

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Teotard 200 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
Teotard 350 mg kapsule s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 200 mg ili 350 mg teofilina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s produljenim oslobađanjem, tvrda.

Tijelo kapsule s produljenim oslobađanjem je prozirno, zeleno, a kapica je neprozirna, zelene boje. Sadržaj kapsule su pelete bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Svi oblici astme djece i odraslih, kronični opstruktivni bronhitis, plućni emfizem, plućna hipertenzija kod kroničnog plućnog srca.

Teotard je indiciran u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina.

Teotard se ne smije koristiti kao prvi lijek izbora u liječenju astme u djece.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Budući da doziranje mora biti prilagođeno dobi bolesnika i njegovim potrebama, uvijek ga određuje liječnik. Visina doze određuje se s obzirom na idealnu tjelesnu masu jer se teofilin ne raspodjeljuje u masno tkivo.

Uobičajena doza za odrasle, adolescente i djecu težu od 40 kg iznosi 350 mg teofilina dvaput na dan.

Uobičajena doza za djecu stariju od 6 godina i težu od 20 kg, mladež i vrlo mršave odrasle bolesnike je 200 mg teofilina dvaput na dan.

Učinak liječenja i podnošenje teofilina procjenjuje se treći dan liječenja. Ako je učinak dobar, liječenje se nastavlja istom dozom, a ako nije, dozu treba povećati. Ako se jave nuspojave, dozu treba smanjiti.

Doza teofilina se određuje na temelju kliničkog učinka, koncentracije teofilina u serumu i mogućih nuspojava. Poželjna terapijska koncentracija teofilina u serumu iznosi od 55 µmol/l do 110 µmol/l (10 mg/l do 20 mg/l).

Terapijska koncentracija teofilina u serumu određuje se laboratorijski. Točna vrijednost koncentracije teofilina u serumu dobije se ako se bolesnicima, koji uzimaju teofilin dvaput na dan, krv uzme 4 sata nakon jutarnje doze; onim bolesnicima koji ga uzimaju jedanput na dan, 12 sati nakon večernje doze.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Noćna astma

Bolesnici s noćnom astmom ili poremećajima disanja tijekom spavanja mogu uzimati jednu dozu teofilina na dan koja se uzima prije spavanja. Prosječno je dostatno 500 mg do 700 mg teofilina.

Pušači

Pušači trebaju višu dozu teofilina s obzirom na tjelesnu masu u usporedbi s osobama koje ne puše, zbog povišenog klirensa teofilina. Dozu za pušače treba titrirati za svakog pojedinca i oprezno podešavati prema koncentracijama teofilina u plazmi.

Mladež i pušači mogu uzimati nejednake doze, višu mogu uzeti navečer, a nižu ujutro.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega može se propisati uobičajena doza aminofilina ili teofilina, budući da se teofilin uglavnom metabolizira u jetri.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre (posebno cirozom) treba sniziti dozu teofilina. Doza se mora prilagoditi prema koncentracijama teofilina u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Teotard se ne smije koristiti za liječenje djece koja su mlađa od 6 godina ili lakša od 20 kg. Za primjenu u djece mlađe od 6 godina prikladniji su drugi oblici doziranja.

Način primjene

Bolesnici trebaju uzimati lijek nakon jela s većom količinom tekućine. Kapsule ne smiju žvakati, nego ih moraju progutati cijele. Preporučuje se uzimanje prve doze teofilina navečer, prije spavanja.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Nedavno preboljeli infarkt miokarda.

Akutni poremećaji srčanog ritma (akutna tahiaritmija).

Preosjetljivost na ksantinske pripravke (npr. kofein, teobromin, pentoksifilin).

Djeca mlađa od 6 mjeseci.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučaju nedovoljnog učinka preporučene doze i u slučaju štetnih događaja, treba nadzirati koncentraciju teofilina u plazmi.

Bolesnike treba upozoriti da nije preporučljivo istodobno uzimati teofilin i konzumirati veće količine pića ili namirnica koje sadržavaju metilksantine (npr. kava, čaj, kakao, čokolada, kola i slična pića).

Teofilin treba davati vrlo oprezno i samo ako je nužno potrebno bolesnicima sa:

- nestabilnom anginom pektoris,
- bolestima srca kod kojih se mogu pojaviti tahiaritmični poremećaji srčanog ritma,
- izrazito povišenim krvnim tlakom,
- hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom,
- epilepsijom,
- poremećajima u radu jetre i bubrega,
- porfirijom,
- bolesnicima s peptičkim ulkusom, također i bolesnicima s peptičkim ulkusom u anamnezi te starijima od 60 godina.

Zbog mogućnosti smanjenog klirensa teofilina može biti potrebno smanjenje doze i nadzor koncentracija teofilina u serumu u starijih bolesnika i bolesnika sa:

- srčanim popuštanjem,
- oštećenom funkcijom jetre (osobito s cirozom),
- smanjenom koncentracijom kisika u krvi (hipoksemijom),
- dugotrajno povišenom tjelesnom temperaturom,
- upalom pluća,
- egzacerbacijama plućne bolesti,
- virusnom infekcijom (naročito influencom),
- poremećajima u radu štitnjače (hipertireozom, hipotireozom) te
- bolesnicima koji uzimaju određene lijekove (vidjeti Interakcije).

Zbog mogućeg povećanog klirensa teofilina može biti potrebno povećanje doze i nadzor koncentracija teofilina u serumu u bolesnika s cističnom fibrozom.

Međutim, potrebno je uzeti u obzir da i samo liječenje hipertireoze (npr. karbimazol) smanjuje klirens teofilina te će stoga možda biti potrebna smanjena doza teofilina (vidjeti dio 4.5).

Teofilin može:

- nadražujuće djelovati na gastrointestinalni sustav te povećati želučanu sekreciju, stoga je potreban oprez u bolesnika s peptičkim ulkusima;
- pogoršati srčane aritmije, stoga je potreban oprez u bolesnika sa srčanim poremećajima;
- pogoršati učestalost i trajanje napadaja, stoga je potreban oprez u bolesnika s poviješću napadaja te je potrebno razmotriti zamjensko liječenje.

Teofilin je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika s kroničnim alkoholizmom.

Potreban je oprez u starijih muškaraca s otprije postojećom opstrukcijom mokraćnog trakta, poput povećane prostate, zbog rizika od retencije urina. Poseban oprez savjetuje se u bolesnika koji boluju od teške astme koji zahtijevaju akutnu primjenu teofilina. U takvim situacijama preporučuje se nadzirati koncentracije teofilina u serumu

Akutna febrilna bolest

Vrućica smanjuje klirens teofilina. Može biti potrebno sniziti dozu radi izbjegavanja intoksikacije.

Davanje teofilina na kraju trudnoće treba izbjegavati jer može smanjiti kontrakcije maternice.

U bolesnika koji primaju elektrokonvulzivnu terapiju potreban je poseban oprez jer teofilin može produljiti (epileptičke) napadaje. Moguća je pojava epileptičkog statusa.

Pri prijelazu s jednog teofilinskog lijeka na drugi potrebno je pažljivo pratiti kliničke učinke i nuspojave te po potrebi prilagoditi dozu.

Potreban je oprez u bolesnika s nesanicom.

Pedijatrijska populacija

Teotard se ne smije koristiti za liječenje djece koja su mlađa od 6 godina ili lakša od 20 kg. Za primjenu u djece mlađe od 6 godina prikladniji su drugi oblici doziranja.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tijekom liječenja teofilinom ne savjetuje se konzumacija alkoholnih pića, istodobno uživanje većih količina pića i namirnica koje sadržavaju metilksantine (kava, čaj, kakao, čokolada, kola i slična pića, energetska pića) te uzimanje teofilinu srodnih lijekova (kofein, teobromin, pentoksifilin), jer te stvari mogu povećati stimulativni učinak teofilina na središnji živčani sustav.

Učinak teofilina može biti povećan, zbog njegova smanjenog klirensa, istodobnom primjenom:

- aciklovira,
- alopurinola,
- karbimazola,
- cimetidina,
- disulfirama,
- etintidina,
- febuksostata,
- fenilbutazona,
- flukonazola,
- fluvoksamina,
- fluorokinolona (ciprofloksacin, enoksacin),
- furosemda,
- imipenema (tijekom istodobnog uzimanja može smanjiti prag za pojavu (epileptičkih) napadaja),
- alfa interferona,
- izoniazida,
- antagonista kalcija (diltiazem, verapamil),
- linkomicina,
- makrolida (klaritromicin, eritromicin),
- meksiletina,
- metotreksat,
- nizatidin,
- paracetamola,
- pentoksifilina,
- oralnih kontraceptiva,
- probenecida,
- propafenona,
- propranolola (farmakokinetička interakcija - smanjenje metaboličkog klirensa teofilina za 30% do 50%),
- ranitidina,
- rofekoksiba,
- takrina,
- tiabendazola,
- tiklopidina,
- viloksazina,
- zafirlukasta,
- zileutona,
- cjepiva protiv gripe (influence) ili
- BCG cjepiva.

Obično je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu teofilina i fluvoksamina. Ako to nije moguće, u bolesnika je potrebno smanjiti dozu teofilina te pomno pratiti teofilin u plazmi.

Faktori kao što su virusne infekcije, bolest jetre i zatajivanje srca također smanjuju klirens teofilina (vidjeti dio 4.9). Također može biti potrebno smanjiti dozu u starijih bolesnika. Bolest štitnjače ili terapija povezana s njom mogu promijeniti razine teofilina u plazmi.

U bolesnika koji se istodobno liječe teofilinom i s jednim ili više iznad navedenih lijekova treba pratiti koncentraciju teofilina u serumu i po potrebi sniziti dozu.

Tijekom istodobnog uzimanja ciprofloksacina, dozu teofilina treba sniziti barem za 60%, a tijekom istodobnog uzimanja enoksacina za 30%.

Učinak teofilina može biti smanjen istodobnom primjenom:

- aminogutetimida,
- antiepileptika (npr. fenitoina, fosfenitoina, karbamazepina, primidona),

- barbiturata (posebno fenobarbitala i pentobarbitala),
- lijekova koji sadrže hipericin (gospina trava – *Hypericum perforatum*),
- izoproterenola,
- magnezijevog hidroksida,
- moricizina,
- rifampicina,
- ritonavira ili
- sulfinpirazona.

U bolesnika koji se istodobno liječe teofilinom i s jednim ili više iznad navedenih lijekova, treba pratiti koncentraciju teofilina u serumu i po potrebi povisiti dozu. Učinak teofilina može biti smanjen i u pušača.

Teofilin može povećati učinak stimulatora beta-receptora, diuretika i rezerpina.

Istodobna primjena teofilina može:

- inhibirati učinak agonista receptora adenoзина (adenozin, regadenozon, dipiridamol),
- djelovati protiv sedativnog učinka benzodiazepina,
- povećati urinarni klirens litijeva karbonata,
- smanjiti učinak antagonista beta-receptora (njihov učinak na srce može biti smanjen jer inhibicija fosfodiesteraze može dovesti do stimulacije beta-adrenergičkih receptora),
- rezultirati trombocitopenijom s lomustinom.

Treba izbjegavati istodobno liječenje teofilinom i blokatorima beta receptora jer isti mogu poništiti učinak teofilina (blokatori beta receptora, osobito neselektivni, mogu povećati bronhalni otpor ili povećati napetost bronhalnih glatkih mišića - farmakodinamička interakcija).

Anestezija halotanom može u bolesnika koji se liječe teofilinom prouzročiti ozbiljne poremećaje srčanog ritma.

Stoga je ove lijekove potrebno primjenjivati oprezno.

Teofilin može smanjiti razine fenitoina u stanju dinamičke ravnoteže.

Teofilin može utjecati na neke laboratorijske pretrage: povećava količinu masnih kiselina i koncentraciju kateholamina u urinu. Tijekom liječenja teofilinom može se pojaviti hipokalemija, osobito pri istodobnom liječenju agonistima alfa-receptora, agonistima β 2-receptora, tiazidnim diureticima, furosemidom, kortikosteroidima i pri hipoksemiji, pa se stoga savjetuju povremene kontrole kalija u serumu. Ksantini mogu pojačati hipokalijemiju. Savjetuje se posebno voditi brigu u bolesnika s teškom astmom koja zahtijeva hospitalizaciju. Potrebno je voditi brigu kod njegove istodobne primjene s glukagonom jer će on pojačati učinke teofilina.

Istodobna primjena s ketaminom može smanjiti konvulzivni prag, dok primjena s doksapramom može uzrokovati povećanu stimulaciju SŽS-a.

Incidencija toksičnih učinaka može biti povećana u slučaju istodobne primjene efedrina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trudnice trebaju uzimati lijek samo ako je očekivana korist za majku veća od rizika za plod. Trudnicama treba češće određivati koncentraciju teofilina u serumu i po potrebi prilagoditi doze. Budući da teofilin može smanjiti kontrakcije maternice, davanje teofilina na kraju trudnoće treba izbjegavati.

Dojenje

Teofilin se izlučuje u majčino mlijeko.

Dojilje moraju brižno promatrati dijete; ako postane preosjetljivo, razdražljivo ili ne može spavati, moraju se savjetovati s liječnikom. Teofilin se može primjenjivati u dojilja kada su očekivane koristi veće od rizika za dijete.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Teofilin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene ispod. U većini slučajeva nestaju nakon smanjenja doze. U slučaju nuspojava potrebno je nadzirati razine teofilina u serumu te ih održavati na razini između 10 i 15 µg/ml (vidjeti dio 4.9 Predoziranje).

Učestalost štetnih događaja navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

- Vrlo često ($\geq 1/10$),
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),
- Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$),
- Vrlo rijetko ($< 1/10000$),
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Vrlo često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		alergijske reakcije (anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija, preosjetljivost)	
Psihijatrijski poremećaji	razdražljivost, delirij*	uznemirenost, nesanica, poremećaj spavanja,* anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, vrtoglavica	konvulzije* tremor,* omaglica	(epileptički) napadaji
Srčani poremećaji	palpitacije*, tahiaritmija*, (atrijska tahikardija, sinusna tahikardija)		
Krvožilni poremećaji	abruptivna hipotenzija*		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu, proljev, povraćanje, opetovano povraćanje*	gastroezofagealni refluks, (stimulacija lučenja želučane kiseline**), iritacija želuca	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povećana diureza,* retencija urina***	
Opći poremećaji i reakcije	povišenje tjelesne		

	Vrlo često	Manje često	Nepoznato
na mjestu primjene	temperature*		
Pretrage	hipokalemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiperuricemija		

* nuspojave kada su koncentracije teofilina u serumu više od terapijskih koncentracija

** postojeći gastroezofagealni refluks može se povećati tijekom noći zbog smanjenja tonusa sfinktera jednjaka

*** Pogledajte dio 4.4 jer teofilin može izazvati urinarnu retenciju u starijih muškaraca s otprije postojećom parcijalnom opstrukcijom urinarnog trakta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Teofilin ima nizak terapijski indeks. Toksičnost teofilina je najvjerojatnija kada su razine u serumu veće od 110 $\mu\text{mol/l}$ te postaje progresivno teža kako raste koncentracija u serumu.

Nuspojave su obično znak blagog predoziranja lijeka. To znači da smjesta treba odrediti koncentraciju teofilina u serumu i dozu teofilina primjereno smanjiti.

Probavni simptomi: mučnina, povraćanje (koje je često teško), proljev, bol u epigastriju i hematemeza. Ako se bol u abdomenu nastavi, uzmite u obzir pankreatitis.

Neurološki simptomi: nemir, hipertonija, tresenje ili drhtanje ruku (tremor), delirij, pretjerani refleksi ekstremiteta, konvulzije, napadaji. U vrlo ozbiljnim slučajevima može se razviti koma.

Kardiovaskularni simptomi: hipotenzija. Česta je sinusna tahikardija. Nakon toga mogu slijediti ektopijski otkucaji te supraventrikularna i ventrikularna tahikardija.

Metabolički simptomi: česta je hipokalijemija zbog pomaka kalija iz plazme u stanice, može se razviti brzo i može biti teškog stupnja. Također je moguća hiperglikemija, hipomagnezijemija i metabolička acidoza. Moguća je i rabdomioliza.

Liječenje trovanja:

Bolesnika je potrebno nadzirati, a osobito krvni tlak, srčani ritam, disanje i kalij u serumu te razine teofilina. Liječenje je simptomatsko.

Potrebno je razmotriti ispiranje želuca i primjenu aktivnog ugljena ako je unutar 1-2 sata progutana značajna prekomjerna doza. Višekratne doze aktivnog ugljena dane na usta mogu pojačati eliminaciju teofilina. Odmah izmjerite koncentraciju kalija u plazmi, često ponavljajte i korigirajte hipokalijemiju. OPREZ! Ako su primijenjene velike količine kalija, može doći do ozbiljne hiperkalijemije tijekom oporavka. Ako je kalij u plazmi nizak, tada je potrebno što prije izmjeriti koncentraciju magnezija u plazmi.

U liječenju ventrikularnih aritmija potrebno je izbjegavati prokonvulzivne antiaritmike poput lignokaina (lidokain) zbog rizika od uzrokovanja ili pogoršavanja napadaja.

Redovito mjerite koncentraciju teofilina u plazmi ako se sumnja na teško otrovanje, sve dok koncentracije ne počnu padati. Povraćanje je potrebno liječiti antiemetikom poput metoklopramida ili ondasetrona.

Tahikardiju s adekvatnim minutnim volumenom srca najbolje je ne liječiti. U ekstremnim slučajevima mogu se primijeniti beta-blokatori, ali ne ako bolesnik ima astmu. Ozbiljni poremećaji srčanog ritma liječe se propranololom u dozi od 1 mg intravenski (0,02 mg/kg tjelesne težine za djecu). Po potrebi, ova se doza može ponoviti svakih 5 do 10 minuta dok se ne postigne normalan srčani ritam ili dok se ne postigne maksimalna doza od 0,1 mg/kg tjelesne težine. Bolesnike s astmom potrebno je liječiti verapamilom umjesto propranololom. Izolirane konvulzije kontrolirajte diazepamom u dozama od 0,1 do 0,3 mg/kg intravenski. Ukupna doza ne smije biti veća od 10 mg. Potrebno je osigurati prohodne dišne putove i primijeniti kisik. Isključite hipokalijemiju kao uzrok.

Postkonvulzivna koma liječi se kisikom i intubacijom, ako je potrebno.

Najteži slučajevi predoziranja (i otrovanja) s vrlo visokim razinama teofilina u serumu, koji se ne mogu kontrolirati gore navedenim mjerama, mogu se brzo i učinkovito liječiti hemoperfuzijom ili hemodijalizom.

Osobito u slučaju konvulzija izazvanih predoziranjem teofilinom, moguća je smanjena djelotvornost nekih antikonvulzivnih lijekova, poput benzodiazepina, zbog suspektnih farmakodinamičkih interakcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, ksantini
ATK oznaka: R03DA04

Teofilin djeluje spazmolitički i protuupalno, a ima i hemodinamičke te ekstrapulmonalne učinke.

Spazmolitičko djelovanje: opuštanje glatkog mišićja bronha, koronarnih arterija, mišićnih i bubrežnih krvnih žila, mišića uretre, kardioezofagealnog sfinktera i žučovoda.

Protuupalno djelovanje: smanjivanje kasne reakcije na inhalirani specifični antigen, kočenje proliferacije limfocita T, kočenje izlučivanja citokina (npr. IL2, TNF), inhibicija djelovanja eozinofila, makrofaga i mastocita. Rezultat tih učinaka je smanjenje upale sluznice bronha.

Hemodinamički učinci: pozitivno inotropno i kronotropno djelovanje na srčani mišić, povećanje istisne frakcije desne klijetke, povećanje minutnog volumena srca, smanjenje otpora u plućnom krvožilju i sniženje plućne hipertenzije.

Ekstrapulmonalni učinci: poticanje respiratornog centra, pojačanje kontrakcije ošita i dišnih mišića, potenciranje inotropnog učinka simpatomimetičkih amina, povećano izlučivanje kateholamina iz nadbubrežnih žlijezda.

Teofilin pospješuje mukocilijarni transport jer pospješuje izlučivanje sluzi i surfaktanta te stimulira pokretanje epitelnih trepaljaka.

Mehanizam djelovanja teofilina nije do kraja razjašnjen. Učinci teofilina pripisuju se inhibiciji fosfodiesteraze i posljedičnom povećanju koncentracija cAMP, utjecaju na unutarstanično raspoređivanje kalcija, antagonističkom učinku prostaglandina ili inhibiciji adenzinskih receptora.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Teotard je pripremljen prema posebnom tehnološkom postupku. Budući da se u kapsulama nalaze male kuglice (pelete) iz kojih se polako oslobađa teofilin, ne dolazi do skokovitih povišenja ili padova koncentracije.

Apsorpcija

Teofilin se potpuno apsorbira iz probavnih organa. Najveću koncentraciju u krvi postiže približno 7 sati nakon uzimanja, a ravnotežnu koncentraciju u serumu nakon 2 do 3 dana redovitog uzimanja.

Efektivne koncentracije u plazmi: 5-12 µg/ml (ne prelazi 20 µg/ml).

Distribucija

U tijelu se raspodjeljuje u sve organe i tjelesne tekućine.

Biotransformacija

Metabolizira se u jetri, a jedan od metabolita (3-metilksantin) i sam djeluje bronhodilatatorno.

Eliminacija

Teofilin i njegovi metaboliti izlučuju se putem bubrega.

Teofilin prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Teofilin se iz optoka može ukloniti hemoperfuzijom ili hemodijalizom.

Iako uzimanje teofilina nakon obroka može usporiti njegovu apsorpciju, ne smanjuje opseg apsorpcije.

Poluvrijeme teofilina u odraslih nepušača je 7 do 9 sati, skraćeno je u pušača i djece, a produljeno u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i popuštanjem srca.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna LD₅₀ teofilina za miševе je 252 mg/kg, a za štakore 244 mg/kg. U mladunčadi gravidnih ženki miševa koje su primale teofilin u dozama 30 puta većim od doza za ljude, primijećeno je rascijepljeno nepce, mikrognatija i oštećenje prstiju, a broj živorođene mladunčadi bio je manji. U štakora nisu primijećeni teratogeni učinci.

U istraživanju subkronične toksičnosti na miševima i štakorima tijekom 13 tjedana, teofilin nije utjecao na smrtnost i nije uzrokovao promjene tjelesne mase, ali je uzrokovao periarteritis u arterijama i arteriolama mezenterijskih limfnih žlijezda i pankreasa. U miševa je ustanovljeno signifikantno smanjenje težine testisa.

Dugotrajno davanje visokih doza teofilina nepovoljno je djelovalo na reproduktivnu sposobnost glodavaca, iako je upitno jesu li ti podaci relevantni i za ljude.

U istraživanju mutagenosti, teofilin je značajno povećavao indukciju sestrinskih kromatida i prelamanje kromosoma u staničnim kulturama kod koncentracija teofilina koje se mogu usporediti sa serumskim koncentracijama postignutim u ljudi. U odsutnosti mikrosomalne enzimske frakcije S9, teofilin je imao vrlo slab mutageni učinak na bakterijske stanice i stanice sisavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra kapsule:

povidon

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

trietilcitrat

amonio-metakrilat kopolimer, vrst A

amonio-metakrilat kopolimer, vrst B

talk

Ovojnica kapsule:

želatina

titanijev dioksid (E171)

kinolin žuta boja (E104)

plava boja (E132)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (Al/PVC): 40 kapsula s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teotard 200 mg kapsule s produljenim oslobađanjem: HR-H-189619916

Teotard 350 mg kapsule s produljenim oslobađanjem: HR-H-561139174

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. veljača 1995.

Datum posljednje obnove: 30. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. lipnja 2024.