1. IME ZDRAVILA

Teotard 200 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Teotard 350 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 200 mg ali 350 mg teofilina.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

Telo trde kapsule s podaljšanim sproščanjem (200 mg in 350 mg) je temno zelene barve in prozorno, pokrovček pa je temno zelene barve in neprozoren. Vsebina kapsule so pelete bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vse oblike astme otrok in odraslih, kronični obstruktivni bronhitis, pljučni emfizem, pljučna hipertenzija pri kroničnem pljučnem srcu, centralno pogojene motnje dihanja med spanjem.

Teofilin se ne sme uporabljati kot zdravilo prve izbire za zdravljenje astme pri otrocih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Odmerjanje mora biti prilagojeno starosti bolnika in njegovim potrebam, zato ga vedno določi zdravnik. Velikost odmerka določimo glede na idealno telesno težo, ker se teofilin ne razporeja v maščevje.
Običajni odmerek za odrasle in mladostnike, težje od 40 kg, je 350 mg teofilina dvakrat na dan.

Pediatrična populacija
Običajni odmerek za otroke, stare več kot 6 let in težje od 20 kg, mladostnike in zelo suhe odrasle bolnike je 200 mg teofilina dvakrat na dan.

Otroci, mlajši od 6 let
Zdravilo Teotard se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let. Na voljo so druge farmacevtske oblike, ki so primernejše za to starostno skupino.

Otroci, mlajši od 6 mesecev
Zdravilo Teotard se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 mesecev.

Bolniki z nočno astmo ali motnjami dihanja med spanjem lahko jemljejo en odmerek zdravila Teotard na dan, ki ga vzamejo pred spanjem. Povprečno zadošča 400 do 700 mg teofilina. Mladostniki in kadilci lahko jemljejo neenake odmerke, večjega vzamejo zvečer, manjšega pa zjutraj.

Način uporabe
Bolniki naj jemljejo zdravilo po jedi z izdatno količino tekočine. Kapsule naj ne žvečijo, pogoltnejo

naj jo celo. Priporočamo, da vzamejo prvi odmerek zdravila Teotard zvečer pred spanjem. Velikost odmerka določimo glede na idealno telesno težo.

Učinek zdravljenja in prenašanje teofilina ocenjujemo tretji dan zdravljenja. Če je učinek dober, nadaljujemo zdravljenje z istim odmerkom, sicer pa s povečanim. Če se pojavijo neželeni učinki, moramo odmerek zmanjšati.
Odmerek teofilina določamo na podlagi kliničnega učinka, koncentracije teofilina v serumu in morebitnih neželenih učinkov. Zaželena terapevtska koncentracija teofilina v serumu je od 55 µmol/l do 110 µmol/l (10 mg/l do 20 mg/l).
Terapevtsko koncentracijo teofilina v serumu določamo v laboratoriju. Natančno vrednost serumske koncentracije teofilina dobimo, če bolnikom, ki jemljejo zdravila Teotard dvakrat na dan, odvzamemo kri 4 ure po jutranjem odmerku; tistim, ki ga jemljejo enkrat na dan, pa 12 ur po večernem odmerku.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, ksantinske preparate (npr. kofein, teobromin, pentoksifilin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Nedavno preboleli miokardni infarkt.
Akutne motnje srčnega ritma (akutna tahiaritmija).
Otroci, mlajši od 6 mesecev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike moramo opozoriti, da ni priporočljivo sočasno jemati zdravilo Teotard in uživati večje količine pijač ali živil, ki vsebujejo metilksantine (npr. kava, čaj, kakav, čokolada, kokakola in podobne pijače).

Zdravilo Teotard dajemo zelo previdno in samo, če je res nujno potrebno, bolnikom:
- nestabilno angino pektoris,
- z boleznimi srca, pri katerih se lahko pojavijo tahiaritmične motnje srčnega ritma,
- z močno povečanim krvnim tlakom,
- s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo,
- z epilepsijo,
- z motnjami v delovanju jeter in ledvic,
- s porfirijo,
- s peptično razjedo in tudi bolnikom s peptično razjedo v anamnezi ter
- starejšim od 60 let.

Zaradi morebitnega zmanjšanja očistka teofilina bo morda potrebno zmanjšanje odmerka in spremljanje koncentracije teofilina v serumu pri starejših bolnikih in bolnikih:
- s srčnim popuščanjem,
- z okvarjenim jetrnim delovanjem (zlasti s cirozo),
- z zmanjšano koncentracijo kisika v krvi (hipoksemijo),
- z dolgotrajno povečano telesno temperaturo,
- s pljučnico,
- s poslabšanji pljučne bolezni,
- z virusno okužbo (zlasti influenco),
- z motnjami v delovanju ščitnice (hipertireozo, hipotirozo),
- ki jemljejo določena zdravila (gl. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Zaradi možnega povečanega očistka teofilina bo morda treba pri bolnikih s cistično fibrozo povečati odmerek in spremljati serumske koncentracije teofilina.

Vendar je treba upoštevati, da zdravljenje hipertiroidizma (npr. karbimazol) samo po sebi zmanjša očistek teofilina, zato bo morda potrebno zmanjšati odmerek teofilina (glejte poglavje 4.5).

Teofilin lahko:
- deluje dražilno na prebavila in poveča želodčno sekrecijo, zato je potrebna previdnost pri bolnikih s peptičnimi razjedami;
- poslabša srčne aritmije, zato je potrebna previdnost pri bolnikih s srčnimi motnjami;
- poveča pogostost in trajanje epileptičnih napadov, zato je pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov potrebna previdnost in razmislek o alternativnem zdravljenju.

Teofilin je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih s kroničnim alkoholizmom.

Pri starejših moških z že obstoječo delno obstrukcijo sečil, kot je povečana prostata, je potrebna previdnost zaradi tveganja zastajanja urina. Posebno pozornost svetujemo bolnikom s hudo astmo, ki potrebujejo akutno dajanje teofilina. V takšnih situacijah je priporočljivo spremljati koncentracijo teofilina v serumu.

Izogibamo se dajanju teofilina na koncu nosečnosti, ker lahko zavira krčenje maternice.

Ob prehodu z enega teofilinskega zdravila na drugo je treba skrbno spremljati klinične in neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmerek.

Povišana telesna temperatura zmanjša očistek teofilina. Morda bo potrebno zmanjšati odmerek, da ne pride do zastrupitve.

Pri bolnikih, ki prejemajo elektrokonvulzivno zdravljenje, je potrebna posebna previdnost, ker lahko teofilin podaljša konvulzije. Možen je pojav epileptičnega statusa.

Če ima priporočeni odmerek nezadosten učinek ali če se pojavijo neželeni učinki, je treba spremljati plazemsko koncentracijo teofilina.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z nespečnostjo.

Pediatrična populacija
Zdravilo Teotard ni primerno za zdravljenje otrok, ki so mlajši od 6 let ali lažji od 20 kilogramov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med zdravljenjem z zdravilom Teotard odsvetujemo pitje alkoholnih pijač, sočasno uživanje večjih količin pijač in živil, ki vsebujejo metilksantine (kava, čaj, kakav, čokolada, kokakola in podobne pijače, energetske pijače) ter teofilinu sorodna zdravila (kofein, teobromin, pentoksifilin), ker te snovi lahko povečajo spodbujevalni učinek teofilina na centralni živčni sistem.

Učinek teofilina se lahko poveča, zaradi zmanjšanega očistka, ob sočasni uporabi:
- aciklovirja,
- alopurinola,
- karbimazola,
- cimetidina,
- disulfirama,
- etintidina,
- febuksostata,
- fenilbutazona,

- flukonazola,
- fluvoksamina,
- fluorokinolonov (ciprofloksacin, enoksacin),
- furosemida,
- Imipenema (med sočasnim jemanjem se lahko zmanjša prag za pojav konvulzij),
- interferona alfa,
- izoniazida,
- kalcijevih antagonistov (diltiazem,verapamil),
- linkomicina,
- makrolidov (klaritromicin, eritromicin),
- meksiletina,
- metotreksata,
- nizatidina,
- paracetamola,
- pentoksifilina,
- peroralnih kontraceptivov,
- probenecida,
- propafenona,
- propranolola (farmakokinetična interakcija – zmanjšanje presnovnega očistka teofilina za 30 % do 50 %),
- ranitidina,
- rofekoksiba,
- takrina,
- tiabendazola,
- tiklopidina,
- viloksazina,
- zafirlukasta,
- zileutona,
- cepiva proti gripi (influenci) ali
- cepiva proti tuberkulozi (cepivo BCG).

Običajno se je treba izogibati sočasni uporabi teofilina in fluvoksamina. Če to ni mogoče, je treba bolnikom zmanjšati odmerek teofilina ter njegovo koncentracijo v plazmi natančno spremljati.

Dejavniki, kot so virusne okužbe, bolezni jeter in srčno popuščanje, prav tako zmanjšajo očistek teofilina (glejte poglavje 4.9). Zmanjšanje odmerka bo morda potrebno tudi pri starejših bolnikih. Bolezen ščitnice ali z njo povezano zdravljenje lahko spremeni koncentracijo teofilina v plazmi.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s teofilinom in z enim ali več naštetimi zdravili, je treba spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi zmanjšati odmerek.

Med sočasnim jemanjem ciprofloksacina je treba odmerek teofilina zmanjšati vsaj za 60 odstotkov, med sočasnim jemanjem enoksacina pa za 30 odstotkov.

Učinek teofilina se lahko zmanjša med sočasnim jemanjem:
- aminoglutetimida,
- antiepileptikov (npr. fenitoina, fosfenitoina, karbamazepina, primidona),
- barbituratov (zlasti fenobarbitala in pentobarbitala),
- izoproterenola,
- magnezijevega hidroksida,
- moricizina,
- rifampicina,
- Ritonavirja,

- sulfinpirazona ali
- zdravil, ki vsebujejo hipericin (šentjanževka – *Hypericum perforatum*).

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s teofilinom in z enim ali več naštetimi zdravili, je treba spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi povečati odmerek. Učinek teofilina je lahko zmanjšan tudi pri kadilcih.

Teofilin lahko poveča učinek spodbujevalcev receptorjev beta, diuretikov in rezerpina.

Sočasna uporaba teofilina lahko:
- zavira učinek agonistov adenozinskih receptorjev (adenozina, regadenozona, dipiridamola),
- nasprotuje sedativnemu učinku benzodiazepinov,
- poveča urinski očistek litijevega karbonata,
- zmanjša učinek antagonistov receptorjev beta (učinek slednjih na srce je lahko zmanjšan, ker zaradi zaviranja fosfodiesteraze lahko pride do spodbujanja adrenergičnih receptorjev beta),
- povzroči trombocitopenijo z lomustinom.

Izogibati se je treba sočasnem zdravljenju s teofilinom in antagonisti receptorjev beta, ker le-ti lahko izničijo učinek teofilina (antagonisti receptorjev beta, zlasti neselektivni, lahko povečajo bronhialni upor oz. povečajo napetost bronhialni gladkih mišic–farmakodinamična interakcija).

Anestezija s halotanom lahko pri bolnikih, ki se zdravijo s teofilinom, povzroči resne motnje srčnega ritma.

Zato je potrebno ta zdravila uporabljati previdno.
Teofilin lahko zniža koncentracijo fenitoina v stanju dinamičnega ravnovesja.

Vpliv na laboratorijske preiskave:
Teofilin lahko vpliva na nekatere laboratorijske preiskave: poveča količino maščobnih kislin in koncentracijo kateholaminov v seču. Med zdravljenjem s teofilinom se lahko pojavi hipokaliemija, zlasti pri sočasnem zdravljenju z agonisti receptorjev alfa, agonisti ß2-receptorjev, tiazidnimi diuretiki, furosemidom, kortikosteroidi in pri hipoksemiji, zato svetujemo občasne kontrole serumskega kalija. Ksantini lahko okrepijo hipokaliemijo. Posebno pozornost svetujemo bolnikom s hudo astmo, ki potrebujejo hospitalizacijo.

Pozornost je potrebna pri sočasni uporabi glukagona, ker bo okrepil učinke teofilina.

Sočasna uporaba ketamina lahko povzroči znižan konvulzivni prag; z doksapramom lahko povzroči povečano stimulacijo CŽS.

Pogostnost toksičnih učinkov se lahko poveča s sočasno uporabo efedrina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Nosečnice naj zdravilo jemljejo le, če je pričakovana korist za mater večja od tveganja za otroka. Nosečnicam je treba pogosteje določati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi prilagoditi odmerke. Izogibamo se dajanju teofilina na koncu nosečnosti, ker lahko zavira krčenje maternice.

Dojenje
Ženske, ki dojijo, naj skrbno opazujejo otroka. Če postane preobčutljiv, razdražljiv ali ne more spati, naj se posvetujejo z zdravnikom. Teofilin se lahko da doječim ženskam, kadar pričakovane koristi odtehtajo tveganje za otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Teofilin nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni spodaj. V večini primerov izginejo z zmanjšanjem odmerka. V primeru pojava neželenih učinkov je potrebno koncentracijo teofilina v serumu spremljati in vzdrževati med 10 in 15 µg/ml (glejte poglavje 4.9 Preveliko odmerjanje).

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s teofilinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:
- zelo pogosti (≥ 1/10),
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10),
- občasni (≥ 1/1000 do < 1/100),
- redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000),
- zelo redki (< 1/10 000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Zelo pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		alergijske reakcije (anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost)	
Psihiatrične motnje	razdražljivost, delirij*	vznemirjenost, anksioznost, nespečnost, motnje spanja*	
Bolezni živčevja	glavobol, vrtoglavica	konvulzije* tremor*, omotica	epileptični napadi
Srčne bolezni	palpitacije,* tahiaritmija* (atrijska tahikardija, sinusna tahikardija)		
Žilne bolezni	nenadno znižanje krvnega tlaka*		

Bolezni prebavil	navzea, bolečine v trebuhu, driska, bruhanje, ponavljajoče se bruhanje*	gastroezofagealni refluks (stimulacija izločanja želodčne kisline**), draženje želodca	
Bolezni kože in podkožja		srbenje, izpuščaj	
Bolezni sečil		povečana diureza*, zastajanje urina***	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišanje telesne temperature*		
Preiskave	hipokaliemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiperurikemija		

* Neželeni učinki pri serumski koncentraciji teofilina večji od terapevtske koncentracije.
** Že obstoječi gastroezofagealni refluks ponoči se lahko poveča zaradi zmanjšanja tonusa spodnjega sfinktra požiralnika.
***Glejte poglavje 4.4, saj lahko teofilin povzroči zastoj urina pri starejših moških z obstoječo delno obstrukcijo sečil.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Teofilin ima nizek terapevtski indeks. Toksični učinki teofilina se najverjetneje pojavijo, ko je serumska koncentracija teofilina večja od 110 µmol/l in se stopnjujejo z višanjem koncentracije v serumu.
Neželeni učinki so navadno znak blagega prevelikega odmerjanja zdravila. To pomeni, da je treba

nemudoma določiti serumsko koncentracijo teofilina in odmerek zdravila Teotard ustrezno zmanjšati.

Prebavni simptomi: Navzea, bruhanje (ki je pogosto hudo), driska, epigastrična bolečina in hematemeza. Razmislite o pankreatitisu, če bolečine v trebuhu ne prenehajo.

Nevrološki simptomi: Nemir, hipertonija, tresenje rok ali drhtenje (tremor), delirij, pretirani refleksi okončin, konvulzije, epileptični napadi. V zelo hudih primerih se lahko razvije koma.

Kardiovaskularni simptomi: Hipotenzija. Pogosta je sinusna tahikardija. Sledijo lahko ektopični utripi ter supraventrikularna in ventrikularna tahikardija.

Presnovni simptomi: Hipokaliemija zaradi premika kalija iz plazme v celice je pogosta, lahko se razvije hitro in je lahko huda. Pojavijo se lahko tudi hiperglikemija, hipomagneziemija in presnovna acidoza. Lahko se pojavi tudi rabdomioliza.

Zdravljenje zastrupitve: Bolnika nadzorujemo, zlasti njegov krvni tlak, srčni ritem, dihanje in serumske koncentracije kalija in teofilina. Zdravljenje je simptomatsko.
Če je bil v 1–2 urah zaužit znatno prevelik odmerek, je treba razmisliti o izpiranju želodca in dajanju aktivnega oglja. Ponavljajoči se peroralni odmerki aktivnega oglja lahko povečajo izločanje teofilina.
Nujno izmerite koncentracijo kalija v plazmi, pogosto ponavljajte in odpravite hipokaliemijo.
POZOR! Če so bile dane velike količine kalija, se lahko med okrevanjem razvije resna hiperkaliemija.
Če je kalij v plazmi nizek, je treba čim prej izmeriti koncentracijo magnezija v plazmi.

Pri zdravljenju ventrikularnih aritmij se je treba izogibati prokonvulzivnim antiaritmikom, kot je lignokain (lidokain), zaradi tveganja povzročitve ali poslabšanja epileptičnih napadov.

Pri sumu na hudo zastrupitev redno merite koncentracijo teofilina v plazmi, dokler koncentracije ne padajo. Bruhanje je treba zdraviti z antiemetiki, kot sta metoklopramid ali ondasetron.

Tahikardije z ustreznim srčnim iztisom je najbolje ne zdraviti. Antagonisti beta adrenergičnih receptorjev se lahko dajejo v skrajnih primerih, vendar ne, če je bolnik astmatik. Resne motnje srčnega ritma zdravimo s propranololom, 1 mg intravensko (za otroke 0,02 mg/kg telesne mase). Po potrebi odmerek ponavljamo vsakih 5 do 10 minut, do normaliziranja ritma ali dokler ne dosežemo maksimalnega odmerka 0,1 mg/kg telesne mase. Bolnike z astmo zdravimo z verapamilom namesto s propranololom. Konvulzije zdravimo z diazepamom, in sicer z 0,1 do 0,3 mg/kg intravensko. Skupni odmerek ne sme preseči 10 mg. Vzdržujemo prehodnost dihalnih poti in damo kisik. Kot vzrok je potrebno izključiti hipokaliemijo.
Postkonvulzijska koma: bolnika zdravimo s kisikom in po potrebi intubiramo.
Najhujše primere prevelikega odmerjanja (in zastrupitve), ko je v serumu zelo visoka koncentracija teofilina in je ne obvladamo z naštetimi ukrepi, hitro in učinkovito zdravimo s hemoperfuzijo ali hemodializo.
Učinkovitost nekaterih antikonvulzivov, kot so benzodiazepini, je lahko zlasti v primeru konvulzij, ki jih povzroči preveliko odmerjanje teofilina, zmanjšana zaradi domnevnih farmakodinamičnih interakcij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, ksantini, oznaka ATC: R03DA04.

Farmakodinamični učinki
Teofilin deluje spazmolitično in protivnetno, ima tudi hemodinamske in ekstrapulmonalne učinke.
Spazmolitično delovanje: sproščanje gladkega mišičja bronhijev, koronarnih arterij, mišičnih in ledvičnih krvnih žil, mišic uretre, kardioezofagealnega sfinktra in žolčevodov.
Protivnetno delovanje: zmanjševanje pozne reakcije na inhalirani specifični antigen, zaviranje proliferacije limfocitov T, zaviranje izločanja citokinov (npr. IL2, TNF), zaviranje delovanja eozinofilcev, makrofagov in mastocitov. Rezultat teh učinkov je zmanjšanje vnetja v sluznici bronhijev.
Hemodinamski učinki: pozitivno inotropno in kronotropno delovanje na srčno mišico, povečanje iztisnega deleža desnega prekata, povečanje minutnega volumna srca, zmanjšanje upora v pljučnem ožilju in zmanjšanje pljučne hipertenzije.
Ekstrapulmonalni učinki: spodbujanje respiratornega centra, povečanje moči krčenja prepone in dihalnih mišic, potenciranje inotropnega učinka simpatikomimetičnih aminov, povečano izločanje kateholaminov iz nadledvičnic.
Teofilin pospešuje mukociliarni transport, ker pospešuje izločanje sluzi in surfaktanta ter spodbuja gibanje epitelijskih migetalk.

Mehanizem delovanja
Mehanizem delovanja teofilina ni dokončno pojasnjen. Učinke teofilina pripisujejo inhibiciji fosfodiesteraze in posledičnemu povečanju koncentracije cAMP, vplivu na znotrajcelično razporeditev kalcija, antagonizmu prostaglandinov ali inhibiciji adenozinskih receptorjev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Teotard je pripravljeno po posebnem tehnološkem postopku. V kapsulah so majhne kroglice (pelete), iz katerih se teofilin počasi sprošča, zato ne prihaja do skokovitih zvišanj ali padcev koncentracije.

Absorpcija
Teofilin se popolnoma absorbira iz prebavil. Največjo koncentracijo v krvi doseže približno 7 ur po zaužitju, terapevtsko koncentracijo v stacionarnem stanju pa po 2 do 3 dneh rednega jemanja. Učinkovita plazemska koncentracija je 5–12 µg/ml, v nekaterih primerih pa je za učinkovitost potrebna plazemska koncentracija do 20 µg/ml. Koncentracije 20 µg/ml se ne sme preseči.

Porazdelitev
V telesu se razporeja v vse organe in telesne tekočine.

Biotransformacija
Presnavlja se v jetrih, eden od presnovkov (3-metilksantin) tudi sam deluje bronhodilatatorno.

Izločanje
Teofilin in njegovi presnovki se izločajo skozi ledvice.
Teofilin prehaja skozi posteljico in se izloča v materino mleko.
Teofilin lahko odstranimo iz obtoka s hemoperfuzijo ali hemodializo.

Jemanje teofilina po obroku lahko upočasni absorpcijo teofilina, vendar je ne zmanjša.
Razpolovna doba teofilina je pri odraslih nekadilcih 7 do 9 ur, skrajšana je pri kadilcih in otrocih, podaljšana pa pri bolnikih z jetrno okvaro in srčnim popuščanjem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah LD_{50} za teofilin znaša po oralnem dajanju od 150 do 300 in pri miših od 235 do 600 mg/kg.

V 13-tedenski raziskavi subkronične toksičnosti pri miših in podganah teofilin ni vplival na smrtnost in ni povzročal sprememb telesne mase, povzročal pa je periarteritis v arterijah in arteriolah mezenteričnih bezgavk in pankreasa. Pri miših so ugotovili signifikantno zmanjšanje teže testisov. Teofilin v odmerkih, ki so 6–225-krat večji od humanih terapevtskih, povečuje pogostnost kongenitalnih anomalij pri brejih miših in podganah. NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) za razvojno toksičnost znaša 282 mg/kg pri miših in pri podganah 124 mg/kg in je približno 10- do 30-krat večji od odmerkov, ki so potrebni za vzdrževanje klinično učinkovitega nivoja teofilina. NOAEL za matere podgan znaša 218 mg/kg in za miši 282 mg/kg. Pri mladičih samic, ki so med brejostjo prejemale teofilin v odmerkih 30-krat večjih od odmerkov za ljudi, so ugotavljali razcepljenost neba, mikrognatijo in okvare prstov, število živorojenih mladičev pa je bilo tudi manjše. Pri podganah niso ugotovili teratogenih učinkov. Pomembnost teh podatkov za klinično uporabo ni znana.
V preizkusih mutagenosti je teofilin signifikantno povečeval indukcijo sestrskih kromatid in lomljenje kromosomov v celičnih kulturah pri koncentracijah teofilina, ki so primerljive s serumskimi koncentracijami, ki se dosežejo pri ljudeh.
Dolgotrajnih študij kancerogenosti s teofilinom ni, narejene pa so s kafeinom kot najpomembnejšim predstavnikom metilksantinov. V dveletni študiji, kjer so podgane dobivale dnevne odmerke do 170 mg/kg, in v 18-mesečni študiji, kjer so miši v hrani dobivale dnevno do 55 mg/kg kafeina, niso opazili znakov kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:
povidon (E1201)
smukec (E553b)
kopolimer (vrsta A) amonijevega metakrilata
kopolimer (vrsta B) amonijevega metakrilata
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
trietilcitrat (E1505)

Ovojnica kapsule:
želatina (E441)
titanov dioksid (E171)
kinolinsko rumeno (E104)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 40 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem (4 pretisni omoti po

10 kapsul), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01514/001–002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 10. 1993
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 10. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06.10.2026