

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

POLTEOFİLİN 400 mg / 500 ml I.V. infüzyon için enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 100 ml çözelti 80 mg teofilin anhidr içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için antibakteriyel madde içermeyen, steril, apirojen ve tek kullanımlık çözelti.

- Ozmolarite: 257 mOsm/l
- pH: 4.5 (3.5 –6.5)
- Kalori içeriği: 170 kcal/l

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötikendikasyonlar

- Astım belirtilerinin tedavi ve önlenmesinde.
- Kronik bronşit ve amfizemde görülen, geri dönüşümlü bronkospazm belirtilerinin tedavisinde ve önlenmesinde.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

En az toksisiteye yol açacak optimum teofilin düzeyleri 10-20 mikrogram/ml'dir. 20mikrogram/ml üzerindeki değerler toksik etkilere yol açabilir. Özellikle teofilin klerensinde azalmaya yol açacağı bilinen durumlarda (bkz. bölüm 4.4), 15 – 20 mikrogram/ml arasındaki değerlerde dahi, toksisite görülebilir. Terapötik düzeylere ulaşabilmek için gerekli teofilin dozu, atılımdaki farklılıklar nedeniyle hastadan hastaya değişir. Preparatın atılımı açısından hastalar arasında farklılıklar olması ve terapötik kan düzeyi aralığının görece dar olması nedeniyle, teofilin dozu her hasta için bireysel olarak belirlenmelidir. Tedavi sırasında serum teofilin düzeylerinin izlenmesi önerilir. Teofilin yağ dokusuna geçmediği için dozaj, ideal vücut ağırlığı üzerinden mg/kg olarak hesaplanmalıdır.

İntravenöz yoldan uygulamalarda ya da hızla emilen teofilin preparatlarında, sabit kan düzeylerinin ve en uygun klinik yanıtın sağlanması için çocuklarda genellikle 6 saat arayla uygulama önerilir. Erişkinlerde ilaç daha yavaş bir şekilde vücuttan uzaklaştırıldığı için 8 saat arayla uygulama yeterli olur.

Daha yüksek dozun gerektiği erişkin ve çocuklarda, daha az sıklıkta uygulamaya olanak sağlayan ve/veya uzun süreli kullanımda belli bir doz aralığında serum

düzeylerindeki değişikliklerin daha az olmasını sağlayan, emilimi daha yavaş bir preparat tercih edilebilir.

Hızlı salınımlı bir preparattan, yavaş salınımlı bir preparat uygulamasına geçerken, uygulanandoz aynı kalmalı ancak uygulama aralıkları yeniden düzenlenmelidir.

Teofilin, hem yükleme, hem de idame tedavisinde, kalibreli bir infüzyon cihazı kullanılarak aralıklı ya da sürekli olarak intravenöz yoldan uygulanabilir. Her iki uygulama şeklinde de dakikada uygulanan teofilin miktarı 25 mg'ı geçmemelidir. Uygulanacak toplam miktar, aşağıdaki tablolardan seçilebilir.

Acil teofilin tedavisi gerektiren akut astım belirtileri

Hasta Grubu (daha önceden teofilin kullanmayan hastalar)	Yükleme Dozu	İzleyen 12 saatteki idame dozu	12 saatten daha sonraki idame dozu
6 aylıktan 9 yaşına kadar olan çocuklar	5 mg/kg	4 saatte bir 4 mg/kg	6 saatte bir 4 mg/kg
Yaşları 9 ile 16 arasında olan çocuklar ve sigara kullanan erişkinler	5 mg/kg	4 saatte bir 3 mg/kg	6 saatte bir 3 mg/kg
Başka bir hastalığı olmayan ve sigara kullanmayan erişkinler	5 mg/kg	6 saatte bir 3 mg/kg	8 saatte bir 3 mg/kg
Yaşlı ve CorPulmonale'si olan hastalar	5 mg/kg	6 saatte bir 2 mg/kg	8 saatte bir 2 mg/kg
Konjestif kalp yetmezliği ya da karaciğer hastalığı olanlar	5 mg/kg	8 saatte bir 2 mg/kg	12 saatte bir 1-2 mg/kg

Daha önceden teofilin kullanmakta olan hastalar:

Mümkünse, hastanın aldığı son teofilin dozunun hangi yoldan, hangi formda ne kadar süreyle ve ne miktarda olduğu belirlenmelidir. (1 mg teofilin anhidr yaklaşık 1.25 mg aminofilin dihidrata eşdeğerdir.)

Uygulanacak teofilin yükleme dozu, kullanılacak her 0.5 mg/kg'lık teofilinin serum teofilin düzeyini 1 mikrogram/ml yükselteceği göz önüne alınarak belirlenmelidir. İdeal olarak ancak bu belirlemeden sonra serumda ulaşılması istenen konsantrasyonlara hızla ulaşılması mümkün görülüyorsa, yükleme dozundan vazgeçilebilir. Bu mümkün olmadığında, hekim uygun gördüğü en az riskli dozu seçmelidir. Bir miktar riskin göze alınabileceği bir solunum zorluğu durumunda, intravenöz yoldan 2.5 mg/kg yükleme dozunda uygulanan hızlı emilen formdaki teofilin, serum konsantrasyonlarını yaklaşık 5 mikrogram/ml kadar arttıracaktır. Hastada bir teofilin toksisitesi durumu yoksa, bu dozla tehlikeli olabilecek yan etki riski düşüktür.

Bu düzeltilmiş yükleme dozundan sonra, tedaviye yukarıda ilk defa teofilin uygulananlarda önerilen idame dozlarıyla devam edilir.

Kronik tedavide pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Klinikte yavaş titrasyon genellikle tercih edilmektedir. Teofilin anhidrin başlangıç dozu 16 mg/kg/24 saat ya da 400 mg/24 saat'tir. Hangisinde uygulanacak doz daha az ise, o tercih edilmelidir. 6 - 8 saat aralıklarla bölünerek uygulanır. Belirtilen doz, hasta tolere edebildiği sürece ya da maksimum doza ulaşıncaya kadar, 3 günlük aralıklarla, başlangıç dozunun %25'i kadar artırılabilir.

Serum konsantrasyonunun ölçülmediği durumlarda maksimum doz (Tolere edilemeyen herhangi bir doza ulaşılmaya çalışılmamalıdır)

Yaşa Göre Maksimum Günlük Teofilin Dozu	
Yaş	Maksimum günlük doz ¹
1 – 9 yaş	24 mg/kg/gün
9 – 12 yaş	20 mg/kg/gün
12 – 16 yaş	18 mg/kg/gün
> 16 yaş	13 mg/kg/gün

¹ Belirtilen dozları ya da 900 mg'ı geçmeyecek şekilde; hangisi daha düşükse.

Not: En uygun teofilin dozunun belirlenmesi için serum teofilin düzeylerinin izlenmesi önerilir. Ancak bu her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle hastalar toksik belirtiler açısından yakından izlenmelidir. Günümüzdeki bilgiler, yukarıda önerilen dozlarla hastaların çoğunda, toksisite riski en alt düzeyde tutularak, terapötik serum düzeylerine ulaşılabileceğini göstermektedir. Yine de serum düzeylerinin toksik değerlere ulaşması riski az da olsa vardır.

Teofiline bağlı yan etkiler sıklıkla, preparatın serum düzeyleri 20 mikrogram/ml'yi geçtiği durumlarda görülmektedir. Serum teofilin düzeylerine göre doz ayarlaması, aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde yapılabilir.

Serum teofilin düzeylerine göre doz ayarlaması		
Serum teofilin düzeyi		Uygulama
Çok Düşük	5 – 10 mikrogram/ml	İstenen klinik yanıt ya da serum konsantrasyonun ulaşıncaya kadar, doz, 3 günlük aralıklarla, başlangıç dozunun %25'i oranında artırılır.
İstenen Seviyede	10 – 20 mikrogram/ml	Hasta tarafında tolere edilebiliyorsa, doz korunur. Serum teofilin düzeyine, 6 – 12 aylık aralarla tekrar bakılır.
Çok Yüksek	20 – 25 mikrogram/ml	Uygulanmakta olan doz %10 azaltılır. Serum teofilin düzeyine 3 gün sonra tekrar bakılır.
	25 – 30 mikrogram/ml	Bir sonraki doz uygulanmadan geçilir, sonraki dozlar %25 oranında azaltılır. Serum teofilin düzeyine 3 gün sonra tekrar bakılır.

	> 30 mikrogram/ml	Sonraki iki doz uygulanmadan geçilir, daha sonraki dozlar %50 oranında azaltılır. Serum teofilin düzeyine 3 gün sonra tekrar bakılır.
--	----------------------	---

Uygun düzelme sağlanır sağlanmaz intravenöz teofilin tedavisi yerine oral tedaviye geçilmelidir.

Parenteral preparatlar, uygulama öncesi, içerisinde parçacık bulunup bulunmadığı ve renkte bir değişiklik olup olmadığını belirlemek amacıyla gözle kontrol edilmelidir. Parenteral preparatların kullanımı sırasında olanaklar elveriyorsa, uygulama setinde filtre bulunması önerilir.

Uygulama şekli:

POLTEOFİLİN Polifleks torba içindeki tüm çözeltiler gibi, steril uygulama setleri aracılığıyla intravenöz yoldan uygulanmalıdır. Pozoloji hastadan alınan yanıtı göre ayarlandığından, torbaya ek çözelti ya da ilaç eklenmemelidir.

Özel popülasyonlarailişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğeryetmezliği:

Böbrek / Karaciğeryetmezliğiyle ilgili ek bilgi bulunmamaktadır. Ancak teofilin klerensi herhangi bir nedenden dolayı örneğin karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle azalmışsa konvansiyonel dozlarda uygulandığında dahi, serum düzeyleri yükselebilir ve toksisite gerçekleşebilir. Bu hastalarda sıklıkla tedavi kesildikten sonra dahi, yüksek ilaç düzeyleri devam etmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Preparat, 6 aylıktan küçük bebeklerde, metabolizmasındaki önemli farklılıklar nedeniyle ancak çok gerekliyse kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4).

Doğumdan itibaren 1 yaşına kadar kullanım:

Yaş	Başlangıç idame dozu
Prematür yeni doğanlarda: – Doğumdan sonraki ilk 24 günde – 24. günden sonraki dönemde	– 1 mg/kg, 12 saatte bir. – 1.5 mg/kg, 12 saatte bir.
6. hafta ile 52. hafta arasında: – 26. haftaya kadar – 26. – 52. haftalar arası	$[(0.2 \times \text{hafta olarak yaş}) + 5] \times \text{kg} = \text{mg}$ cinsinden 24 saatlik doz – 8 saatlik aralıklarla eşit dozlara bölünerek uygulanır. – 6 saatlik aralıklarla eşit dozlara bölünerek uygulanır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda da erişkin dozları kullanılır. Ancak teofilin klerensi herhangi bir nedenden dolayı azalmışsa (örneğin 55 yaşın üzerinde özellikle erkek hastalar) konvansiyonel dozlarda

uygulandığında dahi, serum düzeyleri yükselebilir ve toksisite gerçekleşebilir. Bu hastalardasıklıkla preparat kesildikten sonra dahi, yüksek ilaç düzeyleri devam etmektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Teofiline, dekstroza ya da ürünün diğer yardımcı maddelerinden birine karşı alerjik reaksiyon (aşırı hassasiyeti) hikayesi olan hastalarda,
- Aktif peptik ülserli ve aktif gastritli hastalarda,
- Akut porfirisisi olan hastalarda POLTEOFİLİN kullanımı kontrendikedir.
- 6 aydan daha küçük bebeklerde kullanımı önerilmez.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Status Asthmaticus:

Acil müdahale gerektiren bir durumdur ve genellikle konvansiyonel bronkodilatatörlere yanıt vermez. Tedavi sıklıkla parenteral uygulamayı ve hastanın tercihen yoğun bakımda monitorize edilmesini gerektirir.

Astımlı hastalarda, nöbet sırasında bronkodilatatörlere hızla yanıt alınmadığında, kortikosteroidler de dahil olmak üzere ek ilaçların uygulanması gerekir.

Teofilinin aşırı miktarlarda alınması toksisiteye yol açabilir. Riske girmeden, optimum yararın elde edilmesi için serum teofilin düzeylerinin belirlenmesi önerilir. Serum teofilin düzeyleri 20 mikrogram/ml'den yüksek olduğunda, toksisite riski artar (hastaların %75'inde, 25 mikrogram/ml'den daha yüksek dozlarda gerçekleşir). Önerilen dozlarda uygulandığında, 20 mikrogram/ml'nin üzerindeki dozlara erişmek zordur. Ancak teofilin klerensi herhangi bir nedenden dolayı azalmışsa (ör. karaciğer fonksiyon bozukluğu, kronik akciğer hastalığı olan, 55 yaşın üzerinde özellikle erkek hastalar, kalp yetmezliği, uzun süreli yüksek ateş, 1 yaşın altındaki çocuklar), konvansiyonel dozlarda uygulandığında dahi, serum düzeyleri yükselebilir ve toksisite gerçekleşebilir. Bu hastalarda sıklıkla preparat kesildikten sonra dahi, yüksek ilaç düzeyleri devam etmektedir.

Toksisite gerçekleştiğinde, herhangi bir uyarıcı belirti olmaksızın, ventriküler aritmiler, konvülsiyonlar ve hatta ölüm gerçekleşebilir. Toksisitenin daha az ciddi bulguları (ör. Midebulantısı, huzursuzluk), tedaviye başlarken sıklıkla görülmektedir ancak genellikle geçicidir.

Bu semptomlar idame tedavisi sırasında görülürse, çoğunlukla serum konsantrasyonunun 20 mikrogram/ml'nin üzerinde olduğu düşünülmelidir.

Kardiyak etkiler:

Teofilin düzeyleri yüksek olan hastaların birçoğunda disritmi görülebilir. Teofilin içeren preparatlar mevcut aritmilerin daha da kötüleşmesine yol açabilir. Kalp hızında ya da ritminde belirgin değişiklik görüldüğünde, hastanın monitörize edilmesi ve araştırılması gerekmektedir. Teofilin gereksinmesi olan birçok hastada, altta yatan hastalığa bağlı olarak taşikardi görülebilir.

Solunum yollarında obstrüksiyon olan hastalarda morfin, k r r ve stilbamidin gibi ilaçlar, histamin salgılanmasına yol açabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır. Bu ilaçlar aynı zamandasolunum yetmezliğine yol açacak şekilde solunum baskılanması da oluşturabilir. Olanaklar elveriyorsa başka ilaçlar tercih edilmelidir.

Dekstroz içeren  zeltiler, psödo aglütinasyon ya da hemoliz oluşabileceğinden kanla birlikte aynı setten uygulanmamalıdır.

İntravenöz yoldan uygulanan  zeltiler, serum elektrolit konsantrasyonlarında seyrelmeye yol açabilecek aşırı sıvı yüklenmelerine, aşırı hidrasyona, konjestif durumlara ya da akciğ r demine neden olabilir.  zelti berrak değilse ya da ambalajı açılmışsa kullanılmamalıdır.

Sigara kullananlarda ortalama yarılanma süresi, kullanmayanlara oranla daha kısa olduğu için; sigara kullananlarda daha yüksek dozlara gerek duyulabilir. Teofilin diğer ksantin türevleriyle birlikte uygulanmamalıdır.

Teofilin, ağır kalp hastalığı, şiddetli hipoksi, hipertansiyon, hipertiroidi, akut miyokart hasarı, cor pulmonale, konjestif kalp yetmezliği, karaciğ rhastalığı durumlarında, yaşlılar ( zellikle yaşlı erkekler), epilepsi hastaları ve yeni doğan bebeklerde dikkatle uygulanmalıdır. Özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalara teofilin uygulanmasında özel dikkat gerekir.

Teofilinin bu tür hastalardaki serum düzeyleri, sıklıkla preparat kesildikten sonra da belirgin derecelerde yüksek olarak kalmaktadır (Bkz. Bölüm 5: FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER).

Teofilin peptik ülser öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Gastrointestinal sisteme ilişkin belirtiler, daha çok merkezi kaynaklı olmasına ve preparatın 20 mikrogram/ml'den yüksek serum konsantrasyonlarında görülmesine rağmen, teofilin nadiren de olsa gastrointestinal sistemde lokal iritasyon oluşturabilir. Alt  zofagus sfinkterindeki basıncın azalmasına bağlı olarak reflü, aspirasyon ya da havayolu obstrüksiyonunda kötüleşme görülebilir. Uzun süreli parenteral tedavilerde ve hastanın durumu gerektirdiğinde, sıvı veasit-baz dengesi ile elektrolit konsantrasyonlarındaki değişikleri izleyebilmek için, klinik değerlendirmeler ve periyodik laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır.

Çocuklarda kullanımla ilgili uyarılar:

1 yaşından k  k çocuklarda, teofilinin bu yaş grubunda kullanımına dair yeterli klinik çalışma yapılmamıştır ancak daha büyük çocuklarda önerilen dozlarda kullanıldığında da, toksik serum düzeylerinin gelişebileceğine dair bulgular vardır.

Bu yaş grubunda kullanılırken, sağlayacağı yarar ve yaratacağı risk dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

6 aylıktan k  k bebeklerde, metabolizmasındaki farklılıklar nedeniyle, ancak kesin gereksinim varsa teofilin kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Teofilin Düzeyini Düşüren Preparatlar		
Aminoglutetimid Barbitüratlar Aktif kömür Hidantoinler ² Ketokonazol	Rifampin Sigara ve marihuana kullanımı Sulfinpirazon Sempatomimetikler(beta- agonistler) Tioaminler ³	Karbamazepin ¹ İzoniazid ¹ Ritonavir
Teofilin Düzeyini Yükselten Preparatlar		
Allopurinol Beta-blokörler (selektif olmayan) Kalsiyum kanal blokörleri Simetidin Oral kontraseptifler Kortikosteroidler	Disülfiram Efedrin İnfluenza aşısı İnterferon Makrolidler Meksiletin Flukonazol	Kinolonlar Tiabendazol Tiroid hormonları ⁴ Karbamazepin ¹ İzoniazid ¹ Loop diüretikleri ¹ Fluvoksamin Metotreksat Zafirlukast

¹Teofilin düzeyini artırabilir ya da düşürebilir.

²Hidantoin düzeyleri de düşebilir.

³Hipertiroidisi olan hastalarda teofilin klerensini artırır.

⁴Hipotiroidisi olan hastalarda teofilin klerensini düşürür.

Benzodiyazepinler: Benzodiyazepinlerin farmakokinetiği değişmediği halde, sedatif etkisi teofilin tarafından antagonize edilebilir. Benzodiyazepinler tarafından oluşturulansedasyonu geri çevirmek için, birlikte uygulanmaları yarar sağlayabilir.

Beta-agonistler: *Invitro* koşullarda, teofilin ile sinerjistik olarak hareket ederler. *Invivo* koşullarda, teofilinin etkisini artırıcı bir etkide buldukları da gösterilmiştir.

Halotan: Teofilinle birlikte uygulanması, katekolaminlere bağlı aritmiye yol açmıştır.

Ketamin: Teofilinle birlikte uygulanması, ekstensör tipte konvülsiyonlara yol açmıştır.

Kinolonlar: Konvülsiyonların sıklığı artabilir.

Lityum: Plazma düzeyleri teofilin tarafından düşürülebilir.

Non-depolarizan kas gevşeticileri: Nöromüsküler blok, teofilin tarafından doza bağlı olarak geri çevrilir.

Propofol: Teofilin, propofolün sedatif etkisini antagonize edebilir.

Ranitidin: Teofilinin plazma düzeylerinin, ranitidin tarafından yükseltildiği bildirilmiştir. Bu durumda, teofilinin farmakolojik ve toksik etkilerinde artış beklenir. Ancak bir çok kontrollü çalışmada da, bu ilaç etkileşiminin gerçekleşmediği bildirilmiştir. Nadiren görülmektedir.

Tetrasiklinler: Birlikte uygulamada, teofiline bağlı advers etki görülme sıklığını artırır.

Aşağıdaki maddeler, teofilin içeren çözeltilere katıldığında bir geçimsizlik durumu görülebilir: Anileridin hidroklorür, askorbik asit, klorpromazin, kodein fosfat, kortikotropin, dimenhidrinat, epinefrin hidroklorür, eritromisin gluseptat, hidralazin hidroklorür, hidroksizin hidroklorür, insülin, levorfanol tartarat, meperidin hidroklorür, methadon hidroklorür, metisilin sodyum, morfin sülfat, noradrenalin bitartarat, oksitetrasiklin hidroklorür, papaverin hidroklorür, penisilin-G potasyum, fenobarbital sodyum, fenitoin sodyum, prokain hidroklorür, proklorperazinmaleat, promazin hidroklorür, prometazin hidroklorür, tetrasiklin hidroklorür, vankomisin hidroklorür, B ve C vitamin kompleksi.

Hypericum perforatum (St.John'swort) ilaçlarla etkileşim potansiyeline sahiptir. Bu etkileşim sitokrom P450 sistemi izo enzimlerinin indüksiyonuna bağlıdır. Bu etkileşme sonucu ilacın kandaki konsantrasyonu ve terapötik etkisi azalabilir. Bu nedenle "Sarı kantaron" olarak bilinen söz konusu bitkiyi içeren ürünlerin kullanımının sonlandırılması durumunda teofilinin kan seviyesinin artmasına bağlı toksisite görülebilir.

Laboratuvar testleri ile etkileşim:

Uzun süreli parenteral tedavilerde ya da hastanın durumu gerektirdiğinde, sıvı dengesi, elektrolit yoğunlukları ve asit-baz dengesindeki değişiklikleri izlemek açısından klinikdeğerlendirmeler ve düzenli laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):

Bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Teofilinin gebe bir kadına uygulandığında fetusta hasara yol açıp açmayacağı ya da üreme yeteneğini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. Bu nedenle gebelikte ancak kesingereksinim varsa kullanılmalıdır.

Teofilin plasentadan geçebilir. Bir yeni doğanda, teofilinin kesilmesine bağlı apne bildirilmiştir.

Teofili bağlı konjenital malformasyon bildirilmemiştir.

Laktasyon dönemi

Teofilin, anne sütüne, süt / plazma oranı 0.7 olacak şekilde geçer. Anne sütü alan bebeklerde toksisite bulgularına neden olabilir. Preparatın anne açısından önemi değerlendirilerek, emzirmenin ya da preparatın kesilmesine karar verilmelidir

üreme yeteneği / Fertilite

Bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

POLTEOFİLİN, intravenöz yolla kullanılan bir preparattır; dolayısıyla kullanımı sırasında araç ve makine kullanımı mümkün değildir. Uygulamadan sonraki dönemde, araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir bilgi yoktur. Bununla birlikte, hastalar uygulama sonrasında araç ve makine kullanma yeteneğinin bozulabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Serum teofilin düzeyleri 20 mikrogram/ml'yi geçmediğinde, teofiline bağlı advers reaksiyonlar genellikle hafif seyrederek ve bulantı, kusma, baş ağrısı ve uykusuzluk gibi kafein benzeri geçici nitelikte advers reaksiyonlardan ibarettir. Ancak serum teofilin düzeyleri 20 mikrogram/ml'yi aştığında aralarında inatçı kusmalar, kardiyak aritmiler ve letal olabilen durdurulamayan konvülsiyonların da bulunduğu geniş bir dizi advers reaksiyon görülebilir (Bkz. Bolum 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

POLTEOFİLİN'in kullanımı sırasında serum teofilin düzeyleri 20 mikrogram/ml'yi geçmediğinde bildirilen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir. Sınıflandırma için řu terminoloji kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile hareket edilemiyor)

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı; Uykusuzluk; İritabilite; Huzursuzluk; Konvülsiyonlar*

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Multifokalatriyal taşikardi ve flutter**

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı; Kusma; Diyare.

Kas-iskelet bozuklukları, bağdokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: İskelet kasında ince tremorlar;

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Geçici diürez

Cerrahi ve tıbbi prosedürler***

Bilinmiyor: Febril reaksiyonlar; Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon; Enjeksiyon uygulanan bölgeden başlayarak yayılan venöz tromboz ve flebit gelişimi; Damar dışına sızma; Hipervolemi.

* Altta yatan nörolojik bir hastalığı olanlarda veya yaşlı hastalarda görülür. Serum teofilin düzeyleri 20 mikrogram/ml'den düşük olan yaşlı hastalarda görülen konvülsiyonlar, bu hastalarda protein bağlama oranının azalması ve buna sekonder olarak serumdaki bağlanmamış farmakolojik olarak aktif teofilin oranının artışına bağlı olabilir. Genel olarak serum teofilin düzeyleri 20 mikrogram/ml'den düşük olanlarda görülen konvülsiyonlar, bir aşırı doz durumundaki yüksek serum konsantrasyonunda görülenlere göre daha hafif klinik seyirli olmuştur (genellikle geçici olan, sıklıkla antikonvülsan tedaviye yanıt veren ve nörolojik sekel bırakmayan).

** KOAH' asekonderhipoksisi olan hastalarda serum teofilin düzeyleri > 15 mikrogram/ml olduğunda

*** Uygulama tekniğine bağlı görülebilen advers etkiler

Yan etkiler oluştuğunda infüzyon durdurulmalı, hasta değerlendirilerek uygun tedavi girişimlerinde bulunulmalı ve çözeltinin kalan bölümü inceleme için saklanmalıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, anoreksi, mide bulantısı, kusma, sinirlilik hali, uykusuzluk, baş ağrısı, taşikardi, ekstrasistoller, tasipne, fasikülasyon, tonik/klonik konvülsiyonlar görülebilir.

Konvülsiyonlar ve ventriküler aritmiler toksisitenin ilk belirtileri olabilir. Pankreatiti düşündüren hiperamilazemi de görülmüştür. Toksikiteye ilişkin diğer bulgular, advers etkile bölümünde belirtilmiştir.

Teofilinin serum düzeyleri 100 mikrogram/ml'yi geçmediği sürece, akut doz aşımına bağlı olarak gelişen semptomlar, kronik doz aşımına bağlı (serum teofilin düzeyleri 40 mikrogram/ml'nin üzerinde) gelişen daha ciddi semptomlara göre, daha iyi tolere edilebilmektedir. Hipokalemi, hiperkalsemi, hiperglisemi ve serum bikarbonat konsantrasyonunda azalma, akut doz aşımında daha sık görülmektedir.

Konvülsiyon durumunda, hastanın solunum yolları açık tutulmaya çalışılmalı, oksijen uygulanmalı, intravenöz diazepam kullanılarak (0.1 - 0.3 mg/kg; maksimum 10 mg) kasılmalar kontrol altına alınmalı, yaşamsal belirtiler izlenerek kan basıncı normalde tutulmalı ve hastanın uygun hidrasyonu sağlanmalıdır. Konvülsiyon sonrası koma durumunda, hastanın solunum

yolları açık tutulmaya ve oksijen uygulanmaya devam edilmelidir. Preparatın metabolize olmasını beklerken destekleyici tedavilere ve hidrasyon tedavisine devam edilmelidir. Kalp fonksiyonları sürekli olarak izlenmelidir. Gelişen atrial aritmilerin tedavisinde verapamil kullanılabilir. Ventriküler aritmilerde lidokain ya da prokainamid kullanılabilir. Dehidratasyon, asit-baz dengesindeki bozulmalar ve hipotansiyon için i.v. sıvıtedavisi uygulanmalıdır. Hipotansiyonun düzeltilmesi için vazopresör preparatlar da kullanılabilir. Apne gelişirse, ventilasyon desteği gerekecektir. Hiperpireksi, özellikle çocuklarda, soğuk uygulama ya da hipotermik örtülerle tedavi edilmelidir.

Teofilin serum düzeyleri, 20 mikrogram/ml'nin altına düşünceye kadar izlenmelidir; preparatın yeniden dağılımına bağlı sekonder yükselmeler görülebilir.

Karbon hemoperfüzyonu, teofilini hızlı bir şekilde dolaşımdan uzaklaştırır; belirgin toksisite bulguları olmasa dahi, preparatın düzeylerinin 60 mikrogram/ml'yi geçtiği durumlarda, uygulanması gerekebilir. Forsediürez, periton diyalizi ve ekstrakorporeal yöntemler yeterli olmayabilir. Hemodiyaliz, serumdaki teofilinin %36 – 40'ını temizleyebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan diğer sistemik ilaçlar, Ksantinler

ATC kodu: R03DA04

Teofilin, bronşlardaki ve pulmoner kan damarlarındaki düz kasları doğrudan gevşeten bir bronkodilatör ve düz kas gevşeticisidir. Merkezi sinir sistemini uyararak diürezis ve gastrik asit sekresyonunu artırır, alt özofagus sfinkterinin basıncını düşürür ve uterus kontraksiyonlarını baskılar. Teofilin aynı zamanda solunum sistemini merkezi olarak uyarır.

Teofilinin etkisi, fosfodiesterazı inhibe ederek hücre içi siklik AMP düzeylerini artırmasına ve böylece düz kasları gevşetmesine bağlıdır. Ancak preparatın terapötik düzeylerinde, bu etki ihmal edilebilir düzeydedir. Preparatın terapötik düzeylerinde oluşan diğer etkiler aşağıdaki gibidir:

Ekstraselüler adenozinin inhibisyonu (bronkokonstriksiyona neden olur) temel etki mekanizmasını oluşturur. Endojen katekolaminlerin stimülasyonu, etki mekanizmasında belirleyici değildir. Prostaglandinlere (PGE₂ ve PGF_{2α}) karşı antagonist etkisi, intraselüler kalsiyumun mobilizasyonu üzerinde doğrudan etkilidir ve düz kas gevşemesiyle ve havayolları üzerinde beta-adrenerjik agonist etkiyle sonuçlanır. *In vivo* olarak ulaşılabilenden yüksek konsantrasyonlarda, mast hücrelerinden histamin salgılanmasını da inhibe eder. *In vitro* çalışmalarda, adenilsiklazı uyararak hücre içi siklik AMP düzeylerini yükselten betaagonistler (isoproterenol) ile teofilinin sinerjik etkili oldukları gösterilmiş olmasına rağmen, hastalarda yapılan çalışmalarda bu türden bir etki gösterilememiştir. Teofilin ile betaagonistlerin *in vivo* olarak artırıcı etkilerinin bulunup bulunmadığının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gerek vardır. Teofilinin kronik kullanımına bağlı olarak tolerans gelişmez.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

POLTEOFİLİN intravenöz uygulama için geliştirilmiş bir ürün olduğundan bu bölümle ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

Dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyon:

Teofilin, %85 – 90 oranında karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve 1,3-dimetil ürik asit, 3-metilksantin ve 1-metil ürik asit'e çevrilir. 3-metilksantin, teofilinin konsantrasyonunun yaklaşık olarak %25'i kadar bir konsantrasyonda birikir.

Atılım böbrekler yoluyla gerçekleşir. Preparatın %15'ten daha azı değişmeden atılır. Atılım kinetiği değişkendir; plazma atılım yarı ömrü sigara içmeyen yetişkinlerde 3 – 15 saat, sigara içen yetişkinlerde (günde 1 – 2 paket) 4 – 5 saat, çocuklarda 1 – 9 saat, prematür yeni doğanlarda 20 – 30 saattir. Yenidoğanda, teofilinin bir bölümü kafeine metabolize olur.

Prematür yenidoğanda, teofilinin %50'si değişmeden atılır ve kafein metaboliti birikebilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Sigara kullanımına bağlı olarak teofilin klerensindeki artış, olasılıkla ilaçları metabolize eden enzimlerin uyarılmasına bağlıdır. Bu durum sigara bırakıldıktan sonra hemen normale dönmez. Sigaranın, teofilinin farmakokinetiği üzerindeki etkilerinin normale dönmesi için 3ay ile 2 yıl arasında bir sürenin geçmesi gerekir.

Konjestif kalp yetmezliğinde, alkolizmde, karaciğer işlevlerinin azaldığı durumlarda, solunum yolu enfeksiyonlarında ve simetidin kullanan ya da troleandomisin, eritromisin ve klindamisin gibi antibiyotik tedavisindeki hastalarda yarılanma süresi uzar. Uzun süren yüksek ateş durumunda, teofilinin vücuttan atılım hızı yavaşlayabilir. Böbrek yetmezliğinde, toplam klerensi görece etkilenmemektedir.

Teofilinin 6 aylıktan büyük çocuklardaki ortalama klerensi 1.45 ± 0.58 ml/kg/dakika, yarılanma süresi ise ortalama 3.7 ± 1.1 saattir.

Komplikasyon gelişmemiş astımı olan ve sigara kullanmayan erişkinlerdeki ortalama klerensi 0.65 ± 0.19 ml/kg/dakika, yarılanma süresi ise ortalama 8.7 ± 2.2 saattir.

Yenidoğan bebeklerde, teofilinin vücuttan temizlenmesi ileri derecede yavaş olmaktadır. Yarılanma süresi 24 saate uzayabilir. Bu durum, bebek 3-6 aylık olana kadar devam eder.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Farelerde ve sıçanlarda (sırasıyla 30-150 mg/kg ve 5-75 mg/kg oral dozlarda) uzun dönemli karsinogenite çalışmaları yapılmış olup sonuçları beklenmektedir.

Teofilinin genotoksitesisi *invivo* olarak Amessalmonella ve *invitro* olarak sitogenetik, mikronükleus ve Çin kobay over testleriyle araştırılmış ve genotoksik etkisi görülmemiştir.

14 haftalık bir üreme çalışmasında, B6C3F1 fare çiftlerine 120, 270 ve 500 mg/kg dozlarında (mg/m² bazında insan dozlarının yaklaşık 1 ile 3 katı dozlar) oral yoldan uygulanan teofilin, bir defada doğurulan canlı yavru sayısında azalmalar, fertil çift başına ortalama doğumsayısında azalmalar ve orta-yüksek dozlarda canlı doğan yavruların oranında azalmaları yanında yüksek dozlarda gebelik süresinde artışlarla kanıtlanmış olarak fertilitiyi etkilemiştir.

13 haftalık bir toksisite çalışmasında teofilin F344 sıçanları ile B6C3F1 farelerine 40-300 mg/kg oral dozlarda (mg/m² bazında insan dozlarının yaklaşık 2 katı dozlar) uygulanmıştır. Yüksek dozda her iki türde de testiküler ağırlıkta azalma dahil sistemik toksisite gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Dekstroz monohidrat

Enjeksiyonluk su

Sodyum hidroksit (Gerektiğinde pH ayarı için)

6.2 Geçimsizlikler

Aşağıdaki maddeler, teofilin içeren çözeltilere katıldığında bir geçimsizlik durumu görülebilir: Anileridin hidroklorür, askorbik asit, klorpromazin, kodein fosfat, kortikotropin, dimenhidrinat, epinefrin hidroklorür, eritromisin gluseptat, hidralazin hidroklorür, hidroksizin hidroklorür, insülin, levorfanol tartarat, meperidin hidroklorür, methadon hidroklorür, metisilin sodyum, morfin sülfat, noradrenalin bitartarat, oksitetrasiklin hidroklorür, papaverin hidroklorür, penisilin-G potasyum, fenobarbital sodyum, fenitoin sodyum, prokain hidroklorür, proklorperazin maleat, promazin hidroklorür, prometazin hidroklorür, tetrasiklin hidroklorür, vankomisin hidroklorür, B ve C vitamin kompleksi.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Özel bir muhafaza şartı yoktur. Preparat aşırı sıcakta bırakılmamalı, 25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

500 ml'lik PVC ve PP-Polifleks® torbalarda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel : 0 282 675 14 04

Faks : 0 282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI

240/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

22.02.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ