

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TURKFLEKS TEOFİLİN 0,2 g + 4,5 g/100 mL I.V. İnfüzyon İçin Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Her 100 ml çözelti 0.2 g teofilin anhidrat ve 4.5. g dekstroz anhidrat içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

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

- Ozmolarite: 263 mOsm/L
- pH: 4.5. (3.5-6.5)
- Kalori içeriği: 170 kcal/L

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- 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. 20 mcg/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, uygulanan doz 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 Cor Pulmonale'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 anhidrat 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 anhidratın 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 doz¹ |
| 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 konsantrasyonuna ulaşınca kadar, doz, 3 günlük aralıklarla, başlangıç dozunun %25'i oranında artırılır. |
| İstenen Seviyede | 10-20 mikrogram/mL | Hasta tarafından 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

TURKFLEKS TEOFİLİN 0,2 g + 4,5 g/100 mL, torba içindeki tüm çözeltiler gibi, steril uygulama setleri aracılığıyla intravenöz yoldan uygulanmalıdır. Pozoloji hastadan alınan yanıtta göre ayarlandığından, torbaya ek çözelti ya da ilaç eklenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek/karaciğer yetmezliğiyle 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 yenidoğanlarda: <ul style="list-style-type: none">Doğumdan sonraki ilk 24 günde24. günden sonraki dönemde | <ul style="list-style-type: none">1 mg/kg, 12 saatte bir.1.5 mg/kg, 12 saatte bir. |
| 6. hafta ile 52. hafta arasında: <ul style="list-style-type: none">26. haftaya kadar26.-52. haftalar arası | [(0.2 x hafta olarak yaş) + 5] x kg = mg cinsinden 24 saatlik doz <ul style="list-style-type: none">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 hastalarda sıklıkla 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 porfirisi olan hastalarda TURKFLEKS TEOFİLİN 0,2 g + 4,5 g/100 mL 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. mide bulantısı, 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, alta yatan hastalığa bağlı olarak taşikardi görülebilir.

Solunum yollarında obstrüksiyon olan hastalarda morfin, kürar ve stilbamidin gibi ilaçlar, histamin salgılanmasına yol açabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır. Bu ilaçlar aynı zamanda solunum yetmezliğine yol açacak şekilde solunum baskılanması da oluşturabilir. Olanaklar elverişliyse başka ilaçlar tercih edilmelidir.

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

İntravenöz yoldan uygulanan çözeltiler, serum elektrolit konsantrasyonlarında seyrelmeye yol açabilecek aşırı sıvı yüklenmelerine, aşırı hidrasyona, konjestif durumlara ya da akciğer ödemine neden olabilir. Çözelti 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, karaciğer hastalığı durumlarında, yaşlılar (özellikle yaşlı erkekler), epilepsi hastaları ve yenidoğan 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 özofagus sfinkterindeki basıncın azalmasına bağlı olarak reflü, aspirasyon ya da havayolu obstrüksiyonunda kötüleşme görülebilir. Uzun süreli parenteral tedavilerde ve hastanın durumu gerektirdiğinde, sıvı ve asit-baz dengesi ile elektrolit konsantrasyonlarındaki değişiklikleri izleyebilmek için, klinik değerlendirmeler ve periyodik laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır.

Çocuklarda kullanımla ilgili uyarılar

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

| | | |
|--|--------------------------|---|
| | Meksiletin Flukonazol | Fluvoksamin Metotreksat Zafirlukast |
|--|--------------------------|---|

- ¹ Teofilin düzeyini artırabilir ya da düşürebilir.
² Hidantoin düzeyleri de düşebilir.
³ Hipertiroidisi olan hastalarda teofilin klerensini artırır.
⁴ Hipotiroidisi olan hastalarda teofilin klerensini düşürür.

Benzodiyazepinler

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

Beta-agonistler

In vitro koşullarda, teofilin ile sinerjistik olarak hareket ederler. *In vivo* 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 birçok kontrollü çalışmada da, bu ilaç etkileşiminin gerçekleşmediği bildirilmiştir. Nadiren görülmektedir.

Tetrasiklinler

Birlikte uygulamada, teofiline bağlı advers etki görölme sıklığını artırır.

Aşağıdaki maddeler, teofilin içeren çözeltilere katıldığında bir geçimsizlik durumu görölabilir

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.

Hypericum perforatum (St.John's wort) ilaçlarla etkileşim potansiyeline sahiptir. Bu etkileşim sitokrom P450 sistemi izoenzimlerinin 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 görölabilir.

Laboratuvar testleri ile etkileşim

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

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

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

Teofilin plasentadan geçebilir. Bir yenidoğanda, teofilinin kesilmesine bağlı apne bildirilmiştir.

Teofiline 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/Fertilite

Bilinen herhangi bir etkisi yoktur..

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TURKFLEKS TEOFİLİN 0,2 g + 4,5 g/100 mL, 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 seyredir 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. Bölüm 4.9. Doz aşımı ve tedavisi).

Teofilin preparatları kullanımı sırasında serum teofilin düzeyleri 20 mikrogram/mL'yi geçmediğinde bildirilen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir. Sınıflandırma için şu terminoloji kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\epsilon 1/10$); yaygın ($\epsilon 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\epsilon 1/1000$ ila $<1/100$); seyrek ($\epsilon 1/10000$ ila $<1/1000$); çok seyrek ($\epsilon 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı, uykusuzluk, iritabilite, huzursuzluk, konvülsiyonlar*

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Multifokal atriyal taşikardi ve flutter**

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, diyare

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku 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'a sekonder hipoksisi olan hastalarda serum teofilin düzeyleri \leq 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: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda anoreksi, mide bulantısı, kusma, sinirlilik hali, uykusuzluk, baş ağrısı, taşikardi, ekstrasistoller, taşipne, fasikülasyon, tonik/klonik konvülsiyonlar görülebilir. Konvülsiyonlar ve ventriküler aritmiler toksisitenin ilk belirtileri olabilir. Pankreatiti düşündüren hiperamilazemi de görülmüştür. Toksikiteye ilişkin diğer bulgular, istenmeyen etkiler 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 kullanarak (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 bekleyen 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 intravenöz sıvı tedavisi 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 düşüncüye 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. Forse diürez, periton diyalizi ve ekstrakorporeal yöntemler yeterli olmayabilir. Hemodiyaliz, serumdaki teofilinin %36-40'ını temizleyebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: R03DA04

Teofilin, bronşlardaki ve pulmoner kan damarlarındaki düz kasları doğrudan gevşeten bir bronkodilatatör ve düz kas gevşeticisidir. Merkezi sinir sistemini uyararak diürez 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 PGF₂) karşı antagonist etkisi, intraselüler kalsiyumun mobilizasyonu üzerinde doğrudan etkilidir ve düz kas gevşemesiyle ve hava yolları üzerinde beta-adrenerjik agonist etkiyle sonuçlanır. *In vivo* olarak ulaşılabilenden yüksek konsantrasyonlarda, mast hücrelerinden histamin salgılanmasını da inhibe eder. *In vitro* çalışmalarda, adenil siklazı uyararak hücre içi siklik AMP düzeylerini yükselten beta agonistler (isoproterenol) ile teofilinin sinerjik etkili oldukları gösterilmiş olmasına rağmen, hastalarda yapılan çalışmalarda bu türden bir etki gösterilememiştir. Teofilin ile beta agonistlerin *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

TURKFLEKS TEOFİLİN 0,2 g + 4,5 g/100 mL intravenöz uygulama için geliştirilmiş bir ürün olduğundan bu bölümle ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

Dağılım

Teofilin görünür dağılım hacmi, ideal vücut ağırlığı temel alındığında, yaklaşık 0.45 L/kg'dır (0.3-0.7 L/kg aralığında). Teofilin sistemik dolaşıma girer girmez, yaklaşık %40'ı plazma proteinlerine, özellikle albumine bağlanır. Azalmış protein bağlanmasına sahip hastalarda, bağlanmamış serum teofilin konsantrasyonunun ölçülmesi, toplam serum teofilin konsantrasyonunun ölçülmesinden daha güvenli bir dozaj ayarlama yöntemi ortaya koymaktadır. Genel olarak, bağlanmamış teofilin konsantrasyonları 6-12 mikrogram/mL aralığında tutulmalıdır.

Biyotransformasyon

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.

Eliminasyon

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 yenidoğanlarda 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 dönmeyebilir. Sigaranın, teofilinin farmakokinetiği üzerindeki etkilerinin normale dönmesi için 3 ay 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 güvenlilik verileri

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

Teofilinin genotoksitesisi *in vivo* olarak Ames salmonella ve *in vitro* 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 doğum sayısında azalmalar ve orta-yüksek dozlarda canlı doğan yavruların oranında azalmalar 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

- 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

100 ml'lik polipropilen (Turkfleks) torbalarda sunulmaktadır.

Ürünün setli ve setsiz olmak üzere tek formu bulunmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Tek kullanımlıktır. Kısmen kullanılmış çözeltiler saklanmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Türk İlaç ve Serum Sanayi A.Ş.
Büğdüz Mah. Enver Paşa Cad.
No: 8 06750 Akyurt/Ankara

Tel: (0312) 837 67 67
Faks: (0312) 837 66 77
E-posta: info@turkilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/685

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.12.2019

Ruhsat yenileme tarihi:-