

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aminocont 225 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 225 mg aminofylliinihydraattia, joka vastaa 182,25 mg:aa teofylliiniä.

Aminofylliini on yhdiste, joka koostuu teofylliinistä ja etyleenidiamiinista.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Vaaleankeltainen, kalvopäällysteinen depottabletti (läpimitta noin 9,6 mm), jonka toisella puolella teksti "Napp" ja toisella "SA".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkoastman ja muiden kroonisten obstruktiivisten keuhkosairauksien hoito.

Aminofylliiniä ei tule antaa lapsille ensisijaisena lääkkeenä astman hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Tavanomainen ylläpitoannos on 225 mg kahdesti vuorokaudessa. Annostus voidaan titrata suuremmaksi tarvittaessa. Annos on määritettävä yksilöllisesti kullekin potilaalle.

Pediatriset potilaat

Aminofylliiniä ei saa antaa alle 22 kg painaville lapsille (vastaa noin 6-vuotiaan painoa).

Puhdistuma on suurentunut lapsilla verrattuna aikuisten tutkittavien arvoihin. Tavanomainen ylläpitoannos lapsille on 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Jotkut kroonista astmaa sairastavat lapset tarvitsevat ja sietävät paljon suurempia annoksia (11–18 mg/kg kahdesti vuorokaudessa). Nopea puhdistuma hidastuu lapsilla kohti aikuisten arvoja myöhästeini-ikässä. Tästä syystä pienempi annostus saattaa olla tarpeen nuorille.

Yleistä

Veren teofylliinipitoisuuden (plasmasta tai seerumista, riippuen laboratorion) pitäisi pysyä mieluiten tasolla 5–15 mikrog/ml. 5 mikrog/ml pitoisuus vastaa todennäköisesti kliinisen tehon alatasoa. Merkittäviä haittavaikutuksia esiintyy yleensä teofylliinipitoisuuksien ylittäessä 20 mikrog/ml. Teofylliinipitoisuuksia tulisi seurata seuraavissa tapauksissa:

- kun potilaalle määrätään suurempi annos
- kun potilaalla on liitännäissairaus, joka heikentää puhdistumaa

- kun aminofylliiniä käytetään samanaikaisesti teofylliinin puhdistumaa vähentävän lääkityksen kanssa
- pitkäaikaishoidon aikana
- jos hoitovastetta ei saavuteta
- jos potilaalla on haittavaikutuksia suositusannoksia käytettäessä.

Bioekvivalenssia ei voida varmistaa eri depotmuotoisten aminofylliinivalmisteiden välillä. Kun annos on titrattu tehokkaaseen annokseen, potilasta ei pidä siirtää Aminocont-hoidosta toiseen depotmuotoiseen ksantiinivalmisteeseen ilman uudelleentitraamista ja kliinistä arviointia.

Teofylliini jakautuu heikosti rasvakudokseen, joten mg/kg -annokset on laskettava kehon rasvattoman massan (ihannepainon) perusteella.

Antotapa

Suun kautta

Depottabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa puolittaa, pureskella eikä murskata. Tabletin murskaaminen voi johtaa teofylliinin nopeaan vapautumiseen ja yliannostukseen.

Väliin jäänyt annos

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen mutta muistaa sen 4 tunnin kuluessa tavanomaisesta ottoajasta, tabletit voidaan ottaa heti. Seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos yli 4 tuntia on kulunut, lääkärin on ehkä harkittava muuta hoitovaihtoehtoa, kunnes on aika ottaa seuraava annos.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, ksantiiniryhmään kuuluville lääkevalmisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on iäkäs tai jos potilaalla on maksa- tai sydänsairaus, keuhkosairauden pahenemisvaiheita, kuume tai kilpirauhasen vajaatoiminta (ja kun sen akuutti hoito aloitetaan), koska teofylliinin eliminaatio saattaa tuolloin olla tavanomaista hitaampaa. Annoksen pienentäminen ja seerumin teofylliinipitoisuuden seuranta saattavat olla tarpeen.

Aminofylliiniä on annettava varoen potilaille, joilla on unettomuutta tai vaikea verenpainetauti. Lääkettä ei tule määrätä potilaille, jotka saavat sähköshokkihoitoa.

Aminofylliinin käyttöä tulee välttää ennen sydämen kuvantamisista, jos kuvantamisessa annetaan laskimoon adenosiniireseptorin agonisteja, kuten adenosinia, regadenosonia ja dipyridamolia (ks. kohta 4.5).

Teofylliinin puhdistuman mahdollisen suurenemisen takia annoksen suurentaminen ja seerumin teofylliinipitoisuuden seuranta saattavat olla tarpeen, jos potilaalla on kilpirauhasen liikatoiminta (ja akuuttia hypertyreosiohoitoa aloitettaessa) tai kystinen fibroosi.

Aminofylliini saattaa

- ärsyttää maha-suolikanavaa ja lisätä mahahapon eritystä, joten varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on peptinen haava
- pahentaa sydämen rytmihäiriöitä, joten varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on sydänsairaus
- lisätä kouristuskohtausten esiintymistiheyttä ja kestoja, joten varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

Varovaisuutta on noudatettava virtsaumpiriskin takia, jos iäkkäällä miehellä on ennestään osittainen virtsatieobstruktio, kuten eturauhasen liikakasvu.

Erytystä varovaisuutta on noudatettava, jos akuuttia aminofylliinihoitoa tarvitsevalla potilaalla on vaikea astma. Tällaisissa tilanteissa seerumin teofylliinipitoisuuden seuranta on suositeltavaa.

Porfyriapotilailla on noudatettava varovaisuutta.

Mikäli suositelluilla annoksilla ei saavuteta riittävää vastetta tai ilmenee haittavaikutuksia, tulee seerumin teofylliinipitoisuutta seurata.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aminofylliinillä on kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia useiden lääkeaineiden kanssa. Plasman teofylliinipitoisuus kasvaa, koska teofylliinin puhdistuma hidastuu, käytettäessä Aminocont depottabletteja yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa:

asikloviiri, allopurinoli, amiodaroni, diltiatseemi, disulfiraami, famotidiini, fenyylipropanoliamiini, flukonatsoli, furosemiidi, interferoni, isoniatsidi, karbimatsoli, klaritromysiini, kortikosteroidit, erytromysiini, meksiletiini, metotreksaatti, nifedipiini, nitsatidiini, oraaliset ehkäisyvalmisteet, pentoksifylliini, propafenoni, propranololi, ranitidiini, simetidiini, tetrasykliinit, tiabendatsoli ja verapamiili. Aminofylliiniannosta on tuolloin pienennettävä haittavaikutusten välttämiseksi.

Teofylliinillä on osoitettu olevan yhteisvaikutuksia joidenkin kinoloniantibioottien (mm. siprofloksasiinin ja enoksasiinin) kanssa. Yhteisvaikutukset voivat suurentaa plasman teofylliinipitoisuuksia.

Aminofylliinin ja fluvoksamiinin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, aminofylliinin annosta tulee pienentää ja seerumin teofylliinipitoisuuksia on seurattava huolellisesti.

Tekijät kuten virusinfektiot, maksataudit ja sydämen vajaatoiminta myös pienentävät teofylliinin puhdistumaa. Influenssarokotteen aiheuttamasta aminofylliinin vaikutuksen voimistumisesta on ristiriitaisia raportteja. Lääkärien on oltava tietoisia mahdollisesta yhteisvaikutuksesta, joka saattaa suurentaa seerumin teofylliinipitoisuuksia. Annostuksen pienentäminen saattaa olla tarpeen myös iäkkäillä potilailla. Kilpirauhassairaus tai sen hoito saattaa muuttaa plasman teofylliinipitoisuuksia.

Aminofylliinin samanaikainen käyttö saattaa

- estää laskimoon annettavien adenosiinireseptorin agonistien (adenosiini, regadenosoni, dipyridamoli) vaikutuksen (katso kohta 4.4)
- heikentää bentsodiatsepiinien rauhoittavaa vaikutusta
- aiheuttaa rytmihäiriöitä halotaanin käytön yhteydessä
- aiheuttaa trombosytopeniaa lomustiinin käytön yhteydessä
- suurentaa virtsan kautta tapahtuvaa litiumin puhdistumaa

Tästä syystä näitä lääkkeitä on käytettävä varoen.

Plasman teofylliinipitoisuus pienenee, koska teofylliinin puhdistuma nopeutuu, kun Aminocont depottabletteja käytetään yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa:

aminoglutetimidi, barbituraatit, felodipiini, fenytoiini, karbamatsepiini, isoprenaliini, sulfiinipyratsoni, ritonaviiri, nifedipiini ja rifampisiini. Myös mäkikuismautetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat pienentää plasman teofylliinipitoisuutta. Tällöin aminofylliinin annosta on mahdollisesti suurennettava hoitovasteen saamiseksi.

Teofylliinin puhdistuma voi nopeutua myös tupakoinnin ja alkoholin käytön seurauksena.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä aminofylliinihoidon aikana seuraavia lääkeaineita: muut ksantiinilääkkeet, β_2 -adrenergiset agonistit ja glukagoni. Nämä lääkeaineet voimistavat teofylliinin vaikutuksia. Efedriinin samanaikainen käyttö saattaa lisätä toksisten vaikutusten ilmaantuvuutta.

Aminofylliini saattaa voimistaa β_2 -agonisteista, steroideista, diureeteista johtuvaa hypokaleemiaa ja hypoksiaa. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos sairaalahoitoa tarvitsevalla potilaalla on vaikea astma. Tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumpitoisuuden seuranta on suositeltavaa. Teofylliini saattaa pienentää vakaan tilan fenytoinipitoisuuksia.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava sairaalahoitoa vaativien potilaiden lääkityksessä. Tuolloin suositellaan seerumin teofylliinipitoisuuksien seurantaa.

Ketamiinin käytön yhteydessä aminofylliini voi alentaa kouristuskynnystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Aminofylliinidepottabletteja ei tule käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Teofylliinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja hyvin kontrolloiduista tutkimuksista. Teofylliini läpäisee istukan, ja sikiön plasman lääkepitoisuudet voivat ylittää äidin plasman pitoisuudet, jolloin sikiössä voi ilmetä yliannostuksesta johtuvia vaikutuksia. Sikiön kyky metaboloida teofylliiniä on vähäinen. Teofylliinin on ilmoitettu vaikuttavan teratogeenisesti hiiriin, rottiin ja kaniineihin (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

Imetys

Teofylliini erittyy rintamaitoon, ja sitä tulee antaa imettävälle naiselle vain silloin, kun odotettavissa oleva hyöty ylittää lapselle koituvat haitat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Aminocont-depottabletit eivät vaikuta kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmittäin ilmaantuvuuden mukaan (yleiset tai melko harvinaiset). Yleisten haittavaikutusten ilmaantuvuus on $\geq 1\%$ ja melko harvinaisten $< 1\%$.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset

Anafylaktiset reaktiot
Anafylaktistyyppiset reaktiot
Yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset

Hyperurikemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset

Kiihtyneisyys
Ahdistuneisuus
Unettomuus
Unihäiriöt

Hermosto

Yleiset

Päänsärky

Melko harvinaiset

Kouristukset
Huimaus
Vapina

Sydän

Melko harvinaiset

Eteistakykardia

Sydämentykytys
Sinustakykardia

Ruoansulatuselimistö

Yleiset

Pahoinvointi

Melko harvinaiset

Vatsakipu
Ripuli
Mahaärsytys
Ruokatorven refluksi
Oksentelu

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset

Kutina
Ihottuma

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinaiset

Lisääntynyt diureesi
Virtsauampi*

* Ks. kohta 4.4, sillä teofylliini saattaa aiheuttaa virtsaummen iäkkäillä miehillä, joilla on ennestään osittainen virtsatieobstruktio.

Myös ruokahaluttomuutta voi esiintyä. Useimmiten tämä häviää hoidon jatkuessa. Tarvittaessa on pienennettävä annosta.

Myös nokkosrokkoa, lihaskouristuksia sekä rabdomyolyyysiä on raportoitu. Lapsilla on satunnaisesti havaittu käyttäytymis- ja koulunkäyntihäiriöitä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Akuutin myrkytyksen oireet

Teofylliinillä on kapea terapeuttinen leveys. Teofylliinitoksisuus on todennäköisin, kun pitoisuudet seerumissa ylittävät 20 mikrog/ml, ja vaikeutuu asteittain seerumin pitoisuuksien suurentuessa.

Yliannostuksen merkkejä voivat olla ahdistuneisuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, hematemeesi, hyperglykemia, hypokalemia, happo-emästasapainohäiriöt, rabdomyolyyysi, sinustakykardia, hypotensio, kammiorytmihäiriöt, levottomuus, kouristukset, lihaskouristukset ja vaikeissa tapauksissa kooma.

Vakavat yliannostuksen oireet voivat tulla ilman ennakoivia oireita.

Akuutin myrkytyksen hoito

Depottabletit voivat vapauttaa lääkeainetta useiden tuntien ajan, mitä edistää tablettimöykkyjen eli besoaarien muodostuminen mahassa. Depottabletit voidaan yrittää poistaa mahasta huuhtelulla, mutta

potilasta ei pidä oksennuttaa. Potilaalle annetaan hiilitabletteja. Vaikea myrkytys hoidetaan käyttämällä hiiliuodattimella tehostettua hemoperfuusiota. Potilas laitetaan EKG-monitorointiin ja nestetasapainosta huolehditaan. Oireita (mm. hypokalemia, kouristukset ja kouristuskohtaukset) hoidetaan heti niiden ilmaantuessa.

Yliannostuksen hoito edellyttää aina sydämen toiminnan ja verenpaineen tarkkaa seuranta.

Takyarytmiat voidaan hoitaa sydänselektiivisellä beetasalpaajalla. Kammioarytmiat hoidetaan lidokaiinilla tai toissijaisesti selektiivisellä beetasalpaajalla. Beetasalpaajaa on annettava erityisen varoen astmaatikkoille, koska heillä hengitysteiden supistuksen riski on suuri.

Kouristusten hoitoon soveltuvat diatsepaami, fenobarbitaali tai dihydantoini. Etenkin teofylliiniyliannoksesta johtuvia kouristuksia hoidettaessa joidenkin kouristuksia estävien lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien teho voi olla heikentynyt, minkä epäillään johtuvan farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Kouristusten ehkäisy saattaa näin ollen edellyttää suuria annoksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, ksantiinijohdokset, ATC-koodi: R03DA05

Aminocont-depottablettien vaikuttava aine on aminofylliini eli teofylliini-etyleenidiamiini, joka on teofylliinin vesiliukoinen suola, jossa on n. 86 % vedetöntä teofylliiniä. Teofylliini on keuhkoputkia laajentava aine. Teofylliinin pääasiallinen vaikutus, keuhkoputken sileän lihaksen relaksaatio, välittyy fosfodiesteriäsin eston kautta. Tällöin solunsisäisen cAMP:n hajoaminen hidastuu ja sen lihassolua relaksoiva vaikutus tehostuu. Tämän lisäksi teofylliinin on osoitettu vähentävän välittäjäaineiden vapautumista syöttösoluista ja tulehdukseen liittyvää kudosturvotusta sekä nopeuttavan mukosillaarista puhdistumaa. Lisäksi se stimuloi hengityskeskusta ja voimistaa heikentyneen pallealihaksen supistusta. Teofylliinillä on myös osoitettu sydämeen kohdistuvaa kronotrooppista ja inotrooppista vaikutusta sekä lievä diureettinen vaikutus.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Aminocont 225 mg depottabletissa aminofylliinin vapautumista on hidastettu. Siksi teofylliinin farmakokineetiikka eroaa siitä, mitä on todettu tavanomaisia tabletteja ja liuoksia käytettäessä.

Teofylliinistä absorboituu yli 90 % 12 tunnin kuluessa depottabletin nielemisestä. Maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan n. 5 tunnin kuluttua. Pitoisuuden vaihtelu säännöllisessä käytössä on alle 50 %. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan kolmessa päivässä. Säännöllisen käytön aikana teofylliini ei kumuloidu kliinisesti merkitsevästi.

Jakautuminen ja sitoutuminen proteiineihin

Teofylliini jakautuu kaikkiin elimistönsosiin. Noin 60 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Teofylliini metaboloituu maksassa ja erittyy pääosin virtsaan 1,3-dimetyylivirtsahappona, 1-metyylivirtsahappona ja 3-metyyliksantiiniin; noin 10 % erittyy muuttumattomana. Metaboliiteilla ei ole kliinisesti merkitseviä vaikutuksia.

Puhdistumaan vaikuttavat tekijät

Teofylliinin puhdistumaan vaikuttavat ikä, paino, ruokavalio, tupakointitottumukset, muut lääkkeet sekä sydän-, hengityselin- tai maksasairaudet. Tupakoimattomien aikuisten elimistössä teofylliinin eliminaation puoliintumisaika on n. 7–8 tuntia. Puhdistuma suurenee lasten ja tupakoitsijoiden elimistössä sekä lääkkeiden yhteiskäytön aikana ja pienenee keskosten sekä maksakirroosia, sydämen tai keuhkojen vajaatoimintaa sairastavien sekä kuumeilevien potilaiden elimistössä. Samoin puhdistuma voi suurentua lääkkeiden yhteiskäytön aikana (ks. kohta 4.5).

Teofylliinin terapeuttinen alue on kapea. Siksi tehokkaan hoito-annoksen löytäminen saattaa edellyttää toistuvia pitoisuusmäärytyksiä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

In vitro- ja *in vivo* -teofylliinitutkimuksissa on todettu sekä positiivisia että negatiivisia genotoksisia tuloksia. Karsinogeenisuutta ei kuitenkaan todettu, kun teofylliiniä annettiin päivittäin rotille ja hiirille suun kautta kahden vuoden ajan. Näin ollen on epätodennäköistä, että teofylliini aiheuttaisi karsinogeenisuusriskin ihmiselle.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Teofylliinin on osoitettu vaikuttavan urosten sukupuolielimiin jyräjöillä. Annokset ovat kuitenkin olleet ihmisten enimmäisannoksen ylittäviä, joten tällä ei ole juurikaan merkitystä kliinisessä käytössä.

Useissa alkion- ja sikiönkehitystä koskeneissa tutkimuksissa rotilla, hiirillä ja kaniineilla havaittiin kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, jotka eivät riippuneet emon toksisuudesta suurilla teofylliiniannoksilla käytettäessä. Näin ollen on katsottava, että teofylliini saattaa aiheuttaa kehitystoksisia vaikutuksia ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin: hydroksietyyliselluloosa, povidoni, setostearyylialkoholi, magnesiumstearaatti ja talkki.

Tabletin kalvopäällyste:
hypromelloosi 15 cps
makrogoli 400
keltainen rautaoksidi (E172)
hypromelloosi 5cps
titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus, PVC/alumiinifolio.
56 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8239

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.10.1981

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.8.2017