

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
27.07.2015 № 468
Реєстраційне посвідчення
№ UA/3793/01/01
№ UA/3793/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
Л.О.В.Ш. № *1194*

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НЕОФІЛІН
(NEOPHYLLINE)

Склад:

діюча речовина: theophylline;

1 таблетка містить теофіліну моногідрату у перерахуванні на теофілін – 100 мг або 300 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, амонійно-метакрилатного сополімеру дисперсія, метакрилатного сополімеру дисперсія, магнію стеарат, тальк.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 100 мг – білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою;

таблетки 300 мг – білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою і рискою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Теофілін – бронхолітичний засіб групи метилксантинів. Механізм дії зумовлений переважно блокуванням аденозинових рецепторів, пригніченням фосфодіестераз, підвищенням вмісту внутрішньоклітинного цАМФ, зниженням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, унаслідок чого розслаблюється гладенька мускулатура бронхів, шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, матки, коронарних, церебральних і легеневих судин, зменшується периферичний судинний опір; підвищується тонус дихальної мускулатури (міжреберних м'язів та діафрагми), знижується опір легеневих судин і поліпшується оксигенація крові, активується дихальний центр довгастого мозку, підвищується його чутливість до вуглекислого газу, поліпшується альвеолярна вентиляція, що призводить до зниження тяжкості та частоти епізодів апное; усуває ангіоспазм, підвищує колатеральний кровотік та насичення крові киснем, зменшує перифокальний і загальний набряк мозку, знижує лікворний і, відповідно, внутрішньочерепний тиск; поліпшує реологічні властивості крові, зменшує тромбоутворення, гальмує агрегацію тромбоцитів (пригнічуючи фактор активації тромбоцитів і простагландин F_{2α}), нормалізує мікроциркуляцію; виявляє протиалергічний ефект, пригнічуючи дегрануляцію опасистих клітин і знижуючи рівень медіаторів алергії (серотоніну, гістаміну, лейкотрієнів); посилює нирковий кровотік, проявляє діуретичну дію, зумовлену зниженням каналцевої реабсорбції, збільшує виведення води, іонів хлору, натрію.



Фармакокінетика.

При прийомі внутрішньо теофілін повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті, біодоступність становить приблизно 90 %. При прийомі теофіліну у вигляді таблеток пролонгованої дії максимальна концентрація досягається через 6 годин. Зв'язування з білками плазми крові становить: у здорових дорослих – приблизно 60 %, у хворих на цироз печінки – 35 %. Проникає крізь гістогематичні бар'єри, розподіляючись у тканинах. Приблизно 90 % теофіліну метаболізується у печінці з участю кількох ізоферментів цитохрому Р450 до неактивних метаболітів – 1,3-диметилсечової кислоти, 1-метилсечової кислоти та 3-метилксантину. Екскретується в основному нирками у вигляді метаболітів; у незмінному стані виводиться у дорослих до 13 %, у дітей – до 50 % препарату. Частково проникає у грудне молоко. Період напіввиведення теофіліну залежить від віку та наявності супутніх захворювань і становить: у дорослих пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, – 6-12 годин; у дітей віком від 6 місяців – 3-4 години; в осіб, які палять – 4-5 годин; в осіб літнього віку і при серцевій недостатності, порушенні функції печінки, набряку легенів, хронічних обструктивних хворобах легенів і бронхіті – понад 24 години, що потребує відповідної корекції інтервалу між введеннями препарату.

Терапевтичні концентрації теофіліну в крові становлять: для досягнення бронхолітичного ефекту – 10-20 мкг/мл, для збуджуючого ефекту на дихальний центр – 5-10 мкг/мл. Токсичні концентрації – понад 20 мкг/мл.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Бронхіальна астма.
- Хронічні обструктивні захворювання легень (хронічний обструктивний бронхіт, емфізема легень).
- Легенева гіпертензія.
- Синдром центрального нічного апное.

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину (кофеїн, пентоксифілін, теобромін), гостра серцева недостатність, стенокардія, гострий інфаркт міокарда, пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, тяжка артеріальна гіпер- та гіпотензія, розповсюджений атеросклероз судин, набряк легенів, геморагічний інсульт, крововилив у сітківку ока, кровотеча в анамнезі, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки (у стадії загострення), гастроєзофагеальний рефлюкс, епілепсія, підвищена судомна готовність, неконтрольований гіпотиреоз, гіпертиреоз, тиреотоксикоз, порушення функцій печінки та/або нирок, порфірія, сепсис, застосування дітям одночасно з ефедрином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що підвищують кліренс теофіліну: аміноглютетимід, протиепілептичні засоби (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, примідон), магнію гідроксид, морацизин, рифампіцин, ритонавір, сульфінпіразон, барбітурати (особливо фенобарбітал і пентобарбітал). Ефект теофіліну може бути меншим також у курців. У пацієнтів, які одночасно з теофіліном приймають один або кілька із зазначених вище препаратів, потрібно контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові і коригувати дозу, якщо це необхідно.

Препарати, що знижують кліренс теофіліну: алопуринол, ацикловір, карбімазол, фенілбутазон, флувоксамін, іміпенем, ізопреналін, циметидин, флуконазол, фуросемід, пентоксифілін, дисульфірам, інтерферон, нізатидин, антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем), аміодарон, парацетамол, пробенецид, ранітидин, такрин, пропafenон, пропанолол, окспентифілін, ізоніазид, лінкоміцин, метотрексат, зафірлукаст, мексилетин, фторхінолони (офлоксацин, норфлоксацин, при застосуванні ципрофлоксацину необхідно зменшити дозу мінімум на 60 %, еноксацину – на 30 %), макроліди (кларитроміцин, еритроміцин),

тиклопідин, тіабендазол, вілоксазину гідрохлорид, пероральні контрацептиви, вакцина проти грипу. 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.

Слід уникати одночасного застосування теофіліну із препаратами рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Сумісне застосування теофіліну та фенітоїну може спричинити зниження рівня останнього. Ефедрин посилює дію теофіліну.

Слід уникати комбінації теофіліну і флувоксаміну. У разі неможливості уникнути цієї комбінації пацієнтам необхідно приймати половину дози теофіліну та уважно контролювати плазмові концентрації останнього.

З особливою обережністю слід застосовувати комбінації теофіліну і бензодіазепіну, галотану і ломустину. Наркоз галотаном може спричинити серйозні порушення серцевого ритму у пацієнтів, які приймають теофілін.

Слід уникати одночасного застосування теофіліну 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), α і β -адренергічні агоністи (селективні і неселективні), 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, літію карбонатом і антагоністами β -рецепторів – знижується ефективність останніх; з доксапрамом – може спричинити стимуляцію центральної нервової системи.

Теофілін може посилювати ефект діуретиків та резерпіну.

Потрібно уникати паралельного застосування теофіліну та антагоністів β -рецепторів, оскільки теофілін може втратити свою ефективність.

Існують суперечливі докази потенціювання ефектів теофіліну при грипозних станах.

Ксантини можуть потенціювати гіпокаліємію, зумовлену терапією агоністами β -адренорецепторів, стероїдами, діуретиками і гіпоксією. Це стосується госпіталізованих пацієнтів з тяжкою астмою та виникає необхідність контролювати рівні калію в сироватці крові.

Особливості застосування.

Теофілін 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 гастроезофагеальному рефлюксі пов'язане з впливом на гладенькі м'язи кардіоезофагеального сфінктера, що може погіршити стан пацієнта при гастроезофагеальному 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 теофілін, необхідно знову моніторити рівні теофіліну у плазмі крові.

Зважаючи на неможливість гарантувати біоеквівалентність між окремими препаратами, що містять теофілін з пролонгованим вивільненням, перехід від терапії препаратом Неофілін, 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.

В разі розвитку побічних реакцій необхідно контролювати рівень теофіліну в крові.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Теофілін проникає крізь плаценту і у грудне молоко. Застосування препарату 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 грудне годування рекомендується припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Враховуючи, що в чутливих хворих при застосуванні препарату можуть виникнути побічні реакції (запаморочення), на час прийому препарату слід утриматися від керування транспортними засобами та виконання інших робіт, що потребують концентрації уваги.

Спосіб застосування та дози.

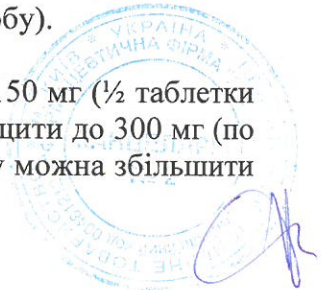
Препарат приймати внутрішньо за 30-60 хвилин до їди або через 2 години після їди, запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетку 300 мг можна розділити навпіл (таблетки по 100 мг – не ділити), але не можна подрібнювати, розжовувати або розчиняти у воді. У деяких випадках, для зменшення подразнювального 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 по 300 мг 1 раз на добу або 3 таблетки по 100 мг 1 раз на добу). Через 3 дні прийому препарату добову дозу підвищити до 450 мг (1½ таблетки по 300 мг), ще через 3 дні лікування, при необхідності, добову дозу можна підвищити до 600 мг (по 1 таблетці по 300 мг 2 рази на добу або 3 таблетки по 100 мг 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 по 300 мг 1 раз на добу). Через 3 дні прийому препарату добову дозу підвищити до 300 мг (по ½ таблетки по 300 мг 2 рази на добу), ще через 3 дні лікування добову дозу можна збільшити



до 450-600 мг (по 1½ таблетки по 300 мг 1 раз на добу або по 1 таблетці по 300 мг 2 рази на добу або по 3 таблетки по 100 мг 2 рази на добу).

Пацієнтам із синдромом центрального нічного апное можна приймати разову дозу препарату 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 таблетки по 300 мг).

Діти.

Препарат не застосовувати дітям віком до 6 років з масою тіла менше 20 кг.

Передозування.

Передозування спостерігається, якщо концентрація теофіліну в сироватці крові перевищує 20 мг/мл (110 мкмоль/л).

Симптоми: тяжкі симптоми можуть розвинутиися 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, занепокоєння, деменція, токсичний психоз, тремор, посилені рефлексі кінцівок і судоми, м'язова гіпертонія. У дуже тяжких випадках може розвинутиися кома.

Серцево-судинна система: синусова тахікардія, ектопічний ритм, надшлуночкова і шлуночкова тахікардія, артеріальна гіпертензія/гіпотензія.

Метаболічні порушення: метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, гіпофосфатемія, гіперкальціємія, гіпомагніємія, 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 показане 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 у плазмі крові. Слід уникати при шлуночкових аритміях застосування таких антиаритмічних препаратів, що мають протисудомну дію, як лідокаїн, через ризик загострення судом. Для усунення блювання слід застосовувати антиеметики, такі як метоклопрамід або ондансетрон.

При тахікардії з адекватним серцевим дебітом краще не застосовувати лікування.

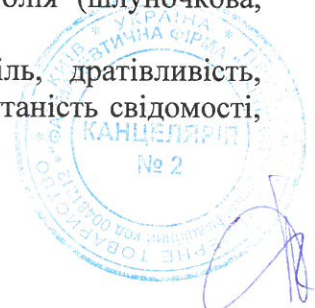
Побічні реакції.

Побічні реакції зазвичай спостерігаються при плазмових концентраціях теофіліну > 20 мкг/мл.

З боку шлунково-кишкового тракту: печія, зниження апетиту/анорексія при тривалому застосуванні, нудота, блювання, біль у животі, діарея, гастроєзофагеальний рефлюкс, загострення виразкової хвороби, стимуляція секреції кислоти шлункового соку.

З боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, зниження артеріального тиску, аритмії, кардіалгія, збільшення частоти нападів стенокардії, екстрасистолія (шлуночкова, надшлуночкова), серцева недостатність.

З боку центральної нервової системи: запаморочення, головний біль, дратівливість, тривожність, неспокій, збудження, порушення сну, безсоння, тремор, сплутаність свідомості, марення, судоми.



З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, бронхоспазм.

З боку шкіри та підшкірних тканин: шкірні висипання, ексfolіативний дерматит, свербіж шкіри, кропив'янка.

З боку сечовидільної системи: посилення діурезу, особливо у дітей, затримка сечовипускання у чоловіків літнього віку.

Загальні розлади: підвищення температури тіла, слабкість, рабдоміоліз, метаболічний ацидоз, відчуття жару та гіперемія обличчя, підвищена пітливість, слабкість, задишка.

Лабораторні показники: під час лікування теофіліном можливі: гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіперурикемія, порушення кислотно-лужної рівноваги крові.

Побічні ефекти зменшуються при зниженні дози препарату.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Дата останнього перегляду.

