

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retafyllin 200 mg depottabletit
Retafyllin 300 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

200 mg depottabl.: Yksi tabletti sisältää 200 mg teofylliiniä.
300 mg depottabl.: Yksi tabletti sisältää 300 mg teofylliiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 200 mg:n depottabletti sisältää enintään 10 mg hydrattua risiniöljyä.
Yksi 300 mg:n depottabletti sisältää enintään 15 mg hydrattua risiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

200 mg depottabl.: Valkoinen tai melkein valkoinen, tasainen, viistoreunainen, jakourteellinen tabletti, halkaisija 8,9–9,1 mm.

300 mg depottabl.: Valkoinen tai melkein valkoinen jakourteellinen kapselitabletti, pituus 14,0–14,2 mm, leveys 6,0–6,2 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma ja muut obstruktiiviset keuhkosairaudet, kuten krooninen keuhkoputkentulehdus.

Teofylliiniä ei saa käyttää ensisijaisena lääkkeenä lasten astman hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen riippuen taudin vaikeusasteesta ja potilaan sietokyvystä.

Annos tulee laskea käyttäen potilaan ihannepainoa.

Tehokkaana teofylliinin seerumipitoisuutena pidetään 5–12 mikrog/ml (20 mikrog/ml ei saa ylittyä). Jos samanaikaisesti käytetään β_2 -reseptoriagonisteja, viitealueen alarajoilla olevat teofylliinipitoisuudet voivat riittää.

Aikuiset

Aloitusannos on 300 mg kahdesti päivässä kolmen päivän ajan. Tämän jälkeen teho tulee arvioida potilaan vasteen mukaan ja annos voidaan tarvittaessa nostaa 450 mg:aan kahdesti päivässä tai vastaavasti

vähentää 150 mg:aan kahdesti päivässä.

Maksan vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, virusinfektio ja kuumeita

Suosittelut aloitusannos maksan vajaatoimintaa, sydämen vajaatoimintaa ja virusinfektiota sairastaville tai kuumeisille potilaille on 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa vähintään kolmen vuorokauden käytön jälkeen asteittain siten, että kerta-annosta (aamu- ja iltannosta) nostetaan kerrallaan 100 mg. Huolellista seerumin teofylliinipitoisuuksien seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Retafyllin-tabletteja ei tule käyttää alle 6-vuotiaille lapsille. Alle 6-vuotiaille on saatavilla muita paremmin soveltuvia lääkemuotoja.

Lapsille, joilla teofylliinin maksametabolia on erityisen nopeaa, voidaan annostelu tehdä tarvittaessa 8 tunnin välein.

Annostus lapsen painon mukaan seuraavasti:

12–20 kg	100 mg (= 1/2 tabl. 200 mg)	2 kertaa vuorokaudessa (eli 16–10 mg/kg/vrk)
30 kg	150 mg (= 1/2 tabl. 300 mg)	2 kertaa vuorokaudessa (eli 10 mg/kg/vrk)
40 kg	200 mg:n tabletti	2 kertaa vuorokaudessa (eli 10 mg/kg/vrk)
50 kg	200 mg:n tabletti	2 kertaa vuorokaudessa (eli 8 mg/kg/vrk)

Oheiset annossuosituksot ovat hoidon ensimmäisille 1–2 viikolle. Jos teho ei ole riittävä, vuorokausiannosta voidaan nostaa 100–200 mg:n lisäyksin tarkkailemalla potilasta ja pitämällä kolme vuorokautta taukoa annoslisäysten välillä.

Ikäkkäät potilaat

Ikääntyminen saattaa alentaa teofylliinin puhdistumaa.

Seerumin teofylliinipitoisuuden seuranta

Hoidon seurannassa teofylliinipitoisuus tulee mitata 1–2 kertaa vuodessa. Jos seuraavat vuorokausiannokset ylitetään tai jos potilaalla ilmenee hättävää vaikutuksia, seerumin teofylliinipitoisuuksia tulee lisäksi seurata. Seurannan lisätarpeen arviointia varten ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5.

Paino	Vuorokausiannos
20 kg	400 mg
30 kg	600 mg
40 kg	800 mg
≥ 50 kg	900 mg

Seerumin teofylliinipitoisuus määritetään juuri ennen aamuannoksen ottoa. Lisäksi pitoisuus voidaan määrittää 3–6 tuntia lääkkeenoton jälkeen, jolloin se on korkeimmallaan. Tehokkaana teofylliinin seerumipitoisuutena pidetään 5–12 mikrog/ml (20 mikrog/ml ei saa ylittyä). Titratessa potilaan vuorokausiannosta pitoisuusmääritysten mukaisesti, annoskorotukset eivät saisi ylittää 25 %:a normaalista vuorokausiannoksesta. Seerumin teofylliinipitoisuuksien määritykset tulee tehdä, kun vuorokausiannos on pysynyt stabiilina vähintään kolmen vuorokauden ajan.

Vaihdettaessa potilaan lääkitys toiseen teofylliinivalmisteeseen seerumin teofylliinipitoisuudet tulee määrittää ja annostus säätää sen mukaisesti.

Antotapa

Annokset otetaan 12 tunnin välein. Potilaat, joiden oireet pahenevat yöaikaan tai jotka oireilevat aamuisin, voivat hyötyä myös kerta-annostelusta ottamalla koko vuorokausiannoksen illalla.

Depottabletteja ei saa murskata eikä pureskella. Depottabletin voi turvallisesti jakaa yhtä suuriin annoksiin

annoksen sovittamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille metyyliksantiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Alle 6-vuotiaat lapset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seerumin teofylliinipitoisuutta tulisi seurata, mikäli suositellulla annostuksella ei saada riittävää vaikutusta tai potilaalla ilmenee haittavaikutuksia.

Kuume vähentää teofylliinin puhdistumaa. Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen myrkytyksen välttämiseksi.

Seerumin teofylliinipitoisuudet suositellaan määritettäväksi 1–2 kertaa vuodessa ja lisäksi aina kun epäillään kohonneita lääkeainepitoisuuksia (ks. kohta 4.2). Teofylliinin käyttöön on syytä suhtautua varoen ulkustautia, hypertyreosia, verenpainetautiä, sydämen rytmihäiriöitä tai muita kardiovaskulaarisia sairauksia sairastavilla potilailla sekä potilailla, joilla on esiintynyt epileptisiä kohtauksia (ks. kohta 4.8). Teofylliini pitkittää kouristuksia sähköshokkihoidossa.

Lääkeaineen eliminaatio on hidastunut sydämen vajaatoimintaa, keuhkoedeemaa, *cor pulmonalea* tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä myös hypoksemiassa. Kuume ja virusinfektiot (erityisesti influenssa B) saattavat myös hidastaa teofylliinin eliminaatiota. Näissä tilanteissa lääkeannoksen huomattava pienentäminen voi olla tarpeen. Teofylliinin metabolia voi olla muuttunut myös potilailla, joilla on COPD ja akuutti hengitystiesairaus, kuten pneumonia. Varovaisuutta suositellaan lisäksi hoidettaessa potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Tupakointi lisää teofylliinin puhdistumaa, ja tupakoijat voivat tarvita muita korkeampia lääkeannoksia. Ks. myös mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5).

Lapset ovat alttiimpia teofylliinin aiheuttamille kouristuksille jo lääkeaineen terapeuttisilla seerumipitoisuuksilla. Myös kiihtymystä sekä lisääntyneestä virtsaamisesta ja oksentelusta johtuvaa kuivumista esiintyy lapsilla enemmän. Teofylliiniä tulisi käyttää varoen myös vanhuksilla, koska ikääntymisen seurauksena lääkeaineen kinetiikassa voi tapahtua muutoksia.

Metyyliksantiinien toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Tämän vuoksi samanaikaista liiallista käyttöä, kuten yhteisannostelua laskimon ja suun kautta, tulee välttää.

Teofylliini voi voimistaa hypoksiasta, β_2 -agonistihoidosta, kortikosteroideista tai diureeteista johtuvaa hypokalemiaa. Kyseisten potilaiden plasman kaliumpitoisuuksien seuranta suositellaan. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on vaikea astma.

Teofylliinihoitoon liittyen on kuvattu akuutteja porfyriakohtauksia, joten porfyriaa sairastavilla potilailla tulee lääkkeen käyttöä välttää.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää hydrattua risiiniöljyä. Saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset ja farmakodynaamiset interaktiot teofylliinin kanssa ovat mahdollisia. Useat lääkeaineet voivat vaikuttaa teofylliinin puhdistumaan vaikuttamalla etenkin sytokromi P450-oksidaasi CYP1A2:n, mutta myös CYP3A4:n ja CYP2E1:n, oksidatiiviseen metaboliaan. Metabolian estävät ja puhdistumaa alentavat lääkeaineet voivat aiheuttaa teofylliinipitoisuuksien nousua.

Aloitettaessa uusi lääkitys teofylliiniä käyttävälle potilaalle tulisi seerumin teofylliinipitoisuus määrittää muutaman päivän sisällä. Mikäli käytetään lääkkeitä, joilla on todettu yhteisvaikutus, teofylliinipitoisuuksia on syytä seurata.

Anestesia-aineet

Rytmihäiriöriski on lisääntynyt, mikäli teofylliiniä käytetään samanaikaisesti halotaanin tai pankuronin kanssa. Teofylliinin ja ketamiinin yhteiskäyttöön liittyy lisääntynyt kouristusriski.

Antineoplastiset aineet

Aminoglutetimidi saattaa lisätä teofylliinin puhdistumaa.

Beetasalpaajat

Beetasalpaajien käyttöä tulee huolella harkita jokaisella potilaalla, jolla on bronkokonstriktiota. Ei-selektiivisesti vaikuttavia aineita ei tulisi käyttää, koska ne voivat aiheuttaa keuhkoputkien supistumista. Propranololi estää lisäksi teofylliinin metaboliaa.

Bentsodiatsepiinit

Teofylliini vähentää diatsepaamin ja muiden bentsodiatsepiinien sedatiivisia ja psykomotorisia vaikutuksia.

Disulfraami

Disulfraami heikentää teofylliinin puhdistumaa ja teofylliinin annostusta tulisi yhteiskäytössä vähentää.

Diureetit

Diureettien ja teofylliinin yhteiskäyttö voi aiheuttaa hypokaleemiaa.

Ehkäisytabletit

Ehkäisytabletit voivat vähentää teofylliinin puhdistumaa.

Epilepsialääkkeet

Fenytoiini lisää teofylliinin puhdistumaa huomattavasti. Yhteiskäytössä myös fenytoinin pitoisuus voi laskea ja molempien pitoisuuksia on syytä seurata. Myös fenobarbitaali (primidonin metaboliitti) ja karbamatsepiini lisäävät teofylliinin puhdistumaa, ja teofylliini saattaa alentaa karbamatsepiinin pitoisuuksia.

H₂-reseptorinsalpaajat

Simetidiini estää teofylliinin metaboliaa ja alentaa sen puhdistumaa, eikä yhteiskäyttö ole suositeltavaa. Ranitidiini ei ilmeisesti juuri vaikuta teofylliinin puhdistumaan, mutta tapauselostuksissa on kuitenkin kuvattu toksisuutta yhteiskäytössä.

Kalsiumkanavan salpaajat

Verapamiili ja diltiatseemi saattavat alentaa teofylliinin puhdistumaa. Felodipiini saattaa yhteiskäytössä hiukan lisätä teofylliinin puhdistumaa.

Kihtiäkkeet

Allopurinoli voi vähentää teofylliinin puhdistumaa. Sulfiinipyratsoni voi lisätä teofylliinin puhdistumaa.

Kortikosteroidit

Kortikosteroidien ja teofylliinin yhteiskäyttö voi aiheuttaa hypokaleemiaa.

Litium

Teofylliini edistää litiumin puhdistumaa ja alentaa sen pitoisuutta.

Masennuslääkkeet

Fluvoksamiini estää voimakkaasti teofylliinin metaboliaa ja voi johtaa teofylliinipitoisuuden

kohoamiseen. Yhteiskäyttöä on syytä välttää.

Mäkikuisma

(*Hypericum perforatum*), masennuksen hoitoon käytetty rohdosvalmiste, voi lisätä teofylliinin metaboliaa ja alentaa sen pitoisuutta. Yhteiskäyttöä ei suositella.

Metotreksaatti

Metotreksaatti saattaa vähentää teofylliinin puhdistumaa.

Mikrobilääkkeet

Fluorokinolonit, esimerkiksi siprofloksasiini ja jonkin verran myös norfloksasiini, voivat vähentää teofylliinin puhdistumaa ja nostaa sen pitoisuutta. Siprofloksasiinin ja teofylliinin yhteiskäytössä on havaittu alentunutta kouristuskynnystä ja kouristuksia on kuvattu, ja yhteiskäyttöä olisi hyvä välttää. Teofylliiniä ja kinoloneja tulee käyttää yhdessä hyvin varoen pitoisuuksia seuraten, erityisesti ikääntyneillä potilailla.

Makrolidit ovat CYP3A4-inhibiittoreita. Etenkin erytromysiini estää teofylliinin metaboliaa ja voi nostaa teofylliinin pitoisuutta, ja teofylliinin pitoisuuden seuranta suositellaan. Erytromysiinin pitoisuus saattaa myös laskea yhteiskäytössä. Myös klaritromysiini saattaa nostaa teofylliinin pitoisuutta hieman.

Rifampisiini on voimakas maksaaentsyymien indusoija, ja se nopeuttaa teofylliinin puhdistumaa, mikä voi vaatia annosmuutosta.

Imipeneemin ja teofylliinin yhteiskäytössä on kuvattu kouristuksia.

Isoniatsidi alentaa teofylliinin puhdistumaa.

Tetrasykliini saattaa alentaa heikosti teofylliinin puhdistumaa.

Tiabendatsoli vähentää teofylliinin puhdistumaa ja teofylliinin annostusta tulisi vähentää samanaikaisessa käytössä.

Viruslääkkeet

Asikloviiri vähentää teofylliinin puhdistumaa ja voi nostaa sen pitoisuutta. Ritonaviiri lisää teofylliinin puhdistumaa. Interferonien ja teofylliinin samanaikainen käyttö voi nostaa teofylliinin pitoisuutta. Influenssarokote voi vähentää teofylliinin puhdistumaa.

Rytmihäiriölääkkeet

Amiodaroni, propafenoni ja meksiletiini voivat hidastaa teofylliinin puhdistumaa ja nostaa sen pitoisuuksia.

Adenosiinireseptorin antagonistina teofylliini voi vaikuttaa adenosiinien tehoon rytmihäiriöiden hoidossa.

Sympatomimeetit

β_2 -agonistit voivat yhteiskäytössä teofylliinin kanssa lisätä hypokalemiaa, hyperglykemiaa, takykardiaa, hypertensiota ja vapinaa. Plasman kaliumtasoja tulee seurata. Isoprenaliini ja terbutaliini saattavat edistää teofylliinin puhdistumaa ja fenyylipropanoliamidi vähentää teofylliinin puhdistumaa. Samanaikaisen efedriinin ja teofylliinin annostelun on raportoitu voimistavan keskushermostoon ja ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Tiklopidiini

Tiklopidiini vähentää teofylliinin puhdistumaa ja voi nostaa sen pitoisuutta.

Muut yhteisvaikutukset

Äkilliset muutokset päivittäisessä kofeiinia sisältävien tuotteiden nauttimisessa voivat vaikuttaa teofylliinin eliminaatioon.

Tupakointi lisää teofylliinin puhdistumaa. Vaikutus voi kestää viikkoja lopettamisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Teofylliinin raskauden aikaiseen käyttöön tulee suhtautua harkiten.

Teofylliini läpäisee istukan. Se voi hidastaa synnytystä ja on raportoitu tapauksia, joissa teofylliini on aiheuttanut sitä käyttäneiden äitien vastasyntyneille lapsille takykardiaa, ärtyneisyyttä ja oksentelua. Raskauden aikaisessa käytössä suositellaan kuukausittaista seerumin teofylliinipitoisuuden määrittystä sekä määrittystä synnytyksen jälkeen.

Imetys

Teofylliinin imetyksen aikaiseen käyttöön tulee suhtautua harkiten.

Teofylliini erittyy ihmisen rintamaitoon ja on havaittu vaikutuksia hoitoa saaneiden naisten rintaruokkimissa imeväisissä. Sen puoliintumisaika on erityisen pitkä keskosilla, joille annos saattaa aiheuttaa haittoja. Lapsilla on kuvattu ärtyneisyyttä. Rintaruokinta tulisi tehdä ennen lääkkeen ottoa ja äidin seerumin teofylliinipitoisuus tulisi pitää viitealueen alarajoilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Retafyllin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hoidon alkuvaiheessa mahdollisesti ilmenevän takykardian vuoksi ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä voi olla syytä harkita.

4.8 Haittavaikutukset

Arviolta 10–15 % potilaista saa teofylliinistä haittavaikutuksia. Yleisimpiä ovat ruoansulatuskanavan oireet, jotka kuitenkin vähenevät tai häviävät pitkäaikaisessa käytössä tai annosta pienennettäessä. Haittavaikutukset liittyvät seerumin teofylliinipitoisuuteen, mutta vaikutus on kuitenkin hyvin yksilöllistä. Haittavaikutukset ovat yleisempiä yli 110 mikromol/l:n (20 mikrog/ml) pitoisuuksilla. Jos teofylliinipitoisuus nousee yli 140 mikromol/l (25 mikrog/ml), riski rytmihäiriöille ja keskushermosto-oireille lisääntyy.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleiset (≥ 10), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia, hypokalemia	Hyponatremia, hypofosfatemia, hyperurikemia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus, ärtyneisyys, hermostuneisuus, levottomuus		Masennus, sekavuus, dementia, psykoosi
Hermosto	Vapina, päänsärky, huimaus		Kouristukset*
Sydän	Palpitaatio		Takykardia, rytmihäiriöt
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, gastroesofageaalinen refluksi		
Iho ja ihonalainen kudος		Urtikaria, ihottuma, kutina	
Luusto, lihakset			Lihaskramppit

ja sidekudos			
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaretentio (miehillä)

*Kouristusriski on lisääntynyt asidoosissa, hyperkarbiassa sekä maksasairauksien aiheuttamassa hypoalbuminemiassa.

Vaskulaarisia kollapseja, kaksi hepatiittitapausta ja yksi Stevens-Johnsonin syndroomatapaus on myös kuvattu. Teofylliini voi lisätä vapaiden rasvahappojen määrää plasmassa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Teofylliini voi aiheuttaa kuolemaan johtavia myrkytystapauksia. Yliannostuksen oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, verioksenukset, ripuli, vatsakivut, päänsärky, levottomuus, vapina, hypotensio, takykardia, hyperventilaatio ja tajunnantason lasku. Useimmat oireet esiintyvät seerumin yli 20 mikrog/ml:n teofylliinipitoisuuksilla. Fokaalisia ja yleistyneitä toonis-kloonisia kouristuksia voi esiintyä, joskus ilman aiempia toksisuusoireita. Kouristukset esiintyvät yleensä 40 mikrog/ml:n ylittävillä seerumipitoisuuksilla ja voivat olla vaikeahoitoisia. Teofylliini voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten eteis- ja kammiolisälyönitejä, eteisvärinää ja supraventrikulaarisia ja multifokaalisia atriaalisia takykardioita. Muita oireita voivat olla suolistoverenvuodot, metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyperglykemia, hyperkalsemia sekä rhabdomyolyyysi ja siihen liittyen munuaisten vajaatoiminta. Kroonisissa myrkytyksissä toksisia oireita voi esiintyä matalammilla pitoisuuksilla kuin akuutissa yliannostuksessa.

Myrkytyksen hoitona on tarvittaessa mahalaukun tyhjennys (suuri määrä depottabletteja otettu lyhyen ajan sisällä). Erityisen tärkeää on lääkehiilen anto toistuvasti. Laksatiivin käyttöä voidaan harkita. Hoito on oireenmukaista. Hengitystä, hemodynamiikkaa ja neste-, elektrolyytti- ja happo-emästasapainoa sekä munuaisfunktioita tulee seurata ja mahdolliset häiriöt, etenkin hypokalemia ja asidoosi, korjata. EKG:tä tulee seurata. Seerumin teofylliinipitoisuutta täytyy seurata. Jos kyseessä on vaikea myrkytys (tai teofylliinin pitoisuus ylittää 100 mikrog/ml), on syytä harkita hemoperfuusiota. Diatsepaamia tai fenobarbitaalia voidaan käyttää kouristusten hoitoon. Fenytoiinin teho kouristuksiin saattaa olla huono. Takykardioiden hoitoon voidaan harkita beetasalpaajaa, huomioiden kuitenkin beetasalpaajien mahdollinen keuhkoputkia supistava vaikutus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, Ksantiinijohdokset, ATC-koodi: R03DA04

Teofylliini on ksantiinijohdannainen, jota on käytetty astman aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen ehkäisyyn. Teofylliini relaxoi sileälihasta erityisesti keuhkoputkissa, stimuloi keskushermostoa ja sydäntä sekä lisää virtsaneritystä. Lisäksi lääkeaine aiheuttaa keuhkoverisuonten laajenemista,

stimuloi hengitysteiden värekarvatoimintaa sekä vähentää tulehdusvälittäjäaineiden vapautumista syöttösoluista. Teofylliinin vaikutusmekanismeja on esitetty useita. Lääkeaine estää kilpailevasti nukleotidifosodiesterasientsyymiä, minkä seurauksena solunsisäisen syklisen AMP:n määrä kasvaa. Lääkeaineella on lisäksi vaikutuksia solunsisäisen kalsiumin säätelyyn. Lisäksi teofylliini toimii adenosinireseptoreiden A₁ ja A₂ antagonistina, lisää endogeenisten katekoliamiinien vapautumista ja vähentää epäsuorasti prostaglandiinisynteesiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Tehokkaana teofylliinin seerumipitoisuutena pidetään 5–12 mikrog/ml (20 mikrog/ml ei saa ylittyä).

Teofylliini imeytyy lähes täysin otettaessa suun kautta. Ensivaiheen metabolia on merkityksetöntä. Hyötyosuus on useimmilla depotvalmisteilla lähes 100 %. Teofylliinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan depotvalmisteilla 4–5 tunnin kuluessa. Samanaikainen ruokailu pidentää huippupitoisuuden saavuttamista, mutta ei yleensä vaikuta hyötyosuuteen. Makuulla olo (yleensä yöaika) hidastaa tai alentaa teofylliinin imeytymistä depot-lääkemuodoista. Teofylliini jakautuu nopeasti elimistöön. Keskimääräinen jakautumistilavuus on n. 0,5 l/kg. Terapeuttisilla pitoisuuksilla noin 60 % lääkeaineesta on sitoutuneena plasman proteiineihin. Vastasyntyneillä ja potilailla, joilla on maksakirroosi, sitoutuminen on vähäisempää. Teofylliini läpäisee veri-aivoesteen ja istukan ja kulkeutuu myös rintamaitoon.

Teofylliini erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Alle 15 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Keskosilla ja vastasyntyneillä 50–90 % erittymisestä tapahtuu kuitenkin munuaisten kautta. Teofylliini eliminoituu pääasiassa maksassa, jossa teofylliini metaboloituu 1,3-dimetyylivirtsahapoksi, 1-metyylivirtsahapoksi (väliaine 1-metyyliksantiini) ja 3-metyyliksantiiniksi. Se metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -isoentsyymi CYP1A2:n, mutta myös CYP2E1:n ja CYP3A4:n, kautta. Muutos kofeiiniksi on lisäksi tärkeä eliminaatioreitti keskosille ja vastasyntyneille. Teofylliinin puoliintumisaika terveillä tupakoimattomilla astmaattisilla aikuisilla on 6–12 tuntia, lapsilla 1–5 tuntia, tupakoijilla 4–5 tuntia ja vastasyntyneillä ja keskosilla 10–45 tuntia. Teofylliinin eliminaatioissa on suuria yksilöiden välisiä eroja kaikissa ikäluokissa. Lisäksi potilaiden teofylliinin eliminaationopeudet voivat yksilöittäin vaihdella eri aikoina 30 %. Teofylliinin maksametabolia on saturoituvaa. Muu samanaikainen lääkitys voi vaikuttaa sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta teofylliinin eliminaatioon. Muita teofylliinin puhdistumaan heikentävästi vaikuttavia tekijöitä ovat maksakirroosi (ei akuutti hepatiitti tai kolestaasi), vaikea sydämen vajaatoiminta tai *cor pulmonale*, kuume ja virusinfektiot – erityisesti influenssa B.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metyyliksantiineilla on hiirikokeissa raportoitu olleen teratogeenisiä ominaisuuksia, mutta tätä ei ole epidemiologisissa tutkimuksissa ihmisellä pystytty osoittamaan. Raportit teofylliinin mahdollisesti syöpää aiheuttavasta vaikutuksesta ihmisellä ovat olleet ristiriitaisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Polyakrylaattidispersio 30 %
Karbomeerit
Risiiniöljy, hydrattu
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ruskea, tyypin III lasitölkki, alumiinikierrekorkki.
100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

200 mg depottabl.: 9540
300 mg depottabl.: 9541

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.10.1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.10.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retafyllin 200 mg depottabletter

Retafyllin 300 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

200 mg depottabl.: En tablett innehåller 200 mg teofyllin.

300 mg depottabl.: En tablett innehåller 300 mg teofyllin.

Hjälpämnen med känd effekt:

En 200 mg filmdragerad tablett innehåller upp till 10 mg hydrogenerad ricinolja.

En 300 mg filmdragerad tablett innehåller upp till 15 mg hydrogenerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

200 mg depottabl.: Vit eller nästan vit, jämn tablett med fasade kanter och brytskåra, diameter 8,9–9,1 mm.

300 mg depottabl.: Vit eller nästan vit kapseltablett med brytskåra, längd 14,0–14,2 mm, bredd 6,0–6,2 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma och andra obstruktiva lungsjukdomar, såsom kronisk bronkit.

Teofyllin får inte användas som primär medicinering för behandling av astma hos barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är individuell beroende på sjukdomens svårighetsgrad och patientens tolerans.

Dosen ska räknas med hjälp av patientens idealvikt.

En effektiv serumkoncentration av teofyllin anses vara 5–12 mikrog/ml (20 mikrog/ml får inte överskridas). Om man samtidigt använder β_2 -receptoragonister kan teofyllinkoncentrationerna vid den nedre gränsen av referensområdet räcka.

Vuxna

Startdosen är 300 mg två gånger per dag under tre dagar. Efter detta ska effekten utvärderas enligt patientens svar och dosen kan vid behov höjas till 450 mg två gånger per dag, eller motsvarande minska dosen till 150 mg två gånger per dag.

Nedsatt leverfunktion, hjärtsvikt, virusinfektion och febertillstånd

Den rekommenderade startdosen för patienter med nedsatt leverfunktion, hjärtsvikt och virusinfektion eller en febrig patient är 200 mg två gånger per dygn. Vid behov kan dosen höjas gradvis efter att man använt läkemedlet i minst tre dygn genom att höja engångsdosen (morgon- och kvälldosen) på en gång med 100 mg. Noggrann övervakning av serumets teofyllinkoncentration rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Barn under 6 år ska inte använda Retafyllin-tabletter. För barn under 6 år finns lämpligare läkemedelsformer tillgängliga.

För barn med en särskilt snabb levermetabolism av teofyllin kan administreringen göras med 8 timmars mellanrum vid behov.

Doseringen enligt barnets vikt är följande:

12–20 kg	100 mg (= ½ tabl. 200 mg) 2 gånger per dygn (d.v.s. 16–10 mg/kg/dygn)
30 kg	150 mg (= ½ tabl. 300 mg) 2 gånger per dygn (d.v.s. 10 mg/kg/dygn)
40 kg	200 mg tablett 2 gånger per dygn (d.v.s. 10 mg/kg/dygn)
50 kg	200 mg tablett 2 gånger per dygn (d.v.s. 8 mg/kg/dygn)

De ovanstående dosrekommendationerna är för de första 1–2 veckorna av behandlingen. Om effekten inte är tillräcklig kan dygnsdosen höjas med 100–200 mg genom att övervaka patienten och hålla en paus på tre dygn mellan dosökningarna.

Äldre patienter

Åldrande kan minska på clearance av teofyllin.

Övervakning av serumets teofyllinkoncentration

Under övervakningen av behandlingen ska teofyllinhalten mätas 1–2 gånger om året. Om följande dygnsdoser överskrids eller om det förekommer biverkningar hos patienten, ska serumets teofyllinkoncentrationer också övervakas. För utvärdering av övervakningens behov, se även avsnitt 4.4 och 4.5.

Vikt	Dygnsdos
20 kg	400 mg
30 kg	600 mg
40 kg	800 mg
≥ 50 kg	900 mg

Serumets teofyllinkoncentration bestäms direkt innan administrering av morgondosen. Dessutom kan koncentrationen bestämmas 3–6 timmar efter administrering av läkemedlet, då den är som störst. En effektiv serumkoncentration av teofyllin anses vara 5–12 mikrog/ml (20 mg/ml får inte överskridas). När man titrerar patientens dygnsdos enligt koncentrationsbestämningarna, får dosökningarna inte överskrida 25 % av den normala dygnsdosen. Serumets teofyllinkoncentrationer ska bestämmas då dygnsdosen hållits stabil under minst tre dygn.

När patientens medicinering byts ut mot ett annat teofyllinpreparat ska serumets teofyllinkoncentrationer bestämmas och doseringen regleras enligt den.

Administreringsätt

Doserna tas med 12 timmars mellanrum. Patienter, vars symptom förvärras under natten eller som har symptom på morgonen, kan även ha nytta av engångsdosering genom att ta hela dygnsdosen på kvällen.

Depottabletterna får inte krossas eller tuggas. Depottabletten kan säkert delas i två lika stora doser för att justera dosen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra metylxantiner eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Barn under 6 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Serumets teofyllinkoncentration bör övervakas om en tillräcklig effekt inte fås med den rekommenderade dosen, eller om det förekommer biverkningar hos patienten.

Feber minskar på clearance av teofyllin. En minskning av dosen kan behövas för att undvika förgiftning.

Det rekommenderas att serumets teofyllinkoncentrationer bestäms 1–2 gånger om året och alltid då man misstänker förhöjda läkemedelskoncentrationer (se avsnitt 4.2). Användningen av teofyllin ska ske försiktigt hos patienter med ulkussjukdom, hypertyreos, högt blodtryck, hjärtarytmier eller andra kardiovaskulära sjukdomar, samt hos patienter som haft epileptiska anfall (se avsnitt 4.8). Teofyllin förlänger kramper under elektrokonvulsiv behandling.

Läkemedlets eliminering har fördröjts hos patienter med hjärtsvikt, lungödem, *cor pulmonale* eller nedsatt leverfunktion och vid hypoxemi. Feber och virusinfektioner (särskilt influensa B) kan också fördröja elimineringen av teofyllin. I dessa situationer kan en betydande minskning av läkemedelsdosen krävas. Metabolismen av teofyllin kan också vara förändrad hos patienter med COPD och akut andningsvägssjukdom, såsom pneumoni. Försiktighet rekommenderas också vid behandlingen av patienter med medelsvårt eller svårt nedsatt njurfunktion.

Rökning ökar clearance av teofyllin, och rökare kan behöva högre läkemedelsdoser än normalt. Se även eventuella interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner (se avsnitt 4.5).

Barn är mer benägna för kramper orsakade av teofyllin redan med terapeutiska serumkoncentrationer av läkemedlet. Också upprördhet och uttorkning som orsakats av ökad urinering och kräkning förekommer oftare hos barn. Teofyllin bör också användas med försiktighet hos äldre patienter, eftersom det som en följd av åldrande kan ske förändringar i läkemedlets kinetik.

De toxiska effekterna av metylxantiner är additiva. På grund av detta ska samtidig överflödigt användning, såsom samtidig intravenös och oral administrering, undvikas.

Teofyllin kan förstärka hypokalemi orsakad av hypoxi, β_2 -agonistbehandling, kortikosteroider eller diuretika. Övervakning av plasmans kaliumkoncentrationer hos dessa patienter rekommenderas. Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med svår astma.

I samband med teofyllinbehandling har det upptäckts akuta porfyriattacker. Därför ska patienter med porfyri undvika att använda läkemedlet.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller hydrogenerad ricinolja. Kan ge magbesvär och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner med teofyllin är möjliga. Flera läkemedel kan ha en effekt på clearance av teofyllin genom att påverka den oxidativa metabolismen av särskilt CYP1A2, men även CYP3A4 och CYP2E1 av cytokrom P450-oxidas. Läkemedel som hämmar metabolism och minskar på clearance kan orsaka en ökning av teofyllinkoncentrationerna. Då man påbörjar en ny medicinering hos en patient som använder teofyllin ska serumets teofyllinkoncentration bestämmas inom några dagar. Om man använder läkemedel med en känd interaktion ska teofyllinkoncentrationerna övervakas.

Anestetika

Risken för arytmier är förhöjd om teofyllin används tillsammans med halotan eller pankuron. Samtidigt bruk av teofyllin och ketamin är förknippat med en ökad risk för kramper.

Antineoplastiska ämnen

Aminoglutetimid kan öka clearance av teofyllin.

Betablockerare

Användning av betablockerare ska övervägas noggrant hos varje patient med bronkkonstriktion. Ämnen med icke-selektiva effekter bör inte användas, eftersom de kan orsaka sammandragning i luftrören. Dessutom hämmar propranolol metabolismen av teofyllin.

Bensodiazepiner

Teofyllin minskar sedativa och psykomotoriska effekter av diazepam och andra bensodiazepiner.

Disulfiram

Disulfiram minskar clearance av teofyllin och dosen av teofyllin bör minskas vid samtidigt bruk.

Diuretika

Samtidigt bruk av diuretika och teofyllin kan orsaka hypokalemi.

Preventivpiller

Preventivpiller kan minska clearance av teofyllin.

Antiepileptika

Fenytoin ökar signifikant clearance av teofyllin. Vid samtidigt bruk kan även fenytoinkoncentrationen sjunka och koncentrationen av de båda ämnena ska övervakas. Också fenobarbital (metabolit av primidon) och karbamazepin ökar clearance av teofyllin, och teofyllin kan minska på koncentrationerna av karbamazepin.

H₂-receptorblockerare

Cimetidin hämmar metabolismen av teofyllin och minskar dess clearance, och samtidigt bruk av dessa rekommenderas inte. Ranitidin påverkar uppenbarligen inte clearance av teofyllin, men i fallbeskrivningar har man ändå beskrivit toxicitet vid samtidigt bruk.

Kalciumantagonister

Verapamil och diltiazem kan minska clearance av teofyllin. Felodipin kan öka clearance av teofyllin en del vid samtidigt bruk.

Gikthämmande medel

Allopurinol kan minska clearance av teofyllin. Sulfipyrazon kan öka clearance av teofyllin.

Kortikosteroider

Samtidigt bruk av kortikosteroider och teofyllin kan orsaka hypokalemi.

Litium

Teofyllin främjar clearance av litium och minskar dess koncentration.

Antidepressiva

Fluvoxamin hämmar starkt metabolismen av teofyllin och kan leda till en förhöjd teofyllinkoncentration. Samtidig användning ska undvikas.

Äkta johannesört

(*Hypericum perforatum*), naturläkemedel för depression, kan öka metabolismen av teofyllin och minska dess koncentration. Samtidigt bruk rekommenderas inte.

Metotrexat

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin.

Antimikrobika

Fluorokinoloner, t.ex. ciprofloxacin och till en viss del även norfloxacin, kan minska clearance av teofyllin och öka dess koncentration. Vid samtidigt bruk av ciprofloxacin och teofyllin har minskad kramptröskel och kramper upptäckts, och samtidigt bruk bör undvikas. Teofyllin och kinoloner ska användas tillsammans mycket försiktigt och koncentrationerna ska övervakas, särskilt hos äldre patienter.

Makrolider är CYP3A4-inhibitorer. Särskilt erytromycin inhiberar metabolismen av teofyllin och kan öka koncentrationen av teofyllin, och övervakning av teofyllinkoncentrationen rekommenderas. Koncentrationen av erytromycin kan också sjunka vid samtidigt bruk. Även klaritromycin kan öka teofyllinkoncentrationen en del.

Rifampicin är en stark inducerare av leverenzymerna och det försnabbar clearance av teofyllin, vilket kan kräva dosjustering.

Vid samtidigt bruk av imipenem och teofyllin har kramper upptäckts.

Isoniazid minskar clearance av teofyllin.

Tetracyklin kan svagt minska clearance av teofyllin.

Tiabendazol minskar clearance av teofyllin och dosen av teofyllin bör minskas vid samtidigt bruk.

Antivirusmedel

Aciklovir minskar clearance av teofyllin och kan öka dess koncentration. Ritonavir ökar clearance av teofyllin. Samtidigt bruk av interferoner och teofyllin kan öka koncentrationen av teofyllin. Influensavaccin kan minska clearance av teofyllin.

Antiarytmika

Amiodaron, propafenon och mexiletin kan fördröja clearance av teofyllin och öka dess koncentrationer.

Som en antagonist för adenosinreceptorer kan teofyllin påverka effekten av adenosin vid behandlingen av arytmier.

Sympatomimetika

Vid samtidigt bruk med teofyllin kan β_2 -agonister öka hypokalemi, hyperglykemi, takykardi, hypertension och darrning. Plasmans kaliumkoncentrationer ska övervakas. Isoprenalin och terbutalin kan främja clearance av teofyllin och fenylpropanolamid kan minska på clearance av teofyllin. Samtidig administrering av efedrin och teofyllin har rapporterats förstärka biverkningar riktade mot centrala nervsystemet och matsmältningskanalen.

Tiklopidin

Tiklopidin minskar clearance av teofyllin och kan öka dess koncentration.

Övriga interaktioner

Plötsliga förändringar i det dagliga intaget av koffeinprodukter kan påverka elimineringen av teofyllin.

Rökning ökar clearance av teofyllin. Effekten kan vara i flera veckor efter att man slutar röka.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av teofyllin under graviditeten ska övervägas noga.

Teofyllin passerar placentan. Det kan fördröja förlossningen och det har rapporterats om fall där teofyllin har orsakat takykardi, irritabilitet och kräkning hos nyfödda barn av mödrar som använt teofyllin. När teofyllin används under graviditeten rekommenderas bestämning av serumets teofyllinkoncentration månatligen och efter förlossningen.

Amning

Användning av teofyllin under graviditeten ska övervägas noga.

Teofyllin utsöndras i människans bröstmjölk och biverkningar hos ammade spädbarn har upptäckts om kvinnan behandlats med teofyllin. Halveringstiden av teofyllin är särskilt lång hos prematura och dosen kan orsaka biverkningar hos dem. Hos barn har irritabilitet upptäckts. Amning bör göras innan man intar läkemedlet och teofyllinkoncentrationen av moderns serum bör hållas vid den nedre gränsen av referensområdet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Retafyllin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av takykardi som eventuellt förekommer i början av behandlingen kan det finnas orsak till att överväga förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10–15 % av patienterna får biverkningar av teofyllin. De vanligaste är symptom i matsmältningskanalen som trots allt minskar eller försvinner vid långvarigt bruk eller då dosen minskas. Biverkningarna är förknippade med serumets teofyllinkoncentration, men effekten är ändå mycket individuell. Biverkningar är vanligast med koncentrationer över 110 mikromol/l (20 mikrog/ml). Om teofyllinkoncentrationen stiger över 140 mikromol/l (25 mikrog/ml) ökar risken för arytmier och symptom i centrala nervsystemet.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande: Mycket vanliga (≥ 10), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi, hypokalemi	Hyponatremi, hypofosfatemi, hyperurikemi	
Psykiska störningar	Sömlöshet, irritabilitet, nervositet, rastlöshet		Depression, förvirring, demens, psykos
Centrala och perifera nervsystemet	Darrningar, huvudvärk, yrsel		Kramper*
Hjärtat	Palpitation		Takykardi, arytmier
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning, aptitlöshet, gastroesofageal reflux		

Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, eksem, klåda	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelkramper
Njurar och urinvägar			Urinretention (hos män)

*Risken för kramper är förhöjd vid acidosis, hyperkarbi och hypoalbuminemi orsakad av leversjukdomar.

Vaskulära kollapsar, två fall av hepatit och ett fall av Stevens–Johnsons syndrom har också upptäckts. Teofyllin kan öka mängden av fria fettsyror i plasman.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Teofyllin kan orsaka dödliga förgiftningsfall. Symptom på överdosering är illamående, kräkning, blodkräkningar, diarré, magsmärta, huvudvärk, rastlöshet, darrning, hypotension, takykardi, hyperventilering och sänkt medvetandegrad. Största delen av symptomen uppkommer med serumkoncentrationer av teofyllin över 20 mikrog/ml. Fokala och generaliserade tonisk-kloniska kramper kan uppträda, ibland utan tidigare toxicitetssymptom. Kramperna uppträder vanligtvis med serumkoncentrationer över 40 mikrog/ml och de kan vara svårbehandlade. Teofyllin kan orsaka hjärtarytmier, såsom extra förmaks- och kammarslag, förmaksflimmer och supraventrikulära och multifokala atriella takykardier. Andra symptom kan vara tarmlödningar, metabol acidosis, hypokalemi, hyperglykemi, hyperkalcemi samt rabdomyolos och förknippad nedsatt njurfunktion. Vid kroniska förgiftningsfall kan toxiska symptom uppträda med lägre koncentrationer än vid en akut förgiftning.

Förgiftningen behandlas vid behov med tömning av magsäcken (en stor mängd depottabletter har intagits inom en kort tid). Det är särskilt viktigt att ge medicinskt kol upprepade gånger. Användning av laxativ kan övervägas. Behandlingen är symptomatisk. Andningen, hemodynamiken och vätske-, elektrolyt och syra-basjämvikten samt njurfunktionen ska övervakas, och eventuella störningar, såsom hypokalemi och acidosis, ska behandlas. EKG och serumets teofyllinkoncentration ska övervakas. Om det är fråga om en svår förgiftning (eller om koncentrationen av teofyllin överskrider 100 mikrog/ml) ska hemoperfusion övervägas. Diazepam eller fenobarbital kan användas för att behandla kramper. Effekten av fenytoin på kramper kan vara dålig. För behandling av takykardier kan man överväga betablockerare, men den eventuella sammandragande effekten av luftrören som betablockerare orsakar ska uppmärksammas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, xantiner, ATC-kod: R03DA04.

Teofyllin är ett xantinderivat som har använts för att förebygga sammandragning av luftrören som orsakas av astma. Teofyllin relaxerar glatt muskelvävnad, särskilt i luftrören, stimulerar centrala nervsystemet och hjärtat samt ökar urinutsöndringen. Dessutom orsakar läkemedlet utvidgning av pulmonella blodkärl, stimulerar funktionen av cilier i andningsvägarna och minskar frigörelsen av inflammationsmediatorer från mastceller. Flera verkningsmekanismer av teofyllin har presenterats. Läkemedlet inhiberar kompetitivt nukleotidfosfodiesterasenzymet, vilket leder till att mängden intracellulärt cykliskt AMP ökar. Läkemedlet har dessutom effekter på regleringen av intracellulärt kalcium. Teofyllin fungerar dessutom som en antagonist för adenosinreceptorerna A₁ och A₂, ökar frigörelsen av endogena katekolaminer och minskar indirekt på prostaglandinsyntes.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En effektiv serumkoncentration av teofyllin anses vara 5–12 mikrog/ml (20 mikrog/ml får inte överskridas).

Oralt administrerat teofyllin absorberas nästan fullständigt. Förstapassagemetabolismen är obetydlig. Biotillgängligheten hos de flesta depotpreparaten är nästan 100 %. Den maximala koncentrationen av teofyllin i plasman nås inom 4–5 timmar med depotpreparat. Samtidigt intag av föda förlänger tiden det tar att nå den maximala koncentrationen, men påverkar vanligtvis inte biotillgängligheten. Liggande ställning (ofta nattetid) förlänger eller minskar absorptionen av teofyllin i depotläkemedelsformer. Teofyllin distribueras snabbt i kroppen. Den genomsnittliga distributionsvolymen är ca 0,5 l/kg. Med terapeutiska koncentrationer är ca 60% av läkemedlet bundet till plasmans proteiner. Hos nyfödda och patienter med levercirros är en mindre del av läkemedlet bundet. Teofyllin passerar blod-hjärnbarriären och placentan och kommer även till bröstmjölken.

Teofyllin utsöndras huvudsakligen via njurarna. Mindre än 15 % av dosen utsöndras oförändrad till urinen. Hos prematura och nyfödda utsöndras ändå 50–90 % via njurarna. Teofyllin elimineras huvudsakligen i levern där det metaboliseras till 1,3-dimetylurinsyra, 1-metylurinsyra (mellanprodukt 1-metylxantin) och 3-metylxantin. Det metaboliseras huvudsakligen genom cytokrom P450-isoenzymet CYP1A2, men också genom CYP2E1 och CYP3A4. Omvandlingen till koffein är dessutom en viktig elimineringsrutt för prematura och nyfödda. Halveringstiden av teofyllin är 6–12 timmar hos friska vuxna med astma som inte röker, 1–5 timmar hos barn, 4–5 timmar hos rökare och 10–45 timmar hos nyfödda och prematura. Det finns stora skillnader i elimineringen av teofyllin mellan individer i alla åldersklasser. Dessutom kan patienternas elimineringshastigheter av teofyllin variera individuellt under olika tider med 30 %. Levermetabolismen av teofyllin är saturerande. En annan samtidig medicinering kan påverka teofyllinets eliminering genom cytokrom P450-enzymsystemet. Andra faktorer med en minskande effekt på clearance av teofyllin är levercirros (inte akut hepatit eller kolestas), svår hjärtsvikt eller *cor pulmonale*, feber och virusinfektioner – särskilt influensa B.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metylxantiner har rapporterats ha teratogena egenskaper i musförsök, men detta har man inte kunnat påvisa i epidemiologiska studier hos människan. Rapporterna om den eventuella karcinogena effekten av teofyllin hos människan har varit motstridiga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon
Polyakrylatdispersion 30 %
Karbomerer
Ricinolja, hydrogenerad
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasburk av typ III med aluminiumskruvlock.
100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg depottabl.: 9540
300 mg depottabl.: 9541

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.10.1987
Datum för den senaste förnyelsen: 24.10.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.1.2022