktu w tym okresie.

Ponieważ teofilina przenika przez barierę łożyskową i może wywoływać działanie sympatykomimetyczne u płodu, w drugim i trzecim trymestrze ciąży można ją stosować jedynie po dokładnym rozważeniu ryzyka i korzyści.

W trakcie rozwoju ciąży, stopień wiązania z białkami osocza i klirens teofiliny mogą się zmniejszać i może być konieczne zmniejszenie dawki w celu uniknięcia działań niepożądanych.

Stosowanie teofiliny w końcowym okresie ciąży, może hamować skurcze macicy. Noworodki, których matki przyjmowały teofilinę w czasie ciąży, muszą być uważnie obserwowane, czy nie występują u nich objawy wywołane działaniem teofiliny.

Karmienie piersią

Teofilina przenika do mleka ludzkiego i może osiągnąć stężenie terapeutyczne w surowicy oseska. Z tego powodu, u kobiet karmiących piersią, należy stosować możliwie najmniejszą dawkę leczniczą teofiliny, a karmienie piersią, jeśli to możliwe, powinno odbywać się bezpośrednio przed przyjęciem dawki produktu leczniczego.

Dziecko karmione piersią musi być ściśle monitorowane w celu wykrycia możliwych objawów wywołanych działaniem teofiliny. W razie konieczności zastosowania większych dawek leczniczych, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak odpowiednich danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy stosowany zgodnie ze wskazaniem może wpływać na szybkość reakcji, upośledzając zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługiwanie maszyn lub pracy bez solidnego podparcia dla nóg. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy teofilina jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na szybkość reakcji lub z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Cięższe działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku indywidualnej nadwrażliwości lub przedawkowania (stężenie teofiliny we krwi większe niż 20 $\mu\text{g/ml}$) (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka, świąd, pokrzywka, skurcz oskrzeli), w tym reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: zmiany stężeń elektrolitów w surowicy, szczególnie hipokaliemia, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy i stężenia kreatyniny, hiperglikemia i hiperurykemia. Działanie moczopędne (szczególnie u dzieci)

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: bezsenność, pobudzenie

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: bóle głowy, drżenie, niepokój, zawroty głowy, drgawki. Pobudzenie OUN (szczególnie u dzieci)

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: tachykardia, arytmia, kołatania serca

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: obniżenie ciśnienia tętniczego

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, stymulacja wydzielania kwasu żołądkowego, możliwe nasilenie istniejącego refluku żołądkowo-przełykowego w nocy, ze względu na zmniejszenie napięcia dolnego zwieracza przełyku.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: zwiększenie wydalania moczu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Znane działania niepożądane teofiliny obserwuje się na ogół z większą intensywnością, gdy stężenie teofiliny w surowicy wynosi od 20 µg/ml do 25 µg/ml (patrz punkt 4.4).

Działanie toksyczne takie jak drgawki, nagły spadek ciśnienia tętniczego, arytmia komorowa, zapaść sercowo-naczyniowa, rhabdmioliza i ciężkie objawy ze strony przewodu pokarmowego (np. krwawienie z przewodu pokarmowego) mogą wystąpić głównie wtedy, gdy stężenie teofiliny w surowicy krwi jest większe niż 25 µg/ml. Reakcje te mogą również pojawić się bez poprzedzających ich wystąpienie objawów o łagodnym przebiegu. U dzieci w szczególności mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości w przypadku przedawkowania teofiliny. Wystąpienie objawów przedawkowania może być opóźnione, gdy jest spowodowane zastosowaniem preparatów teofiliny o przedłużonym uwalnianiu.

U pacjentów ze zwiększoną osobniczą wrażliwością na teofilinę, mogą wystąpić ciężkie objawy przedawkowania nawet, gdy stężenia w osoczu są mniejsze od wymienionych powyżej.

Postępowanie w razie przedawkowania

W przypadku wystąpienia łagodnych objawów przedawkowania, należy przerwać podawanie produktu i oznaczyć stężenie teofiliny w osoczu. Jeśli leczenie jest wznawiane (ponownie wdrażane), dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

W celu usunięcia teofiliny po przedawkowaniu należy wielokrotnie podawać węgiel aktywowany, jeśli to konieczne, w połączeniu z szybko działającymi środkami przeczyszczającymi (np. siarczanem sodu).

Dalsze postępowanie w leczeniu zatrucia teofiliną zależy od stanu klinicznego lub zgodnie z zaleceniami Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej, jeśli dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego. Ksantyny.
Kod ATC: R03DA04

Teofilina działa rozkurczająco na mięśnie gładkie dróg oddechowych, wykazuje również działanie przeciwwzpalne.

Mechanizm działania nie jest całkowicie poznany, polega m.in. na hamowaniu specyficznej fosfodiesterazy, co w konsekwencji powoduje zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP. Pobudza także ośrodek oddechowy poprzez nasilenie jego wrażliwości na działanie dwutlenku węgla. Hamuje późną fazę reakcji alergicznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka wykonanych badań

Parametry farmakokinetyczne dla produktu Theovent 100, 100 mg, tabletki oznaczano u 10 zdrowych ochotników po podaniu dawki 200 mg – 2 tabletek.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy występuje po ok. 1,5 godziny ($6,55 \pm 1,42$ mg/l).

AUC wynosi $73,79 \pm 29,47$ mg/l x h.

Zakres stężeń terapeutycznych: 5 - 12 µg/ml (nie należy przekraczać stężeń 20 µg/ml).

Dystrybucja

Teofilina w około 40% wiąże się z białkami krwi, głównie z albuminami, przenika przez barierę krew/mózg.

Objętość dystrybucji wynosi $0,42 \pm 0,04$ l/kg.

Objętość dystrybucji ulega zwiększeniu w następujących stanach: wcześniactwo, pacjenci z marskością wątroby, nieskorygowana kwasica, wiek podeszły, kobiety w trzecim trymestrze ciąży.

Metabolizm

Teofilina jest metabolizowana w wątrobie z udziałem izoenzymów cytochromu P450: 1A2, 3A3, 2E1.

Ulega demetylacji do 1-metyloksantyny, 3-metyloksantyny oraz hydroksylacji do 1,3-dimetylowej pochodnej kwasu moczowego. 1-metyloksantyna jest następnie hydroksylowana do kwasu 1-metylomoczowego. U noworodków N-demetylacja nie zachodzi. Kofeina i 3-metyloksantyna są jedynymi czynnymi metabolitami teofiliny.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji leku z osocza wynosi około $6,35 \pm 1,76$ h.

Teofilina jest wydalana głównie przez nerki. U dorosłych 10%, a u noworodków 50% podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania teratogennego po podaniu dawek 2 do 3 razy większych, niż zwykle stosowane dawki u ludzi w mg/m² pc.

Zaobserwowano działanie embriotoksyczne u szczurów, którym podawano 220 mg/kg masy ciała.

Teofilina nie wykazuje działania mutagennego u bakterii *Salmonella sp.* oraz w badaniach cytogenetycznych na jajnikach chomika chińskiego *in vitro* i *in vivo*.

Stwierdzono zmniejszenie płodności u myszy po stosowaniu teofiliny w dawkach 1 do 3 razy większych niż u ludzi w przeliczeniu na 1 m² pc. i u szczurów po stosowaniu dawek 2 do 3 razy większych niż zalecane u ludzi w przeliczeniu na 1 m² pc.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30 tabletek (2 blistry po 15 szt.).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna

ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
tel. (61) 8601 200
fax (61) 8675 717

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3324

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.11.1994 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**