

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Theofol[®] comp. -oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Teofylliini monohydraatti	7,00 mg/ml
Guaifenesiini	10,00 mg/ml

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi, etanoli noin 200 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Valmisteen kuvaus: kirkas, väritön neste

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkoastma, keuhkohtaumatauti. Teofylliiniä ei saa käyttää ensisijaisena lääkkeenä lasten astman hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Theofol comp. -oraaliliuoksen annostus pitää harkita yksilöllisesti potilaan mukaan. Seuraavia suosituksia voidaan noudattaa lyhytaikaisessa hoidossa.

Aikuisille 15 ml 3–4 kertaa vuorokaudessa; annosta voidaan suurentaa 30 ml:aan 3 kertaa vuorokaudessa. Yli 12-vuotiaille lapsille 10–15 ml 3 kertaa vuorokaudessa.

Alle 12-vuotiaille lapsille vain lääkärin harkinnan mukaan.

Theofol comp-valmistetta ei saa käyttää alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa.

Pitkäaikaishoidossa, iäkkäille tai jos hoitovastetta ei saada tai jos edellä mainittuja annoksia käytettäessä ilmaantuu haittavaikutuksia, suositellaan plasman teofylliinipitoisuuden määrittystä oikean hoitoannoksen löytämiseksi.

Suosittelava terapeuttinen plasman teofylliinipitoisuus on 44–67 mikromol/l (8–12 mg/l), eikä pitoisuutta 110 mikromol/l (20 mg/l) saa ylittää.

Antotapa

Valmiste on tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoito.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teofylliinin käyttöön liittyy myrkytysriskin suureneminen, kun potilas on iäkäs, monisairas tai vaikeasti sairas ja/tai tehohoidossa, minkä vuoksi lääkeainepitoisuutta pitää seurata.

Iäkkäiden elimistössä teofylliinin eliminaationopeus saattaa olla hitaampi kuin nuorten elimistössä. Vaikean maksa-, munuais- tai sydänsairauden sekä kuumeisten tulehdustautien yhteydessä eliminaatio voi hidastua. Tällaisille potilaille riittää pienempi annos, joten annosta pitää suurentaa varoen. Myös akuutin virustulehduksen on havaittu hidastavan teofylliinin eliminaatiota.

Vastasyntyneiden ja erityisesti keskosten elimistössä teofylliini metaboloituu tavallista hitaammin, mikä saattaa johtaa lääkeaineen kumuloitumiseen pieniäkin annoksia käytettäessä. Kyky eliminoida täydellisesti teofylliiniä saavutetaan 6–12 kuukauden iässä.

Tupakointi nopeuttaa teofylliinin eliminaatiota (ks. kohta 4.5).

Teofylliiniä on käytettävä varoen, jos potilaalla on epästabili angina pectoris, tuore sydäninfarkti, taipumusta sydämen rytmihäiriöihin, vaikea hypertensio, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, hypertyreosi, epilepsia, maha- tai pohjukaissuolihaava tai porfyria.

Jos suositellulla annoksella ei saada riittävää tehoa ja jos esiintyy haittavaikutuksia, teofylliinin pitoisuutta plasmassa pitää seurata.

Akuutti kuumesairaus

Kuume vähentää teofylliinin puhdistumaa. Annosta on ehkä tarpeen pienentää intoksikaation välttämiseksi.

Theofol comp. -oraaliliuos sisältää sakkaroosia. Lääke ei sovi potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta.

Valmiste sisältää etanolia (alkoholia) noin 200 mg/ml. Annostusohjeen mukainen aikuisten kerta-annos on 15–30 ml. 15 ml:n annos sisältää alkoholia määrän, joka vastaa noin 60 ml:aa olutta tai 25 ml:aa viiniä. Haitallinen alkoholismien yhteydessä. Otettava huomioon raskaana olevien ja imettävien naisten, lasten ja suuren riskin ryhmien potilaiden, kuten maksasairauksia tai epilepsiaa sairastavien, hoidossa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Teofylliinillä on kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia useiden lääkeaineiden kanssa.

Tavallisimmat yhteisvaikutukset on lueteltu alla.

Plasman teofylliinipitoisuus suurenee käytettäessä teofylliiniä yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa: allopurinoli, febuksostaatti, disulfiraami, influenssarokotteet, isoniatsidi, propafenoni, kinoloniantibiootit, makrolidiantibiootit, imipeneemi, meksiletiini, kalsiumkanavan salpaajat, ehkäisytabletit, propranololi,

ranitidiini, simetidiini, alfa-interferoni, tsafirlukasti. Tällaisissa tapauksissa saattaa olla tarpeen pienentää teofylliiniannosta.

Teofylliinin yhteiskäyttöä siprofloksasiinin ja enoksasiinin kanssa pitää välttää. Jos yhteiskäyttö siprofloksasiinin kanssa on välttämätöntä, pitää teofylliiniannosta pienentää niin, että se on korkeintaan 60 % suositellusta annoksesta. Jos sen sijaan yhteiskäyttö enoksasiinin kanssa on välttämätöntä, teofylliiniannos saa olla korkeintaan 30 % suositellusta annoksesta. Myös muut kinolonit (kuten pefloksasiini tai pipemidihappo) saattavat voimistaa teofylliiniä sisältävien lääkkeiden vaikutusta. Kun teofylliiniä käytetään samanaikaisesti kinolonien kanssa, suositellaan teofylliinipitoisuuden tarkistamista usein.

Plasman teofylliinipitoisuus pienenee, kun teofylliiniä käytetään yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa: felodipiini, fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini ja rifapentiini. Plasman litiumpitoisuus pienenee teofylliinihoidon aikana.

Ketamiinin käytön yhteydessä teofylliini voi alentaa kouristuskykyä.

Glukagonin stimuloima maksan glukoosituotanto voimistuu.

Yhteiskäyttö systeemisten sympatomimeettien kanssa saattaa lisätä sydämen rytmihäiriötaipumusta.

Teofylliinin vaikutus voimistuu, jos sitä käytetään samanaikaisesti muiden ksantiinijohdosten, beeta-sympatomimeettien tai kofeiinin kanssa.

Litiumin ja beeta-salpaajien vaikutus voi heikentyä samanaikaisesti teofylliinin kanssa käytettäessä.

Teofylliini voi voimistaa seuraavien lääkeaineiden vaikutusta samanaikaisesti käytettäessä:

- Diureetit (esim. furosemiidi). Teofylliinin ja furosemidin plasman kaliumpitoisuutta pienentävät vaikutukset voivat olla additiivisia.
- Halotaani: samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavia sydämen rytmihäiriöitä.

Mäkikuismautetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat pienentää teofylliinin pitoisuutta plasmassa.

Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

Teofylliinin hajoaminen voi nopeutua ja/tai sen hyötyosuus ja teho voivat heikentyä tupakoitsijoilla. Teofylliiniannosta saattaa olla tarpeen suurentaa joissakin tapauksissa.

4.6 Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Harkittaessa teofylliinin käyttöä raskauden aikana pitää ottaa huomioon sekä hyödyt että haitat. Teofylliini läpäisee istukan, ja sikiön plasman lääkepitoisuudet voivat ylittää äidin pitoisuudet, jolloin sikiössä voi ilmetä yliannostuksesta johtuvia vaikutuksia. Sikiöön kohdistuvia pysyviä haittavaikutuksia ei ole kuvattu.

Erityisesti pitää välttää teofylliinin käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, sillä kliininen käyttökokemus raskauden tässä vaiheessa on vähäistä. Toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana teofylliinin käyttöä pitää harkita tarkkaan ja ottaa huomioon käytön riskit ja hyödyt.

Raskauden edetessä teofylliinin sitoutuminen plasman proteiineihin ja puhdistuma voivat heikentyä, jolloin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen haittavaikutusten välttämiseksi.

Jos raskaana olevaa hoidetaan teofylliinillä raskauden loppuvaiheessa, kohdun supistukset saattavat heikentyä tai estyä. Prenataalisesti teofylliinille altistuneita vastasyntyneitä pitää tarkkailla huolellisesti mahdollisten teofylliinin vaikutusten varalta.

Imetys

Koska teofylliini erittyy äidinmaitoon, lapselle voi tulla terapeuttisia pitoisuuksia plasmaan. Siksi imettävälle äidille annettu teofylliinin terapeuttinen annos pitäisi pitää niin pienenä kuin mahdollista, ja rintaruokinnan pitäisi tapahtua juuri ennen lääkkeenottoa aina kun mahdollista.

Imeväistä pitää tarkkailla mahdollisten teofylliinin vaikutusten varalta. Jos suuriannoksinen teofylliinihoito katsotaan äidille välttämättömäksi, imetys pitää lopettaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi heikentää ajokykyäsi tai kykyäsi käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset riippuvat suuressa määrin plasman lääkeainepitoisuuksista, joskin yksilöllisiä eroja on havaittu.

Paikalliset ruuansulatuskanavan ärsytysoireet, kuten ylävatsakivut, pahoinvointi ja oksentelu, ovat tavallisimpia teofylliinin haittavaikutuksia.

Yleisimpiä systeemisiä haittavaikutuksia ovat vapina, päänsärky ja ruuansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu ja ruokahaluttomuus, jotka useimmiten häviävät ajan kuluessa tai annosta pienentämällä. Ihottumia, nokkosrokkoa ja unihäiriöitä on myös raportoitu. Lapsilla on satunnaisesti havaittu käyttäytymis- ja koulunkäyntihäiriöitä. Plasman lääkepitoisuuksien ylittäessä 140 mikromol/l (25 mg/l) vakavien haittavaikutusten, kuten nopeiden rytmihäiriöiden ja kouristusten, riski suurenee merkittävästi. Tällöin hoito on välittömästi lopetettava ja plasman teofylliinipitoisuutta seurattava.

Toistuvat annokset lyhyin väliajoin saattavat suurentaa veren alkoholipitoisuuden havaittavalle tasolle.

Haittavaikutusten yleisyys elinluokittain:

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): yliherkkyysoireet.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$): hypokalemia, seerumin suurentunut kalsiumpitoisuus, hyperglykemia, hyperurikemia, muutokset seerumin elektrolyyttipitoisuuksissa.

Hermosto

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$): päänsärky, kiihtymys, vapina, levottomuus, unettomuus.
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): kouristukset

Sydän

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$): takykardia, rytmihäiriöt, palpitaatiot, verenpaineen lasku.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$): pahoinvointi, oksentelu, ripuli, närästys.

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$): lisääntynyt diureesi, seerumin kreatiinipitoisuuden suureneminen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytyksen oireet: Kun teofylliinin terapeuttinen pitoisuus plasmassa on korkeintaan 20 mg/l, tunnetut haittavaikutukset, kuten maha-suolikanavan vaivat (pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus), keskushermostoperäiset oireet (kiihtymys, ahdistuneisuus, rauhattomuus, päänsärky, unettomuus, huimaus, kouristukset) ja sydämen toiminnan häiriöt (verenpaineen lasku, sydämentykytykset, rytmihäiriöt) ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita henkilön alttiudesta riippuen.

Kun teofylliinin terapeuttinen pitoisuus plasmassa on yli 20 mg/l, esiintyy yleensä samoja oireita, mutta ne ovat voimakkaampia. Kun pitoisuus on yli 25 mg/l, saattaa esiintyä keskushermosto- ja sydänoireita, jopa kouristuksia, vaikeita sydämen rytmihäiriöitä, sydämen vajaatoimintaa ja verenkierron heikkenemistä. Lievempien haittavaikutusten esiintyminen ei välttämättä ennusta näitä reaktioita.

Yliannostus voi myös aiheuttaa rhabdomyolyyssia.

Yliannostuksen hoito edellyttää aina sydämen toiminnan ja verenpaineen tarkkaa seuranta. Teofylliinihoito on keskeytettävä ja teofylliinin pitoisuus plasmassa määritettävä. Takyarytmiat voidaan hoitaa sydänselektiivisellä beetasalpaajalla. Kammioarytmiat hoidetaan lidokaiinilla tai toissijaisesti selektiivisellä beetasalpaajalla. Annettaessa beetasalpaajaa astmatikolle tulee muistaa bronkusobstruktion vaara.

Kouristusten hoitoon soveltuvat diatsepaami, fenobarbitaali tai dihydantoini. Kouristusten ehkäisy saattaa edellyttää suuria annoksia.

Suuria teofylliinipitoisuuksia voidaan pienentää käyttämällä hiilisuodattimella tehostettua hemoperfuusiota. Useimmiten hemoperfuusio ei ole tarpeen, sillä teofylliini metaboloituu riittävän nopeasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ksantiinijohdokset, teofylliini

ATC-koodi: R03DA04

Theofol comp. -oraaliliuoksen pääasiallinen vaikuttava aine on teofylliini-1,3-dimetyylihydraatti. Se sisältää myös guaifenesiiniä, joka toimii ekspektoranttina.

Teofylliinin pääasiallinen vaikutus, keuhkoputken sileän lihaksen relaksaatio, välittyy fosfodiesteri-2:n eston kautta. Tällöin solunsisäisen cAMP:n hajoaminen hidastuu ja sen lihassolua relaksoiva vaikutus tehostuu. Tämän lisäksi teofylliini on osoitettu vähentävän välittäjäaineiden vapautumista syöttösoluista ja tulehdukseen liittyvää kudosturvotusta sekä nopeuttavan mukosiliaarista puhdistumaa. Lisäksi se stimuloi hengityskeskusta ja voimistaa heikentyneen pallealihaksen supistusta. Teofylliinillä on myös osoitettu olevan sydämeen kohdistuvaa kronotrooppista ja inotrooppista vaikutusta sekä lievä diureettinen vaikutus.

Guaifenesiinin vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta sen on osoitettu vähentävän liman viskositeettia ja edistävän mukosiliaarista puhdistumaa keuhkoputkitulehduksen yhteydessä.

5.2 Farmakokineetiikka

Teofylliini imeytyy suolesta melko nopeasti ja täydellisesti. Maksimipitoisuus saavutetaan noin 2 tunnin kuluessa. Teofylliini jakautuu nopeasti kudoksiin ja sitoutuu plasman proteiineihin noin 60-prosenttisesti. Teofylliini metaboloituu maksassa lähes täydellisesti, vain 10 % erittyy virtsaan muuttumattomana. Metaboliiteilla ei ole osoitettu olevan kliinisesti merkitseviä vaikutuksia. Teofylliini eritetään elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta. Tupakoimattomien aikuisten elimistössä teofylliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7–8 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika riippuu kuitenkin monista tekijöistä. Eliminaatio on tavallista nopeampaa lasten ja tupakoitsijoiden elimistössä sekä eräiden lääkkeiden yhteiskäytön aikana (ks. 4.5). Eliminaatio tapahtuu tavallista hitaammin keskosten ja maksakirroosista, sydämen tai keuhkojen vajaatoiminnasta kärsivien sekä kuumeilevien potilaiden elimistössä samoin kuin eräiden lääkkeiden yhteiskäytön aikana (ks. 4.5).

Teofylliinin terapeuttinen alue on kapea, mistä syystä tehokkaan hoitoannoksen löytäminen saattaa edellyttää toistuvia pitoisuusmäärityksiä. Tehokkaat pitoisuudet plasmassa: 5–12 µg/ml (pitoisuutta 20 µg/ml ei saa ylittää).

Theofol comp. -oraaliliuoksen sisältämällä guaifenesiinillä ei ole vaikutusta teofylliinin metaboliaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teofylliiniä ja muita ksantiini johdannaisia on käytetty pitkään astman ja eräiden muiden sairauksien hoidossa. Kliinisen käytön yhteydessä ei ole havaittu vaikutusta lisääntymiskykyyn eikä perimään, mutta aineen toksisuutta ei ole testattu nykyvaatimusten mukaan. Guaifenesiinin ei pitkään kestäneen käytön aikana ole raportoitu aiheuttaneen sikiövaurioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi, appelsiiniöljy, sitruunaöljy, korianteriöljy, anisöljy, laimea natriumhydroksidiliuos, etanoli (96-prosenttinen), puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

500 ml, ruskea lasinen lääkepullo, alumiininen sinettirenkaallinen kierresuljin

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6088

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.9.1970

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.7.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2017