

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Retafyllin 200 mg depottabletit

Retafyllin 300 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

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

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma ja muut obstruktiiviset keuhkosairaudet, kuten krooninen keuhkoputkentulehdus.

Teofylliiniä ei saa käyttää ensisijaisena lääkkeenä lasten astman hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen riippuen taudin vaikeusasteesta ja potilaan sietokyvystä.

Annos tulee laskea käyttäen potilaan ihannepainoa.

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

Aikuiset

Aloitusannos on 300 mg kahdesti päivässä kolmen päivän ajan. Tämän jälkeen teho tulee arvioida potilaan vasteen mukaan ja annos voidaan tarvittaessa nostaa 450 mg:aan kahdesti päivässä tai vastaavasti vähentää 150 mg:aan kahdesti päivässä.

Maksan vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, virusinfektio ja kuumeita

Suosittelu aloitusannos maksan vajaatoimintaa, sydämen vajaatoimintaa ja virusinfektioita sairastaville tai kuumeisille potilaille on 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa vähintään

kolmen vuorokauden käytön jälkeen asteittain siten, että kerta-annosta (aamu- ja ilta-annosta) nostetaan kerrallaan 100 mg. Huolellista seerumin teofylliinipitoisuuksien seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

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

Annostus lapsen painon mukaan seuraavasti:

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

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

Ikäkkäät potilaat

Ikääntyminen saattaa alentaa teofylliinin puhdistumaa.

Seerumin teofylliinipitoisuuden seuranta

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

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

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

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

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset ja farmakodynaamiset interaktiot teofylliinin kanssa ovat mahdollisia. Useat lääkeaineet voivat vaikuttaa teofylliinin puhdistumaan vaikuttamalla etenkin sytokromi P450 -oksideasi CYP1A2:n, mutta myös CYP3A4:n ja CYP2E1:n, oksidatiiviseen metaboliaan. Metabolialla estävät ja puhdistumaa alentavat lääkeaineet voivat aiheuttaa teofylliinipitoisuuksien nousua. Aloitettaessa uusi lääkitys teofylliiniä käyttävälle potilaalle tulisi seerumin teofylliinipitoisuus määrittää muutaman päivän sisällä. Mikäli käytetään lääkkeitä, joilla on todettu yhteisvaikutus, teofylliinipitoisuuksia on syytä seurata.

Anestesia-aineet

Rytmihäiriöriski on lisääntynyt, mikäli teofylliiniä käytetään samanaikaisesti halotaanin tai

pankuronin kanssa. Teofylliinin ja ketamiinin yhteiskäyttöön liittyy lisääntynyt kouristusriski.

Antineoplastiset aineet

Aminoglutetimidi saattaa lisätä teofylliinin puhdistumaa.

Beetasalpaajat

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

Bentsodiatsepiinit

Teofylliini vähentää diatsepaamin ja muiden bentsodiatsepiinien sedatiivisia ja psykomotorisia vaikutuksia.

Disulfiraami

Disulfiraami heikentää teofylliinin puhdistumaa ja teofylliinin annostusta tulisi yhteiskäytössä vähentää.

Diureetit

Diureettien ja teofylliinin yhteiskäyttö voi aiheuttaa hypokaleemiaa.

Ehkäisytabletit

Ehkäisytabletit voivat vähentää teofylliinin puhdistumaa.

Epilepsialääkkeet

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

H₂-reseptorinsalpaajat

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

Kalsiumkanavan salpaajat

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

Kihtiäkkeet

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

Kortikosteroidit

Kortikosteroidien ja teofylliinin yhteiskäyttö voi aiheuttaa hypokaleemiaa.

Litium

Teofylliini edistää litiumin puhdistumaa ja alentaa sen pitoisuutta.

Masennuslääkkeet

Fluvoksamiini estää voimakkaasti teofylliinin metaboliaa ja voi johtaa teofylliinipitoisuuden kohoamiseen. Yhteiskäyttöä on syytä välttää.

Mäkikuisma

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

Metotreksaatti

Metotreksaatti saattaa vähentää teofylliinin puhdistumaa.

Mikrobilääkkeet

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

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

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

Impipeneemiin ja teofylliinin yhteiskäytössä on kuvattu kouristuksia.

Isoniatsidi alentaa teofylliinin puhdistumaa.

Tetrasykliini saattaa alentaa heikosti teofylliinin puhdistumaa.

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

Viruslääkkeet

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

Rytmihäiriölääkkeet

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

Adenosiinireseptorin antagonistina teofylliini voi vaikuttaa adenosiinien tehoon rytmihäiriöiden hoidossa.

Sympatomimeetit

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

Tiklopidiini

Tiklopidiini vähentää teofylliinin puhdistumaa ja voi nostaa sen pitoisuutta.

Muut yhteisvaikutukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Teofylliinin raskauden aikaiseen käyttöön tulee suhtautua harkiten.

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

Imetys

Teofylliinin imetyksen aikaiseen käyttöön tulee suhtautua harkiten.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

virtsatiet			
------------	--	--	--

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, Muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, Ksantiinijohdokset, ATC-koodi: R03DA04

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Polyakrylaattidispersio 30 %
Karbomeerit
Risiiniöljy, hydrattu
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ruskea, tyyppin III lasitölkki, alumiinikierrekorkki.
100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.10.1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.10.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.8.2015