

**ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату**

Ресстраційне посвідчення № UA/7387/01/01

**Склад:** діюча речовина: theophylline; 1 таблетка містить теофіліну (у перерахуванні на 100 % сухої речовини) - 300 мг; *допоміжні речовини:* композиційний полімерний носій (інтерполімерний комплекс поліметакрилової кислоти та поліетиленгліколю), кальцію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

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

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Бронхіальна астма; хронічні обструктивні захворювання легень (хронічний обструктивний бронхіт, емфізема легень); легенева гіпертензія; синдром центрального нічного апное.

**Противопоказання.** Підвищена чутливість до теофіліну, інших ксантинів (наприклад до кофеїну, пентоксифіліну, теоброміну) та до будь-яких інших компонентів препарату; епілепсія; глаукома; гострий інфаркт міокарда, виражена артеріальна гіпертензія, гострі порушення серцевого ритму; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення; гіпертиреоз; тяжкі порушення функції печінки; застосування дітям одночасно з ефедріном; порфірія.

**Спосіб застосування та дози.** Теопек приймають внутрішньо за 30-60 хвилин до їди або через 2 години після їди, запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетку можна розділити навпіл, але не можна подрібнювати, розжовувати або розчиняти у воді. В деяких випадках, для зменшення подразнювального впливу на слизову оболонку шлунка, препарат 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 1 раз на добу). Через 3 дні прийому препарату добову дозу підвищують до 450 мг (1½ таблетки), ще через 3 дні лікування, при необхідності, добову дозу можна підвищити до 600 мг (по 1 таблетці 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 1 раз на добу). Через 3 дні прийому препарату добову дозу підвищують до 300 мг (по ½ таблетки 2 рази на добу), ще через 3 дні лікування добову дозу можна збільшити до 450-600 мг (по 1½ таблетці 1 раз на добу або по 1 таблетці 2 рази на добу). Пацієнтам з синдромом центрального нічного апное можна приймати разову дозу Теопеку на ніч. Подальше підвищення доз рекомендується проводити на підставі визначення концентрації теофіліну в сироватці крові. Для пацієнтів, які палять, добову дозу можна поступово збільшити до 900-1050 мг (3-3½ таблеток).

**Побічні реакції.** Побічні реакції звичайно спостерігаються при плазмових концентраціях теофіліну > 20 мкг/мл. **Травний тракт:** печія, зниження апетиту/анорексія при тривалому застосуванні, нудота, блювання, біль у животі, діарея, гастроєзофагеальний рефлюкс, загострення виразкової хвороби, стимуляція секреторної кислоти шлункового соку. **Серцево-судинна система:** пальпітація, тахікардія, зниження артеріального тиску, аритмії. **Центральна нервова система:** запаморочення, головний біль, дратівливість, неспокій, збудження, порушення сну, безсоння, тремор, сплутаність свідомості, марення, судоми. **Алергічні реакції:** анафілактичні реакції, включаючи бронхоспазм. **Зміни з боку шкіри та підкірної клітковини:** шкірні висипання, екзофоліативний дерматит, свербіж шкіри, кропив'янка. **Сечовидільна система:** посилення діурезу, особливо у дітей, затримка сечовипускання у чоловіків літнього віку. **Інші побічні реакції:** підвищення температури тіла, слабкість, рабдоміоліз, метаболічний ацидоз. **Лабораторні показники:** під час лікування теофіліном можливі: гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіперурикемія. Побічні ефекти зменшуються при зниженні дози.

**Передозування.** Передозування спостерігається, якщо концентрація теофіліну в сироватці крові перевищує 110 мкмоль/л. **Симптоми:** тяжкі симптоми можуть розвинути 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, запаморочення, тремор, посилені рефлекси кінцівок і судоми, м'язова гіпертонія. У дуже тяжких випадках може розвинути кома. **Серцево-судинна система:** синусова тахікардія, екстрасистольний ритм, надшлункочова і шлункочова тахікардія, артеріальна гіпертензія/гіпотензія. **Метаболічні порушення:** метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, гіпофосфатемія, гіперкальціємія, гіпомангіємія, гіперглікемія, рабдоміоліз. **Інші:** дихальний алкалоз, гіпервентиляція, гостра ниркова недостатність, дегідратація чи посилення інших проявів побічних реакцій. **Лікування.** Припинення застосування препарату, промивання шлунка, внутрішньо – активоване вугілля, осмотичні проносні засоби; гемодіаліз. Контроль рівня теофіліну в сироватці крові до нормалізації показників, моніторинг ЕКГ та функції нирок. При судомному синдромі показано застосування діазепаму. Для пацієнтів, які не страждають на бронхіальну астму, при появі вираженої тахікардії можливе застосування неселективних бета-адреноблокаторів. У тяжких випадках можна прискорити виведення теофіліну за допомогою гемосорбції або гемодіалізу. У випадку гіпокаліємії необхідна термінова внутрішньовенна інфузія розчину калію хлориду, моніторинг калію та магнію в плазмі крові. Слід уникати при шлункочових аритміях застосування таких антиаритмічних препаратів, що мають протисудомну дію, як лідокаїн, через ризик загострення судом. Для усунення блювання слід застосувати антиеметики, такі як метоклопрамід або ондансетрон. При тахікардії з адекватним серцевим дебітом – краще не застосувати лікування.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Теофілін проникає крізь плаценту і у грудне молоко. Застосування Теопеку в період вагітності можливе тільки у випадку, коли 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. При необхідності застосування препарату жінкам, які годують груддю, грудне вигодовування рекомендується припинити.

**Діти.** Препарат не застосовують дітям віком до 6 років з масою тіла менше 20 кг.

**Особливості застосування.** Теопек слід з обережністю призначати тільки у разі гострої потреби при нестабільній стенокардії, захворюваннях серця, при яких може спостерігатися тахіаритмія; при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії, порушеннях функцій нирок та печінки, 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 гастроєзофагеальному рефлюксі пов'язане з впливом на гладкі м'язи кардіоезофагеального сфінктера, що може погіршити стан пацієнта при гастроєзофагеальному рефлюксі, посилюючи рефлюкс. Тютюнопаління та вживання алкоголю можуть призвести до підвищення кліренсу теофіліну і відповідно до зменшення його терапевтичного ефекту і необхідності застосування більш високих доз. Під час лікування теофіліном необхідно здійснювати уважне спостереження та зменшити дозу при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю, хронічним алкоголізмом, порушеннями функцій печінки (особливо при цирозі), зі зниженою концентрацією кисню в крові (гіпоксемія), з підвищеною температурою тіла, хворим на пневмонію або з

вірусними інфекціями (особливо на грип) через можливе зниження кліренсу теофіліну. Одночасно необхідно контролювати рівні теофіліну у плазмі крові, що перевищують норму. Необхідне здійснення спостереження при лікуванні теофіліном пацієнтів із серцевою аритмією, артеріальною гіпертензією, іншими кардіоваскулярними захворюваннями, гострими фебрильними станами. Пацієнтам із судомними станами в анамнезі слід уникати застосування теофіліну і застосовувати альтернативне лікування. Підвищеної уваги вимагає застосування препарату пацієнтам, 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 Теопек, необхідно знову монітувати рівні теофіліну у плазмі. Зважаючи на неможливість гарантувати біоеквівалентність між окремими препаратами, що містять теофілін з пролонгованим вивільненням, перехід від терапії препаратом Теопек таблетки з пролонгованим вивільненням до іншого препарату групи ксантинів з пролонгованим вивільненням необхідно здійснювати за допомогою повторного титрування дози та після клінічної оцінки. Теофілін може змінювати деякі лабораторні показники: збільшувати кількість жирних кислот та рівень катехоламінів у сечі.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Деякі побічні ефекти (наприклад, запаморочення) можуть впливати на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Пацієнтів необхідно поінформувати, щоб вони не сідали за кермо і не працювали з небезпечними механізмами, доки не з'ясується, що вони нормально реагують на лікування.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

**Препарати, які підвищують кліренс теофіліну:** аміноглутемід, протиепілептичні засоби (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, примідон), ізопротеренол, магнію гідроксид, морацизин, рифампіцин, ритонавір, сульфінпіразон, барбітурати (особливо фенобарбіталі пентобарбітал). У пацієнтів, які одночасно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище препаратів, потрібно контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові і збільшити дозу, якщо це необхідно. **Препарати, які знижують кліренс теофіліну:**

алопуринол, ацикловір, карбімазол, фенілбутазон, іміпем, блокатори кальцевих каналів, диметидин, флуконазол, фуросемід, пентоксифілін, дисульфірам, інтерферон, нізатидин, антагоністи кальцію (верапаміл, ділтіазем), аміодарон, парацетамол, пробенсид, ранітидин, такрин, пропafenон, пропанолол, окспентифілін, ізоніазид, лінокміцин, метотрексат, зафірлукаст, мексидин, форхніолон (офлоксацин, норфлоксацин, при застосуванні цiproфлоксацину необхідно зменшити дозу мінімум на 60 %, еноксацин – на 30 %), макроліди (кларитроміцин, еритроміцин), тиклопідин, тіабендазол, вілоксазин гідрохлорид, пероральні контрацептиви, вакцина проти грипу, а також препарати рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*). Для пацієнтів, які паралельно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище препаратів, слід контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові і зменшити дозу, якщо це необхідно. З особливою обережністю слід застосовувати комбінації теофіліну і бензодіазепіну, галотану і ломустину. Наркоз галотаном може викликати серйозні порушення серцевого ритму у пацієнтів, які приймають теофілін. Слід уникати одночасного застосування препарату Теопек і великої кількості їжі та напоїв, що містять метилксантини (кава, чай, какао, шоколад, кока-кола та подібні тонізуючі напої), лікарських препаратів, що містять похідні ксантину (кофеїн, теобромін, пентоксифілін), а і β-адренергічні агоністи (селективні і неселективні) і 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, карбонатом і антагоністами β-рецепторів – знижується ефективність останніх; з доксапрамом – може спричинити стимуляцію центральної нервової системи. Теофілін може посилювати ефект діуретиків та резерпіну; знижувати ефективність аденозину, літїю карбонату та антагоністів β-рецепторів. Існують суперечливі докази потенціювання ефектів теофіліну при ризикових станах. Ксантини можуть потенціювати гіпокаліємію, обумовлену терапією β-агоністами, стероїдами, діуретиками і гіпоксією. Це стосується госпіталізованих пацієнтів з тяжкою астмою та викликає необхідність контролювати рівні калію в сироватці крові.

**Фармакологічні властивості. Фармакокінетика.** Механізм дії теофіліну полягає в неселективному інгібуванні фосфодіестерази. Інгібування фосфодіестерази III типу призводить до підвищення концентрації цАМФ в міофібрилах великих, середніх бронхів та бронхіол, внутрішньоклітинного перерозподілу іонів кальцію зі зниженням їх концентрації в цитозолі. Інгібування фосфодіестерази IV типу призводить до пригнічення функції опасистих клітин, еозинофілів, Т-лімфоцитів. У терапевтичних концентраціях теофілін блокує аденозинові бронхоконстрикторні рецептори A1, та меншою мірою – бронходилатативні рецептори A2. Теофілін знижує співвідношення A1/A2 та є ефективним антагоністом аденозинових рецепторів у концентраціях, що в 20-100 разів менші від тих, що необхідні для інгібування фосфодіестерази. Стимулююча дія на дихальний центр призводить до посилення вентиляції легень за рахунок підвищення скорочувальної здатності міжреберних м'язів та діафрагми. Теофілін, розширюючи легеневі судини, знижує тиск у малому колі кровообігу (знижує транзиторну гіпертензію в малому колі кровообігу під час нападу бронхіальної астми), покращує насосну функцію правого та лівого шлункочового серця. Теофілін підвищує синтез та секретію ендогенних катехоламінів, чинить діуретичну дію за рахунок підвищення ниркового кровообігу та клубочкової фільтрації. Чинить стимулюючу дію на ЦНС. **Фармакокінетика.** Теопек має пролонговану дію. При дворазовому застосуванні препарату терапевтична концентрація у крові підтримується впродовж доби. Терапевтична концентрація в сироватці крові становить 10-20 мкг/мл (55-110 мкмоль/л). Біодоступність теофіліну становить близько 90 %. Проникає крізь гістогематологічний бар'єр. Час досягнення максимальної концентрації у крові – 3-6 годин. T½ теофіліну у пацієнтів, які не палять, становить 6-12 годин, у пацієнтів, які палять – 4-5 годин. Метаболізується у печінці ізоферментами цитохрому P450 до 1,3-диметилсечової кислоти, 1-метилсечової кислоти, 3-метилксантину. Метаболіти виводяться переважно із сечею. Кліренс теофіліну знижується у літніх пацієнтів, пацієнтів із порушеннями функцій печінки, хворих на серцеву недостатність. У курців кліренс теофіліну підвищується.

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми, білого кольору, з плоскою поверхнею, зі скошеними краями і рискою. Допускаються вкраплення жовтуватого кольору.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. В недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у паці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Боршавський хіміко-фармацевтичний завод».

**Місцезнаходження.** Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

**Дата останнього перегляду.** 14.12.12.

**ТЕОПЭК**

(ТЕОФАЕС)



УТВЕРЖДЕНО  
Приказ Министерства  
здравоохранения Украины  
14.12.12 № 1048

**ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата**

Регистрационное удостоверение № UA/7387/01/01

**Состав:** действующее вещество: theophylline; 1 таблетка содержит теофиллина (в пересчете на 100 % сухое вещество) - 300 мг; вспомогательные вещества: композиционный полимерный носитель (интерполимерный комплекс полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля), кальция стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки пролонгированного действия.  
**Фармакотерапевтическая группа.** Средства для системного применения при обструктивных заболеваниях дыхательных путей. Ксантины. Теофиллин. Код АТС R03D A04.

**Клинические характеристики.**

**Показания.** Бронхиальная астма; хронические обструктивные заболевания легких (хронической обструктивный бронхит, эмфизема легких); легочная гипертензия; синдром центрального ночного апноэ.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к теофиллину, другим ксантинам (например к кофеину, пентоксифиллину, теобромину) и к любым другим компонентам препарата; эпилепсия; глаукома; острый инфаркт миокарда, выраженная артериальная гипертензия, острые нарушения сердечного ритма; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; гипертиреоз; тяжелые нарушения функции печени; применение детям одновременно с эфедрином; порфирия.

**Способ применения и дозы.** Теопэк принимают внутрь за 30-60 минут до еды или через 2 часа после еды, запивая достаточным количеством воды. Таблетку можно разделить пополам, но нельзя измельчать, разжевывать или растворять в воде. В некоторых случаях, для уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку желудка, препарат следует 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 в возрасте от 12 лет с массой тела более 45 кг составляет 300 мг (1 таблетка 1 раз в сутки). Через 3 дня приема препарата суточную дозу повышают до 450 мг (1½ таблетки), еще через 3 дня лечения, при необходимости, суточную дозу можно увеличить до 600 мг (по 1 таблетке 2 раза в сутки). Повышение доз возможно только при условии хорошей переносимости. Детям в возрасте от 6 до 12 лет с массой тела 20-45 кг суточная доза составляет 150 мг (½ таблетки 1 раз в сутки). Через 3 дня приема препарата суточную дозу повышают до 300 мг (по ½ таблетки 2 раза в сутки), еще через 3 дня лечения суточная доза может быть увеличена до 450-600 мг (по 1½ таблетке 1 раз в сутки или по 1 таблетке 2 раза в сутки). Пациентам с синдромом центрального ночного апноэ можно принимать разовую дозу Теопэка на ночь. Дальнейшее повышение доз рекомендуется проводить на основании определения концентрации теофиллина в сыворотке крови. Для курящих пациентов суточная доза может быть постепенно увеличена до 900-1050 мг (3-3½ таблетки).

**Побочные реакции.** Побочные реакции обычно наблюдаются при плазменных концентрациях теофиллина > 20 мкг/мл. **Пищеварительный тракт:** изжога, снижение аппетита/анорексия при длительном применении, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, обострение язвенной болезни, стимуляция секреции кислоты желудочного сока. **Сердечно-сосудистая система:** пальпитация, тахикардия, снижение артериального давления, аритмии. **Центральная нервная система:** головокружение, головная боль, раздражительность, беспокойство, возбуждение, нарушения сна, бессонница, тремор, спутанность сознания, бред, судороги. **Аллергические реакции:** анафилактические реакции, включая бронхоспазм. **Изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** кожная сыпь, экфолиативный дерматит, кожный зуд, крапивница. **Мочевыделительная система:** усиление диуреза, особенно у детей, задержка мочеиспускания у мужчин пожилого возраста. **Другие побочные реакции:** повышение температуры тела, слабость, рабдомиолиз, метаболический ацидоз.

**Лабораторные показатели:** во время лечения теофиллином возможны: гипокалиемия, гиперкальциемия, гипергликемия, гипериурикемия. Побочные эффекты уменьшаются при снижении дозы.

**Передозировка.** Передозировка наблюдается, если концентрация теофиллина в сыворотке крови превышает 110 мкмоль/л.

**Симптомы:** тяжелые симптомы могут развиваться через 12 часов после передозировки лекарственных форм с пролонгированным высвобождением. **Пищеварительный тракт:** тошнота, рвота (часто тяжелые формы), боли в эпигастрии, диарея, гематемезис, панкреатит. **Центральная нервная система:** бред, возбуждение, беспокойство, тремор, усиленные рефлексы конечностей и судороги, мышечная гипертензия. В очень тяжелых случаях может развиваться кома. **Сердечно-сосудистая система:** синусовая тахикардия, эктопический ритм, наджелудочковая и желудочковая тахикардия, артериальная гипертензия/гипотензия. **Метаболические нарушения:** метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперкальциемия, гипомагниемия, гипергликемия, рабдомиолиз. **Другие:** дыхательный алкалоз, гипервентиляция, острая почечная недостаточность, дегидратация, усиление проявлений других побочных реакций.

**Лечение.** Прекращение приема препарата, промывание желудка, внутрь – активированный уголь, осмотические слабительные средства; гемодиализ. Контроль уровня теофиллина в сыворотке крови до нормализации показателей, мониторинг ЭКГ и функции почек. При судорожном синдроме показано применение диазепам. Для пациентов, не страдающих бронхиальной астмой, при появлении выраженной тахикардии возможно применение неселективных бета-адреноблокаторов. В тяжелых случаях можно ускорить выведение теофиллина с помощью гемосорбции или гемодиализа. В случае гипокалиемии необходима срочная внутривенная инфузия раствора калия хлорида, мониторинг калия и магния в плазме крови. Следует избегать при желудочковых аритмиях применение таких антиаритмических препаратов, обладающих противосудорожным действием, как лидокаин, из-за риска обострения судорог. Для устранения рвоты следует применять антиеметики, такие как метоклопрамид или ондансетрон. При тахикардии с адекватным сердечным дебитом – лучше не применять лечение.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** Теофиллин проникает сквозь плаценту и в грудное молоко. Применение Теопэка в период беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. У беременных нужно чаще определять концентрацию теофиллина в сыворотке крови и соответствующим образом корректировать дозу. Надо избегать применения теофиллина в конце периода беременности, потому что он может подавлять сокращение матки, вызывать тахикардию у плода. При необходимости применения препарата женщинам, кормящим грудью, грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

**Дети.** Препарат не применяется детям до 6 лет с массой тела меньше 20 кг.

**Особенности применения.** Теопэк следует с осторожностью назначать только в случае крайней необходимости при нестабильной стенокардии, заболеваниях сердца, при которых может наблюдаться тахикардия; при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, нарушениях функций почек и печени, 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. Ограничения по применению теофиллина при гастроэзофагеальном рефлюксе связано с влиянием на гладкие мышцы кардиоэзофагеального сфинктера, что может ухудшить состояние пациента при гастроэзофагеальном рефлюксе, усиливая рефлюкс. Табакокурение и употребление алкоголя могут привести к повышению клиренса теофиллина и, соответственно, к уменьшению его терапевтического эффекта и необходимости применения более высоких доз. Во время лечения теофиллином необходимо осуществлять внимательное наблюдение и уменьшать дозу при лечении пациентов с сердечной недостаточностью, хроническим алкоголизмом, нарушениями функций печени (особенно при циррозе), со сниженной концентрацией кислорода в крови (гипоксемия), с повышенной температурой тела, большим пневмонией или с

вирусными инфекциями (особенно при гриппе) из-за возможного снижения клиренса теофиллина. Одновременно необходимо контролировать уровни теофиллина в плазме крови, которые превышают норму. Необходимо осуществление наблюдения при лечении теофиллином пациентов с сердечной аритмией, артериальной гипертензией, другими кардиоваскулярными заболеваниями, острыми фебрильными состояниями. Пациентам с судорожными состояниями в анамнезе следует избегать применения теофиллина и применять альтернативное лечение. Повышенного внимания требует применение препарата пациентам, страдающим бессонницей, а также мужчинам пожилого возраста с предшествующим увеличением предстательной железы в анамнезе из-за риска задержки мочи. В случае необходимости применения аминафиллина (теофиллин-этилендиамин), пациентам, которые уже применяли Теопэк, необходимо снова мониторировать уровни теофиллина в плазме. Ввиду невозможности гарантировать биоэквивалентность между отдельными препаратами, содержащими теофиллин с пролонгированным высвобождением, переход от терапии препаратом Теопэк таблетки к пролонгированным высвобождением к другому препарату группы ксантинов с пролонгированным высвобождением необходимо осуществлять с помощью повторного титрования дозы и после клинической оценки. Теофиллин может изменять некоторые лабораторные показатели: увеличивать количество жирных кислот и уровень катехоламинов в моче.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.** Некоторые побочные эффекты (например, головокружение) могут влиять на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами. Пациентов необходимо проинформировать, что бы они не садиться за руль и не работали с опасными механизмами, пока не выяснится, что они нормально реагируют на лечение.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** **Препараты, которые повышают клиренс теофиллина:** аминопропиолетид, противосудорожные средства (например, фенитоин, карбамазепин, примидон), изопротеренол, магния гидроксид, морацизин, рифамицин, ритонавир, сульфаниламиды, барбитураты (особенно фенобарбитал и пентобарбитал). У пациентов, которые одновременно с теофиллином принимают один или несколько из указанных выше препаратов, нужно контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке крови и увеличить дозу, если это необходимо. **Препараты, которые снижают клиренс теофиллина:** аллопуринол, ацикловир, карбимазол, фенилбутазон, имипенем, блокаторы кальциевых каналов, шиметидин, флуконазол, фуросемид, пентоксифиллин, дисульфид, интерферон, нитазидин, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), амиодарон, парацетамол, пробенецид, ранитидин, такрин, пропранолол, оксепентифиллин, изониазид, линкомицин, метотрексат, зафирлукаст, мексикетин, фторхинолоны (офлоксацин, норфлоксацин, при применении ципрофлоксацина необходимо уменьшить дозу минимум на 60 %, энроксацин – на 30 %), макролиды (кларитромицин, эритромицин), тиклопидин, тиабендазол, виллоксацин гидрохлорид, пероральные контрацептивы, вакцина против гриппа, а также препараты растительного происхождения, которые содержат зверобой (*Hypericum perforatum*). Для пациентов, которые параллельно с теофиллином принимают один или несколько из указанных выше препаратов, следует контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке крови и уменьшить дозу, если это необходимо. С особой осторожностью следует применять комбинации теофиллина и бензодиазепина, галотана и ломустина. Наркоз галотаном может вызвать серьезные нарушения сердечного ритма у пациентов, принимающих теофиллин. Следует избегать одновременного применения препарата Теопэк и большого количества еды и напитков, содержащих метилксантины (кофе, чай, какао, шоколад, кока-кола и подобные тонизирующие напитки), лекарственных препаратов, содержащих производные ксантина (кофеин, теобромин, пентоксифиллин),  $\alpha$  и  $\beta$ -адренергические агонисты (селективные и неселективные) и глюкоагон, учитывая потенцирование эффектов теофиллина. Совместное применение теофиллина с  $\beta$ -адреноблокаторами может антагонизировать его бронходилатирующее действие; с кетамин, хинолонами – снижает судорожный порог; с аденозином, карбонатом и антагонистами  $\beta$ -рецепторов – снижается эффективность последних; с доксапрамом – может вызвать стимуляцию центральной нервной системы. Теофиллин может усиливать эффект диуретиков и резерпина; снижать эффективность аденозина, лития карбоната и антагонистов  $\beta$ -рецепторов. Существуют противоречивые доказательства потенцирования эффектов теофиллина при гриппозных состояниях. Ксантины могут потенцировать гипокалиемию, обусловленную терапией  $\beta_2$ -агонистами, стероидами, диуретиками и гипоксией. Это касается госпитализированных пациентов с тяжелой астмой и вызывает необходимость контролировать уровень калия в сыворотке крови.

**Фармакологические свойства. Фармакодинамика.** Механизм действия теофиллина заключается в неселективном ингибировании фосфодиэстеразы. Ингибирование фосфодиэстеразы III типа приводит к увеличению концентрации цАМФ в миофибриллах крупных, средних бронхов и бронхиол, внутриклеточному перераспределению ионов кальция со снижением их концентрации в цитозоле. Ингибирование фосфодиэстеразы IV типа приводит к подавлению функции тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов. В терапевтических концентрациях теофиллин блокирует аденозиновые бронхоконстрикторные рецепторы A1 и в меньшей степени – бронходилататорные рецепторы A2. Теофиллин снижает соотношение A1/A2 и является эффективным антагонистом аденозиновых рецепторов в концентрациях в 20-100 раз более низких, чем требуется для ингибирования фосфодиэстеразы. Стимулирующее действие на дыхательный центр приводит к усилению вентиляции легких за счет усиления сократительной способности межреберных мышц и диафрагмы. Теофиллин, расширяя легочные сосуды, снижает давление в малом круге кровообращения (уменьшает транзитную гипертензию в малом круге кровообращения во время приступа бронхиальной астмы), улучшает насосную функцию правого и левого желудочков сердца. Теофиллин повышает синтез и секрецию эндогенных катехоламинов, оказывает диуретическое действие за счет повышения почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Оказывает стимулирующее действие на ЦНС. **Фармакокинетика.** Теопэк обладает пролонгированным действием. При двукратном применении препарата терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение суток. Терапевтическая концентрация в сыворотке крови составляет 10-20 мкг/мл (55-110 мкмоль/л). Биодоступность теофиллина составляет около 90 %. Проникает через гистогематологический барьер. Время достижения максимальной концентрации в крови – 3-6 часов. Т½ теофиллина у некурящих пациентов составляет 6-12 часов, у курящих пациентов – 4-5 часов. Метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450 до 1,3-диметилглуконической кислоты, 1-метилглуконической кислоты, 3-метилксантина. Метаболиты выводятся преимущественно с мочой. Клиренс теофиллина снижается у пожилых пациентов, пациентов с нарушением функций печени, больных сердечной недостаточностью. У курящих клиренс теофиллина повышается.

**Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** таблетки круглой формы, белого цвета, с плоской поверхностью, со скошенными краями и риской. Допускаются вкрапления желтоватого цвета.

**Срок годности.** 5 лет.

**Условия хранения.** В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. В недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Боршаговский химико-фармацевтический завод».

**Местонахождение.** Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

**Дата последнего пересмотра.** 14.12.12.