

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 myöhäisteini-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 sähkösoikkihoitoa.

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 hypertyreoosihoidoa 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 kestoa, joten varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

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

Erityistä 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 adenosinireseptorin 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 hypokalemiaa 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 fenytaiinipitoisuuksia.

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 ravitus

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 kudος

Melko harvinaiset

Kutina
Ihottuma

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinaiset

Lisääntynyt diureesi
Virtsaumpi*

* 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeiden 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 astmaatikoidelle, 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 inotropista 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 pitoisuusmäärityksiä.

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

Ennogen Healthcare (Europe) Ltd
Block B, The Crescent Building,
Northwood, Santry,
Dublin, DO9 C6X8,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8239

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.10.1981

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aminocont 225 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 225 mg aminofyllinhydrat motsvarande 182,25 mg teofyllin.

Aminofyllin är en förening som består av teofyllin och etylendiamin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Ljusbult, filmdragerad depottablett (diameter cirka 9,6 mm) med texten "Napp" på ena sidan och "SA" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av bronkialastma och andra kroniska obstruktiva lungsjukdomar.

Aminofyllin ska inte ges till barn som primärt läkemedel i behandling av astma.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre patienter

Vanlig underhållsdos är 225 mg två gånger dagligen. Doseringen kan vid behov titreras upp. Dosen ska bestämmas individuellt för varje patient.

Pediatrisk population

Aminofyllin får inte ges till barn som väger under 22 kg (motsvarar en cirka 6-åring vikt).

Clearance är högre hos barn jämfört med värdena för vuxna försökspersoner. Vanlig underhållsdos till barn är 10 mg/kg två gånger dagligen. Vissa barn med kronisk astma behöver och tolererar mycket högre doser (11–18 mg/kg två gånger dagligen). Den snabba clearance minskar hos barn i övre tonåren till värdena för vuxna. Av detta skäl kan en lägre dosering behövas för ungdomar.

Allmänt

Teofyllinkoncentrationerna i blodet (i plasma eller serum, beroende på laboratorium) ska helst hållas på nivån 5–15 mikrog/ml. En koncentration på 5 mikrog/ml motsvarar sannolikt den nedre nivån av klinisk effekt. Betydande biverkningar framkommer vanligen då teofyllinkoncentrationerna överskrider 20 mikrog/ml. Teofyllinkoncentrationerna ska övervakas i följande fall:

- då patienten förskrivs en högre dos
- då patienten har en komorbiditet som försvagar clearance
- då aminofyllin används samtidigt med läkemedel som sänker teofyllin-clearance
- under långvarig behandling

- om behandlingssvar inte fås
- om patienten har biverkningar då rekommenderade doser används.

Bioekvivalensen kan inte säkerställas mellan olika depotformulerade aminofyllinpreparat. Då dosen har titrerats till effektiv dos ska patienten inte överföras från Aminocont-behandlingen till ett annat depotformulerings xantinpreparat utan titrering på nytt och kliniskt övervägande.

Distributionen av teofyllin är svag i fettvävnad varför mg/kg-doserna ska beräknas på grundval av kroppens fettfria massa (idealvikt).

Administreringssätt

Oral användning

Depottabletterna ska sväljas hela. De får inte delas i två, tuggas eller krossas. Krossande av tablettens kan leda till att teofyllinet frisläpps snabbt och orsakar överdosering.

Missad dos

Om patienten glömmer att ta en dos men kommer ihåg den inom 4 timmar efter den vanliga tidpunkten för intag kan tablettens tas genast. Nästa dos tas vid vanlig tidpunkt. Om det gått mer än 4 timmar ska läkaren kanske överväga en alternativ behandling tills det är tid att ta nästa dos.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, läkemedel som hör till xantingruppen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iaktas om patienten är äldre eller om patienten har en lever- eller hjärtsjukdom, exacerbationer av lungsjukdom, feber eller nedsatt sköldkörtelfunktion (och då akut behandling av det inleds), emedan eliminationen av teofyllin då kan vara långsammare än vanligt. Minskning av dosen och övervakning av teofyllinkoncentrationen i serum kan behövas.

Aminofyllin ska ges med försiktighet till patienter som lider av sömnlöshet eller har svår blodtryckssjukdom. Läkemedlet ska inte förskrivas till patienter som får elchockbehandling.

Användning av aminofyllin ska undvikas före bildtagning av hjärtat om adenosinreceptoragonister, såsom adenosin, regadenoson och dipyridamol ges i en ven vid bildtagningen (se avsnitt 4.5).

På grund av möjlig ökning av teofyllin clearance kan ökning av dosen och övervakning av teofyllinkoncentrationen i serum vara nödvändigt om patienten har hypertyroidism (och akut hypertyreosbehandling inlett) eller cystisk fibros.

Aminofyllin kan

- irritera mag-tarmkanalen och öka utsöndringen av magsyra, varför försiktighet ska iaktas om patienten har peptiskt magsår
- förvärra hjärtarytmier, varför försiktighet ska iaktas om patienten har en hjärtsjukdom
- öka förekomsten och durationen av krampanfall, varför försiktighet ska iaktas om patienten har krampanfall i anamnesen.

Försiktighet ska iaktas på grund av risken för urinretention om en äldre man har från tidigare partiell urinvägsobstruktion, såsom prostatahypertrofi.

Särskild försiktighet ska iaktas om patienten som behöver akut aminofyllinbehandling har svår astma. I sådana situationer rekommenderas övervakning av teofyllinkoncentrationen i serum.

Försiktighet ska iaktas hos porfyripatienter.

Om tillräckligt svar inte erhålls med rekommenderade doser eller biverkningar förekommer ska teofyllinkoncentrationen i serum övervakas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aminofyllin har kliniskt betydande interaktioner med flera läkemedel. Teofyllinkoncentrationen i plasma ökar, emedan teofyllinclearance minskar då Aminocont-depottabletter används tillsammans med följande läkemedel:

aciklovir, allopurinol, amiodaron, diltiazem, disulfiram, famotidin, fenypropolanamin, flukonazol, furosemid, interferon, isoniazid, karbimazol, klaritromycin, kortikosteroider, erytromycin, mexiletin, metotrexat, nifedipin, nizatidin, orala preventimedel, pentoxifyllin, propafenon, propranolol, ranitidin, cimetidin, tetracykliner, tiabendazol och verapamil. Aminofyllindosen ska då minskas för undvikande av biverkningar.

Teofyllin har visats interagera med några kinolonantibiotika (bl.a. ciprofloxacin och enoxacin). Interaktionerna kan öka teofyllinkoncentrationerna i plasma.

Samtidig användning av aminofyllin och fluvoxamin ska undvikas. Om samtidig användning är oundviklig ska aminofyllindosen minskas och teofyllinkoncentrationerna i serum övervakas noga.

Faktorer som virusinfektioner, leversjukdomar och hjärtsvikt minskar även teofyllinclearance. Det finns kontroversiella rapporter om förstärkt verkan aminofyllin orsakad av influensavaccin. Läkarna ska vara medvetna om eventuell interaktion som kan öka teofyllinkoncentrationerna i serum. Minskning av dosen kan behövas även hos äldre patienter. Sköldkörtelsjukdom eller behandling av den kan ändra teofyllinkoncentrationerna i plasma.

Samtidig användning av aminofyllin kan

- hindra effekten av adenosinreceptoragonisterna (adenosin, regadenoson, dipyridamol) som ges intravenöst (se avsnitt 4.4)
- försvaga bensodiazepinernas lugnande verkan
- orsaka rytmstörningar i samband med användning av halotan
- orsaka trombocytopeni i samband med användning av lomustin
- öka clearance av litium som sker via urinen.

Av denna orsak ska dessa läkemedel användas med försiktighet.

Teofyllinkoncentrationen i plasma minskar, emedan teofyllinclearance ökar då Aminocont-depottabletter används tillsammans med följande läkemedel:

aminoglutetimid, barbiturater, felodipin, fenytoin, karbamazepin, isoprenalin, sulfipyrazon, ritonavir, nifedipin och rifampicin. Också örtmediciner som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan minska teofyllinkoncentrationen i plasma. Aminofyllindosen måste i detta fall eventuellt ökas för erhållande av behandlingssvar.

Clearance av teofyllin kan också för snabbas som följd av rökning och alkoholbruk.

Försiktighet ska iakttas vid användning av följande läkemedel under aminofyllinbehandlingen: övriga xantinläkemedel, β_2 -adrenerga agonister och glukagon. Dessa läkemedel förstärker teofyllinets verkan. Samtidig användning av efedrin kan öka förekomsten av toxiska effekter.

Aminofyllin kan förstärka hypokalemi och hypoxi som orsakas av β_2 -agonister, steroider och diuretika. Särskild försiktighet ska iakttas om patienten som behöver sjukhusbehandling har svår astma. I sådana situationer rekommenderas övervakning av kaliumkoncentrationen i serum. Teofyllin kan minska steady state-fenytoinkoncentrationer.

Särskild försiktighet ska iakttas vid medicinering av patienter som behöver sjukhusbehandling. Därvid rekommenderas övervakning av teofyllinkoncentrationerna i serum.

I samband med användning av ketamin kan aminofyllin sänka kramptröskeln.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Aminofyllin-depottabletter ska inte användas under graviditet om inte användningen är absolut nödvändig. Det finns inte tillräckligt med uppgifter om användningen av teofyllin i kontrollerade undersökningar. Teofyllin passerar över placentan och läkemedelskoncentrationen i fostrets plasma kan överstiga koncentrationerna i moderns plasma varvid effekter orsakade av överdosering kan förekomma hos fostret. Fostrets förmåga att metabolisera teofyllin är liten.

Teofyllin har rapporterats inverka teratogent på mus, råtta och kanin (se avsnitt 5.3) Eventuell risk för människa är okänd.

Amning

Teofyllin utsöndras i bröstmjolk och det ska ges åt ammande kvinna endast då den förväntade nyttan överskrider riskerna för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aminocont-depottabletterna påverkar inte förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna som listas nedan är klassificerade enligt frekvens (vanliga eller mindre vanliga). Förekomsten av vanliga biverkningar är $\geq 1\%$ och förekomsten av mindre vanliga är $< 1\%$.

Immunsystemet

Mindre vanliga

Anafylaktiska reaktioner
Anafylaktoidliknande reaktioner
Överkänslighet

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga

Hyperurikemi

Psykiska störningar

Mindre vanliga

Agitation
Ångest
Sömlöshet
Sömnstörningar

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga

Huvudvärk

Mindre vanliga

Kramper
Yrsel
Tremor

Hjärtat

Mindre vanliga

Förmakstakykardi
Palpitation
Sinustakykardi

Magtarmkanalen

<i>Vanliga</i>	Illamående
<i>Mindre vanliga</i>	Magsmärt Diarré Magbesvär Gastroesofageal reflux Kräkningar

Hud och subkutan vävnad

<i>Mindre vanliga</i>	Klåda Utslag
-----------------------	-----------------

Njurar och urinvägar

<i>Mindre vanliga</i>	Ökad diures Urinretention*
-----------------------	-------------------------------

* Se avsnitt 4.4, emedan teofyllin kan orsaka urinretention hos äldre män som har tidigare partiell urinvägsobstruktion.

Även aptitlöshet kan förekomma. I de flesta fall försvinner den under fortsatt behandling. Vid behov ska dosen minskas.

Även nässelutslag, muskelkramper samt rabdomyolys har rapporterats. Beteende- och skolgångsstörningar har i enstaka fall observerats hos barn.

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

Symtom på akut förgiftning

Teofyllin har ett smalt terapeutiskt index. Teofyllintoxicitet är sannolikast då koncentrationerna i serum överstiger 20 mikrog/ml och blir gradvis svårare då serumkoncentrationerna ökar.

Tecken på överdosering kan vara ångest, illamående, kräkningar, magsmärt, hematemes, hyperglykemi, hypokalemi, syra-basobalans, rabdomyolys, sinustakykardi, hypotension, ventrikulär arytm, orolighet, kramper, muskelkramper och i svåra fall koma.

Allvarliga symtom på överdosering kan förekomma utan föregående symtom.

Behandling av akut förgiftning

Depottabletterna kan frisläppa läkemedlet under flera timmar vilket främjar bildandet av klumpar av osmält tablett eller besöarer i magen. Man kan försöka avlägsna depottabletterna ur magen genom sköljning, men kräkning ska inte framkallas. Patienter ska ges koltabletter. Svår förgiftning behandlas med hemoperfusion med aktivt kol. Patienter övervakas med EKG och vätskebalansen upprätthålls. Symtom (bl.a. hypokalemi, kramper och krampanfall) behandlas genast då de uppträder. Behandling av överdosering kräver alltid noga övervakning av hjärtfunktionen och blodtrycket. Takyarytmier kan behandlas med hjärtselektiv betablockerare. Ventrikulära arytmier behandlas med

lidokain eller i andra hand med selektiv betablockerare. Betablockerare ska ges med särskild försiktighet till astmatiker emedan risken för luftvägssammandragning är stor hos dem. Diazepam, fenobarbital eller dihydantoin lämpar sig för behandling av kramper. Framför allt vid behandling av kramper som beror på överdos av teofyllin kan effekten av vissa läkemedel (såsom bensodiazepiner) som förhindrar kramper vara försvagad, vilket misstänks bero på farmakodynamiska interaktioner. Förhindrandet av kramper kan således kräva stora doser.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamik

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, xantiner, ATC-kod: R03DA05

Aminocont-depottabletternas aktiva substans är aminofyllin eller teofyllin-etylendiamin, som är teofyllins vattenlösliga salt, innehållande ca 86 % vattenfritt teofyllin. Teofyllin är en lufrörsvidgare. Teofyllins huvudsakliga effekt, relaxering av lufrörets släta muskel, förmedlas genom fosfodiesterashämning. Därvid fördröjs nedbrytningen av cAMP i cellen och den muskelrelaxerande verkan effektiveras. Dessutom har teofyllin visats minska frisläppningen av mediatorer från mastceller och inflammation förknippad med vävnadssvullnad samt försnabba mukociliär clearance. Dessutom stimulerar det andningscentrum och förstärker sammandragningen av försvagad diafragma. Teofyllin har också visats ha kronotropisk och inotropisk effekt på hjärtat samt svag diuretisk effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Frisläppningen av aminofyllin är fördröjd i Aminocont 225 mg depottabletten. Därför skiljer sig teofyllins farmakokinetik från det som konstaterats vid användning av vanliga tabletter och lösningar.

Över 90 % av teofyllinet absorberas inom 12 timmar efter att depottabletten svalts. Den maximala koncentrationen i plasma uppnås efter ca 5 timmar. Koncentrationens variation i regelbunden användning är under 50 %. Steady state-koncentrationen uppnås på tre dagar. I regelbunden användning sker ingen anmärkningsvärd ackumulering av teofyllin.

Distribution och bindning till proteiner

Teofyllin distribueras i alla delar av kroppen. Cirka 60 % binds till proteinerna i plasma.

Metabolism och eliminering

Teofyllin metaboliseras i levern och utsöndras huvudsakligen i urinen som 1,3-dimetylurinsyra, 1-metylurinsyra och 3-metylxantin; cirka 10 % utsöndras oförändrat. Metaboliterna har inga anmärkningsvärda effekter.

Faktorer som inverkar på clearance

Ålder, vikt, diet, rökvanor, övriga läkemedel samt hjärt-, andningsorgan- eller leversjukdomar inverkar på clearance av teofyllin. I kroppen på icke-rökande vuxna är elimineringens halveringstid ca 7–8 timmar. Clearance ökar i barns och rökares kroppar samt under samtidigt intag av läkemedel och minskar i kroppen hos prematura samt patienter som har levercirros, hjärtsvikt eller nedsatt lungfunktion eller är febrila. Clearance kan även öka vid kombinerad läkemedelsanvändning (se avsnitt 4.5).

Den terapeutiska bredden för teofyllin är smal. Därför kan fastställandet av den effektiva behandlingsdosen kräva upprepade bestämningar av koncentrationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet och karcinogenicitet

I *in vitro*- och *in vivo*-teofyllinstudier har man konstaterat både positiva och negativa gentoxiska resultat. Karcinogenicitet konstaterades dock inte då teofyllin gavs dagligen till råtta och mus genom munnen under två års tid. Således är det osannolikt att teofyllin kan orsaka någon karcinogenicitetsrisk för människa.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Teofyllin har visats inverka på hangnagares genitalier. Doserna har emellertid varit större än maximal dos för människa, varför detta knappast har någon betydelse i klinisk användning.

I flera embryo- och fosterutvecklingsstudier på råtta, mus och kanin observerades inverkan på utvecklingen som inte berodde på moderns toxicitet vid användning av stora doser av teofyllin. Således bör man anse att teofyllin kan orsaka utvecklingstoxiska effekter på människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna: hydroxietylcellulosa, povidon, cetostearylalkohol, magnesiumstearat och talk.

Tablettens filmdragering:
hypromellos 15 cps
makrogol 400
gul järnoxid (E172)
hypromellos 5 cps
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning, PVC/aluminiumfolie.
56 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ennogen Healthcare (Europe) Ltd

Block B, The Crescent Building,
Northwood, Santry,
Dublin, DO9 C6X8,
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8239

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.10.1981

Datum för det senaste förnyandet: 26.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.03.2023