

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Euphyllin long, 300 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 300 mg teofiliny (*Theophyllum*).

Substancje pomocnicze:

Jedna kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 20,2 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 0,001 jednostki chlebowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda.

Kapsułki koloru białego, nieprzezroczyste z nadrukiem Eu 300.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie i leczenie zaburzeń oddechowych spowodowanych zwężeniem dróg oddechowych (skurcz oskrzeli) w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

#### Uwaga

Produkty teofiliny o zmodyfikowanym uwalnianiu, takie jak Euphyllin long, nie są przeznaczone do leczenia doraźnego stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy oskrzelowej) lub nagłego skurczu oskrzeli (napady duszności spowodowane zwężeniem oskrzeli).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Ogólne zalecenia:

Dawkowanie produktu Euphyllin long 300 mg należy dobierać indywidualnie. Jeśli to możliwe, dawkę należy ustalać po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu (zakres terapeutyczny: 8-20 mg/l). Stężenie teofiliny w surowicy należy również kontrolować w przypadkach zmniejszonej skuteczności lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Jeśli pacjent stosował wcześniej teofilinę lub jej związki należy to uwzględnić ustalając dawkę początkową i odpowiednio ją zmniejszyć. Dawkę należy ustalić na podstawie beztłuszczowej masy ciała, ponieważ teofilina nie przenika do tkanki tłuszczowej.

Dobowa dawka podtrzymująca dla dorosłych wynosi około 11-13 mg teofiliny na kg masy ciała.

Z powodu szybszej eliminacji teofiliny, osoby palące wymagają większych dawek teofiliny na kilogram masy ciała niż dorośli niepalący. Natomiast u osób w podeszłym wieku (powyżej 60 lat) wydalanie teofiliny jest przedłużone. U pacjentów, którzy przerwali palenie, należy zachować ostrożność podczas ustalania dawkowania, ponieważ stężenie teofiliny we krwi jest u nich zwiększone.

Wydalanie teofiliny bardzo często przebiega wolniej u pacjentów z niewydolnością serca, ciężkim niedotlenieniem, zaburzeniami czynności wątroby, zapaleniem płuc lub infekcjami wirusowymi (zwłaszcza grypą), u osób w podeszłym wieku oraz w czasie równoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5). W ciężkich zaburzeniach czynności nerek metabolity teofiliny mogą ulegać kumulacji. W takich przypadkach należy stosować mniejsze dawki i zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawkowania.

Donoszono również o spowolnionym wydalaniu teofiliny po szczepieniach przeciw gruźlicy i grypie. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki.

Jeśli to możliwe, leczenie teofiliną należy rozpoczynać wieczorem, krótko przed położeniem się spać, a dawkę należy zwiększać powoli w ciągu 2-3 dni.

#### Zalecane dawkowanie:

W zależności od wieku zaleca się następujące dawki podtrzymujące:

<i>Wiek (lata)</i>	<i>Masa ciała (kg)</i>	<i>Dawka dobową (mg teofiliny/kg masy ciała)</i>
<b>Młodzież</b> 12-16	40-60	18
<b>Dorośli</b>	50-70	11-13

Jeśli produkt teofiliny o niezmodyfikowanym uwalnianiu ma być zastąpiony produktem o zmodyfikowanym uwalnianiu, może być konieczne zmniejszenie dawki dobowej.

Jeśli wystąpią objawy przedawkowania, w zależności od nasilenia tych objawów, należy pominąć następną dawkę lub zmniejszyć ją o 50%. Jeśli to możliwe, wszelkie konieczne zmiany dawki powinny być dokonywane po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu.

Zwykle stosowana dawka produktu Euphyllin long 300 mg wynosi 1-2 kapsułki raz lub dwa razy na dobę, nie więcej niż 900 mg na dobę. Dawka zależy od wieku, masy ciała pacjenta i wartości klirensu.

Pacjentom z dusznościami występującymi w nocy zaleca się przyjmowanie dawki dobowej (maksymalnie 2 kapsułki) produktu Euphyllin long o mocy 300 mg w dawce pojedynczej wieczorem.

#### **Sposób podawania i czas trwania leczenia**

- Kapsułki Euphyllin long należy połykać w całości, popijając dużą ilością płynu.
- Pacjenci mający trudności z połykaniem kapsułek mogą je otworzyć i połknąć całą zawartość, popijając dużą ilością płynu.
- Dawka dobową jest zwykle przyjmowana jako dawka pojedyncza wieczorem lub jest podzielona na dwie dawki, przy czym tę dodatkową dawkę przyjmuje się rano ze śniadaniem.
- Czas trwania leczenia zależy od rodzaju, nasilenia oraz przebiegu choroby i jest określony przez lekarza.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Produktu Euphyllin long nie należy stosować w przypadkach:

- stwierdzonej nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- świeżego zawału mięśnia sercowego,
- ostrych zaburzeń rytmu serca z szybką czynnością serca.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Euphyllin long należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie wskazane, w przypadku:

- niestabilnej dławicy piersiowej,

- ryzyka tachyarytmii,
- ciężkiego nadciśnienia tętniczego,
- kardiomiopatii przerostowej ze zwężeniem drogi odpływu,
- nadczynności tarczycy,
- padaczki,
- wrzodu żołądka i (lub) dwunastnicy,
- porfirii.

Euphyllin long należy również stosować ostrożnie u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (dostosowanie dawki, patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu Euphyllin long u osób w podeszłym wieku, pacjentów z wieloma chorobami, u pacjentów ciężko chorych i (lub) pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej jest związane ze zwiększonym ryzykiem działania toksycznego. U tych pacjentów należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu (patrz również punkt 4.2).

Euphyllin long zawiera laktozę jednowodną, dlatego nie należy stosować tego produktu u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Informacja dla osób chorych na cukrzycę:

- 1 kapsułka produktu Euphyllin long 300 mg zawiera 20,2 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 0,001 jednostki chlebowej.

Ze względu na dużą zawartość substancji czynnej, produktu Euphyllin long 300 mg nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Teofilina działa synergistycznie z innymi lekami zawierającymi ksantyny, z  $\beta$ -sympatykomimetykami, kofeiną i podobnymi substancjami.

Metabolizm teofiliny może być przyspieszony i (lub) biodostępność teofiliny oraz jej skuteczność mogą być zmniejszone u osób palących lub w przypadkach jednoczesnego przyjmowania barbituranów (np. fenobarbitalu, pentobarbitalu i prymidonu), karbamazepiny, fenytoiny i fosfenytoiny, ryfampicyny i ryfapentyny, sulfonpirazonu oraz leków zawierających hiperycynę (produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego). Dlatego też w niektórych przypadkach może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny.

Metabolizm teofiliny może być spowolniony i (lub) stężenie teofiliny w osoczu może być zwiększone, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przedawkowania i działań niepożądanych, podczas jednoczesnego stosowania teofiliny z następującymi lekami:

doustne środki antykoncepcyjne, antybiotyki makrolidowe (zwłaszcza erytromycyna i troleandomycyna), chinolony (inhibitory gyrazy, zwłaszcza cyprofloksacyna, enoksacyna i pefloksacyna; patrz niżej), imipenem (zwłaszcza działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak drgawki), izoniazyd, tiabendazol, leki blokujące kanał wapniowy (np. werapamil lub diltiazem), propranolol, meksyletyna, propafenon, tyklopidyna, cymetydyna, ranitydyna, allopurinol, febuksostat, fluwoksamina,  $\alpha$ -interferon, peginterferon  $\alpha$ -2, zafirlukast, szczepionki przeciw grypie, etyntydyna, idrocyklamid i zileuton.

W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki teofiliny.

Dawkę teofiliny należy zmniejszyć do nie więcej niż 60% zalecanej dawki w przypadku jednoczesnego podawania z cyprofloksacyną i do nie więcej niż 30% zalecanej dawki w przypadku podawania z enoksacyną. Inne chinolony (np. pefloksacyna lub kwas pipemidowy) mogą również nasilić działanie produktów zawierających teofilinę. W związku z tym w czasie jednoczesnego leczenia chinolonami bezwzględnie zaleca się częste kontrolowanie stężenia teofiliny.

Działanie węgłanu litu i  $\beta$ -adrenolityków może być osłabione w przypadku równoczesnego przyjmowania teofiliny.

Działanie następujących leków oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być nasilone w przypadku równoczesnego przyjmowania z teofiliną:

- Leki moczopędne, np. furosemid. Działania teofiliny i furosemidu zmniejszające stężenie potasu w surowicy mogą się sumować.
- Podanie halotanu pacjentom przyjmującym teofilinę może prowadzić do ciężkich zaburzeń rytmu serca.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Teofilina przenika do mleka matki i może osiągnąć stężenie terapeutyczne w surowicy noworodka. Z tego względu kobietom karmiącym piersią należy podawać możliwie najmniejszą dawkę leczniczą teofiliny, a karmienie piersią, jeśli to możliwe, powinno odbywać się bezpośrednio przed przyjęciem dawki leku.

Dziecko karmione piersią przez kobietę przyjmującą teofilinę należy uważnie obserwować w celu wykrycia możliwych objawów wywołanych działaniem teofiliny. W razie konieczności zastosowania większych dawek leczniczych, należy przerwać karmienie piersią (patrz również punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Teofilina, nawet gdy jest przyjmowana zgodnie z zaleceniami, może wpływać na szybkość reakcji, upośledzając zdolność prowadzenia pojazdów, 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

W czasie leczenia produktami zawierającymi teofilinę mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Częstość występowania	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do <1/100)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<b>Narząd, układ</b>			
Zaburzenia serca	Szybkie lub nieregularne bicie serca, kołatanie serca, obniżenie ciśnienia krwi		

Zaburzenia żołądka i jelit	Dolegliwości ze strony układu pokarmowego, nudności, wymioty, biegunka, zmniejszenie napięcia mięśniowego dolnego zwieracza przełyku może nasilać istniejący, nocny refluks żołądkowo-przełykowy		
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, hiperglikemia, hiperurykemia, zmiany stężenia elektrolitów w surowicy		
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, pobudzenie, drżenie kończyn, niepokój, bezsenność		Drgawki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększone wydalanie moczu, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy		

Działania niepożądane mogą być bardziej nasilone u osób z nadwrażliwości na teofilinę lub w przypadku przedawkowania (stężenie teofiliny w osoczu większe niż 20 mg/l).

W szczególności, gdy stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 25 mg/l mogą wystąpić objawy działania toksycznego, takie jak drgawki, nagły spadek ciśnienia krwi, komorowe zaburzenia rytmu i ciężkie objawy ze strony układu pokarmowego (np. krwawienia z przewodu pokarmowego).

#### 4.9 Przedawkowanie

##### *Objawy przedawkowania:*

Jeśli stężenie teofiliny w osoczu utrzymuje się w zakresie terapeutycznym do 20 mg/l, działania niepożądane, takie jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, bóle żołądka, wymioty, biegunka), pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (niepokój, ból głowy, bezsenność, zawroty głowy) i zaburzenia czynności serca (zaburzenia rytmu serca) są na ogół łagodne do umiarkowanych, w zależności od indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Jeśli stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 20 mg/l obserwuje się na ogół takie same objawy, jak wymienione wyżej, ale są one bardziej nasilone.

Jeśli stężenie jest większe niż 25 mg/l mogą wystąpić ciężkie dolegliwości ze strony ośrodkowego układu nerwowego i serca: drgawki, ciężkie zaburzenia rytmu serca, niewydolność krążenia. Takie reakcje nie muszą być konieczne poprzedzone wystąpieniem łagodniejszych działań niepożądanych.

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

##### **Postępowanie w przypadku przedawkowania:**

##### W przypadku łagodnych objawów przedawkowania:

Należy przerwać podawanie produktu i oznaczyć stężenie teofiliny w osoczu. Jeśli leczenie jest wznawiane, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Powolne uwalnianie teofiliny z produktu Euphyllin long oznacza, że należy uwzględnić możliwość przedłużonego czasu trwania objawów zatrucia i dalszego zwiększenia stężenia teofiliny w osoczu. Podane poniżej sposoby postępowania w przypadku przedawkowania zasługują na szczególną uwagę u osób leczonych produktami o powolnym uwalnianiu substancji czynnej.

W przypadku reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. niepokój i drgawki):  
Należy podawać dożylnie diazepam 0,1-0,3 mg/kg masy ciała, maksymalnie 15 mg.

Jeśli objawy przedawkowania potencjalnie zagrażają życiu należy:

- monitorować czynności życiowe,
- utrzymywać drożność dróg oddechowych (intubacja),
- podawać tlen,
- w razie konieczności, podawać dożylnie płyny zwiększające objętość osocza,
- kontrolować i w razie konieczności uzupełniać niedobory płynów i elektrolitów,
- zastosować hemoperfuzję (patrz poniżej).

W przypadku zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca:

- u pacjentów, którzy nie chorują na astmę należy dożylnie podać propranolol (1 mg u dorosłych, 0,02 mg/kg masy ciała u dzieci); dawkę można powtarzać co 5-10 minut aż do przywrócenia prawidłowego rytmu serca, do dawki maksymalnej 0,1 mg/kg mc.

### **Ostrzeżenie:**

U pacjentów chorych na astmę oskrzelową propranolol może wywołać silny skurcz oskrzeli, dlatego u tych pacjentów zamiast propranololu należy podawać werapamil.

W bardzo ciężkich przypadkach zatrucia, gdy opisane powyżej postępowanie jest nieskuteczne oraz u pacjentów, u których stężenie teofiliny w osoczu jest bardzo duże, szybkie i całkowite odtrucie można osiągnąć przez zastosowanie hemoperfuzji lub hemodializy. W większości przypadków nie jest to konieczne, ponieważ teofilina jest metabolizowana dostatecznie szybko.

Dalsze postępowanie w leczeniu zatrucia teofiliną zależy od ciężkości i przebiegu klinicznego oraz od objawów, jakie występują u pacjenta.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, ksantyny, teofilina. Kod ATC: R03D A04

Teofilina należy do grupy metyloksantyn (pochodnych puryny). Jej szeroki zakres działania obejmuje:

#### **Działanie na układ oddechowy:**

- działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń płucnych,
- poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego,
- hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i innych komórek biorących udział w reakcji zapalnej,
- zmniejszenie nasilenia sprowokowanego skurczu oskrzeli,
- zmniejszenie nasilenia natychmiastowych i późnych reakcji astmatycznych,
- zwiększenie kurczliwości przepony.

#### **Działanie na inne układy:**

- zmniejszenie nasilenia duszności,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych,
- działanie rozkurczające mięśnie gładkie (np. pęcherzyka żółciowego, przewodu pokarmowego),
- hamowanie kurczliwości macicy,
- dodatnie inotropowe i chronotropowe działanie na serce,

- pobudzenie mięśni szkieletowych,
- zwiększenie wydalania moczu,
- pobudzenie czynności wewnątrzwydzielniczej i zewnątrzwydzielniczej (np. zwiększone wydzielanie kwasu solnego w żołądku, zwiększone wydzielanie amin katecholowych przez nadnercza).

Mechanizm działania teofiliny nie jest dotąd w pełni poznany.

Hamowanie fosfodiesterazy powodujące zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP może odgrywać rolę tylko w przypadku, gdy stężenia teofiliny są w górnej granicy zakresu terapeutycznego. Do innych proponowanych mechanizmów działania zalicza się: blokowanie receptorów adenozynowych, antagonizm w stosunku do prostaglandyn i zmianę rozmieszczenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Te działania są jednak obserwowane tylko po podaniu dużych dawek teofiliny.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym teofilina jest wchłaniana całkowicie.

Rozszerzające oskrzela działanie teofiliny zależy od jej stężenia w osoczu. Optymalne działanie terapeutyczne z możliwym do przyjęcia małym ryzykiem działań niepożądanych osiąga się przy stężeniu w osoczu wynoszącym 8-20 mg/l.

Teofilina w stężeniach terapeutycznych wiąże się w około 60% z białkami osocza (w około 40% u noworodków oraz u dorosłych z marskością wątroby). Z krwioobiegu substancja czynna przenika do wszystkich kompartmentów, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej.

Teofilina jest metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki. U dorosłych około 7-13% dawki jest wydalane w niezmienionej postaci z moczem.

Głównymi metabolitami teofiliny są kwas 1,3-dimetylomocowy (około 40%), 3-metyloksantyna (około 36%) i kwas 1-metylomocowy (około 17%). Spośród nich, tylko 3-metyloksantyna jest farmakologicznie czynna, ale w stopniu mniejszym niż teofilina.

Szybkość metabolizowania teofiliny w wątrobie zależy od właściwości osobniczych, co powoduje znaczne zróżnicowanie wartości klirensu, stężenia w surowicy i okresu półtrwania.

Najważniejsze czynniki wpływające na klirens teofiliny to:

- wiek,
- masa ciała,
- odżywianie,
- palenie tytoniu (teofilina jest metabolizowana znacznie szybciej u palaczy),
- stosowanie określonych leków (patrz punkt 4.5),
- choroby i (lub) zaburzenia czynności serca, płuc lub wątroby,
- infekcje wirusowe.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może dochodzić do kumulacji metabolitów teofiliny, z których niektóre są farmakologicznie czynne.

Ponadto klirens teofiliny zmniejsza się w przypadku zwiększonej aktywności fizycznej i w ciężkiej niedoczynności tarczycy, natomiast zwiększa się w ciężkich postaciach łuszczycy.

Szybkość eliminacji początkowo zależy od stężenia teofiliny, ale gdy stężenie w surowicy osiąga górną granicę zakresu terapeutycznego klirens jest zależny od efektu wysycenia, tak więc nawet niewielkie zwiększenie dawki może spowodować nieproporcjonalne zwiększenie stężenia teofiliny.

Okres półtrwania teofiliny w osoczu również jest znacznie zróżnicowany i wynosi:

- 7-9 godz. u niepalących dorosłych z astmą bez jakichkolwiek innych współistniejących chorób,
- 4-5 godz. u palaczy,

- 3-5 godz. u dzieci,
- i ponad 24 godz. u wcześniaków i pacjentów z chorobami płuc, niewydolnością serca lub chorobą wątroby.

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

Teofilina przenika przez barierę łożyskową i do mleka matki.

Badania wykazały, że stosunek stężeń mleko/osocze wynosi 0,6-0,89, co w zależności od szybkości klirensu u niemowlęcia i stężenia w osoczu matki, może być wystarczające do kumulowania się teofiliny u karmionych piersią niemowląt.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### *Toksyczność ostra*

Patrz punkt 4.9.

#### *Toksyczność przewlekła*

Badania toksyczności przewlekłej przeprowadzone na psach i szczurach nie dostarczyły żadnych danych o działaniu toksycznym związanym z teofiliną.

#### *Działanie mutagenne i potencjalne działanie rakotwórcze*

Zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro* z użyciem modeli doświadczalnych uwzględniających metabolizm ssaków nie wykazano działania mutagennego teofiliny u ssaków. Donoszono o pozytywnych wynikach badań *in vitro* z użyciem modeli doświadczalnych nieuwzględniających metabolizmu ssaków. Ponieważ wiadomo, że teofilina ulega szybkiej demetylacji w warunkach *in vivo*, wyniki uzyskane *in vitro* mają niewielkie znaczenie w odniesieniu do stosowania teofiliny u ludzi. Jak dotąd nie prowadzono długoterminowych badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego teofiliny u zwierząt.

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

Stężenie teofiliny we krwi pępowinowej jest w przybliżeniu takie, jak w surowicy matki.

Badania wykazały, że stosunek stężeń mleko/osocze wynosi 0,6-0,89, co, w zależności od stężenia w osoczu matki i szybkości klirensu u niemowlęcia, może być wystarczające do kumulacji teofiliny u niemowląt karmionych piersią.

Istnieją dowody na to, że teofilina może powodować wady rozwojowe serca i naczyń u osobników ze zwiększoną wrażliwością.

Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach:

Nie stwierdzono teratogennego działania teofiliny u szczurów, podczas gdy u myszy teofilina po podaniu dootrzewnowym (*i.p.*) powodowała zarówno rozszczep podniebienia, jak i zniekształcenia palców u nóg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Metyloceluloza 15 mPas

Celuloza mikrokrystaliczna

Karmeloza sodowa

Celulozy octan

Trietylu cytrynian

Laktoza jednowodna

Talk

*Skład kapsułki żelatynowej twardej:*

tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna, woda.

*Skład czarnego tuszu:*

Opacode S-1-27794 black (szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

5 lat.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C. Chronić od światła.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

20 szt. (2 blistry po 10 szt.)

30 szt. (3 blistry po 10 szt.)

100 szt. (10 blistrów po 10 szt.)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Nycomed Pharma Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 146 A  
02-305 Warszawa  
Polska

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4502

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

27.10.1999 / 02.12.2004 / 03.11.2005 / 29.04.2008 / 07.12.2009

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

11/2011