

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEOKAP SR 100 mg Mikropellet Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir mikropellet kapsül 100 mg teofiline eşdeğer miktarda olacak şekilde teofilin anhidr içerir.

Yardımcı maddeler:

Şeker ve mısır nişastası mikropelletleri.....20.68 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Mikropellet Kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TEOKAP aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Bronşiyal astım
- Kronik bronşit
- Pulmoner amfizeme bağlı bronkospazmlar

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Her hasta için uygun doz, kişiye göre ayarlanmalıdır. Aşağıdaki hasta grupları için şu farmasötik dozaj formları önerilmektedir.

TEOKAP 100 mg kapsül: 6 yaşın üzerindeki çocuklar ve teofiline karşı duyarlı olduğu bilinen yetişkinler.

Tedavinin ilk 3 günü için 12 saat arayla bir kapsüllük başlangıç dozu önerilir. Tedavinin 3. gününde etkililik ve tolerabilite değerlendirilir. Hastanın ilaca cevabı uygunsa, aynı dozla idame tedavisine geçilir. Cevabı yeterli olmayan ve tolerabilitesi iyi olan hastalarda idame tedavisinde doz, günde 3 kapsüle yükseltilebilir.

Esas olarak gece ataklarından yakınan hastalarda başlangıç tedavisi olarak 3 gün süreyle yatmadan önce tek kapsül (24 saat arayla) verilerek 3. günde etkililik ve tolerabilite değerlendirilebilir.

Günlük 15 mg/kg'lık (çocuklarda 20 mg/kg) doz aşılacaksa, teofilin plazma düzeyinin takip edilmesi (radio-immunoassay ya da enzim immunoassay ile) önerilir. Terapötik aralık 10-20 µg/ml'dir.

Doz aşımı belirtilerinin görülmesi durumunda (bkz. Bölüm 4.8. ve Bölüm 4.9.) doz azaltılmalıdır (12 ya da 24 saat arayla daha düşük bir doz uygulanır).

Uygulama şekli:

TEOKAP yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Aç kama alınıyorsa sürekli aç karna, tok karna alınıyorsa sürekli tok karna alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği (metabolizmanın yavaşlaması) ya da böbrek yetmezliği (eliminasyonun azalması) bulunanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda serum teofilin düzeylerinin yükselmesini önlemek için doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Altı yaşın altındaki çocuklar, TEOKAP kapsüldeki dozlardan daha düşük dozlarda teofiline gerek duyduğundan, TEOKAP ile tedavi edilmemelidir.

Geriyatrik popülasyon

TEOKAP, yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda teofilinin yüksek kan düzeylerini önlemek için doz ayarlaması yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- TEOKAP, teofiline veya yardımcı maddelerden herhangi birisine ya da ksantin türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
- Aktif peptik ülserli ve aktif gastritli hastalarda,
- Porfirisi olan hastalarda,
- Çocuklarda efedrin ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Aktif peptik ülserli ve aktif gastritli hastalarda TEOKAP'a kesin gereksinim olursa, hastaya teofilinle birlikte peptik ülser tedavisi uygulanmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastanın tedaviye verdiği yanıt dikkatle takip edilmelidir. Astım semptomlarının kötüleşmesi tıbbi yardım gerektirmektedir.

Çeşitli kardiyak, renal ve hepatik hastalıklarda, hipoksehide, obstrüktif akciğer hastalıklarında, hipertansiyonda ve hipertiroidizmde dikkatle kullanılmalıdır.

Beta agonisti tedavisinden, steroidlerden, diüretiklerden ve hipoksiden kaynaklanan hipokalemi, ksantinler ile güçlenebilir. Hastaneye yatırılmayı gerektiren ağır astımı olan hastalara özel bakım uygulanmalıdır. Bu tip durumlarda serum potasyum düzeylerinin takip edilmesi önerilmektedir.

TEOKAP, glokom, diabetes mellitus, kalp veya dolaşım fonksiyonu baskılanmış ve epilepsisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır; çünkü bu durumda alevlenme görülebilir.

Yeni doğanlarda, kor pulmonale, konjestif kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda, özellikle erkeklerde ve sigara içenlerde, TEOKAP uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır. Bunun nedeni, böyle kişilerde teofilin klerens hızı uzadığından, ilacın kesilmesinden sonra, uzun bir süre teofilinin serumda kalmasıdır.

Teofilin, serum SGOT (AST) konsantrasyonunu yükseltir.

Nöbet öyküsü olan hastalarda alternatif tedaviler önerilmektedir.

TEOKAP, şeker içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki ilaçlar plazma teofilin konsantrasyonlarını azaltabilir:

Rifampisin, antiepileptikler (karbamazepin, fenitoin, primidon, fenobarbiton), ritonavir, aminoglutetimid, sülfınpirazon, izoprenalin, morasizin, barbituratlar ve hiperikum perforatum. Eş zamanlı olarak St John's Wort (hiperikum perforatum) bitkisel ürününün kullanımı teofilinin plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Sigara kullanımı ve alkol tüketimi de teofilin klerensini artırabilir.

Aşağıdaki ilaçlar plazma teofilin konsantrasyonlarını artırabilir:

Simetidin, eritromisin, klaritromisin, siprofloksasin, norfloksasin, okspentifilin, izoniyazid, propranolol, allopurinol, oral kontraseptifler, meksiletin, propafenon, kalsiyum kanal blokörü, diltiazem, verapamil, disülfiram, interferon, metotreksat, zafirlukast, antasidler, karbimazol, troleandomisin, flukonazol, tiklopidin, nizatidin, pentoksifilin, ofloksasin, tiyabendazol, ranitidin, viloksazin hidroklorür ve grip aşısı. Teofilin ve fluvoksaminin eş zamanlı kullanımından genellikle kaçınılması gerekmektedir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, hastalar teofilin dozundan arındırılmalıdır ve plazma teofilin düzeyi yakından takip edilmelidir.

Diğer etkileşimler:

Ksantinler

Teofilin ve pentoksifilin gibi diğer ksantin türevlerinin eş zamanlı kullanımı toksisite riski nedeniyle kontrendikedir.

Lityum

Teofilin ile birlikte kullanıldığında, lityumun atılımını artırır ve terapötik etkisi azalabilir.

Benzodiyazepin (Diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam)

Teofilin kullanan hastalarda istenen sedasyon düzeyini sağlamak için bu benzodiyazepinlerin daha yüksek dozda verilmesi gerekebilir. Bunların dozu azaltılmaksızın teofilin tedavisinin kesilmesi solunum depresyonuna neden olabilir.

Kinolonlar:

Teofilin klerensini azaltarak serum teofilin düzeylerini artırabilir. Konvülsiyon riskini artırır.

Genel anestetikler

Ketamin ile konvülsiyon riskini artırabilir. Teofilin, endojen katekolamin salımını artırır. Halotan, miyokardiyumun katekolaminlere duyarlılığını artırarak ventriküler aritmi riskini artırır.

Pankuronyum:

Teofilin, pankuronyumun nöroblokaj etkisini azaltabilir.

Sempatomimetik ilaçlar:

TEOKAP, efedrin veya diğer sempatomimetik ilaçlarla birlikte verildiği zaman toksik sinerjizm görülebilir.

Beta 2-adrenerjik agonistler:

Kardiyak aritmi riskinde artış görülebilir.(Hipokalemi de görülebilir)

Beta-blokerler:

Beta-blokerlerin eş zamanlı uygulaması bronkodilatasyonun antagonize edilmesine neden olabilir.tal

Kardiyak glikozidler:

Teofilinin miyokard üzerindeki doğrudan uyarıcı etkisi kardiyak glikozidlerin duyarlılığını ve toksik potansiyelini artırabilir.

Adenozin: Adenozinin anti-aritmik etkisi teofilin ile antagonize olur.

Lökotrien antagonistleri: Klinik çalışmalarda, teofilinin eş zamanlı uygulanması zafirlukast plazma düzeylerinde yaklaşık %30 oranında azalmaya yol açmış; ancak plazma teofilin

düzeylerini etkilememiştir. Bununla birlikte, pazarlama sonrası gözlemler sırasında, zafirlukast ile eş zamanlı uygulamada teofilin düzeylerinde artış nadiren bildirilmiştir.

Doksapram:

Doksapram ile yapılan eş zamanlı uygulama merkezi sinir sistemi stimülasyonunu artırabilir.

Furosemid:

Teofilin, furosemidin etkisini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Serum ürik asit ölçümünde kullanılan yardımcı madde fosfotungstik asit ise, teofilin bu ölçümleri bozabilir. Ayrıca, üriner katekolamin, plazma serbest yağ asidi, serum bilirubin ve eritrosit sedimentasyon testlerinde yüksek değerlere neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır

Gebelik dönemi

Teofilinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve kontrollü çalışmalar yoktur.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Teofilinin plasentayı geçtiği bilindiğinden, TEOKAP gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Teofilin anne sütüne geçer. Emziren anneler bebekte ortaya çıkabilecek istenmeyen etkiler konusunda uyarılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Teofilin, Ames salmonella, *in vivo* ve *in vitro* hücre genetiği, mikronükleus ve Çin hamsteri over test sistemlerinde çalışılmış ve genotoksik olduğu saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımını üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Teofilin ile en sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal iritasyon ve merkezi sinir sistemi stimülasyonudur.

Yüksek dozlarda ve ani i.v. uygulamada görülen yan etkiler aşağıda sıralanmıştır, ancak bu etkiler geçici olup dozun azaltılması ile kaybolur. Advers reaksiyonların sıklığı; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), sıklığı bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

Sinir sistemi hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor:

Havale, baş ağrısı, huzursuzluk, konvülsiyon, baş dönmesi, merkezi sinir sistemi stimülasyonu

Kardiyak hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor:

Taşikardi, ekstrasistoller, palpitasyon, kardiyak aritmi

Vasküler hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor:

Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor:

Hiperventilasyon

Gastrointestinal hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor:

Bulantı, kusma, gastrik iritasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor:

Deri kızarıklıkları, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor:

Hipertoni

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor:

Anoreksi ve aşırı derecede susuzluk hissi

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 (TUFAM)'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

Belirtiler:

Sindirimle ilgili rahatsızlıklar: Bulantı, kusma (çoğunlukla şiddetli), epigastrik ağrı ve hematemez. Karın ağrısı geçmediği takdirde pankreatit düşünülmelidir.

Nörolojik rahatsızlıklar: Huzursuzluk, hipertoni, abartılı ekstremiteler refleksleri ve konvülsiyonlar. Çok şiddetli vakalarda koma gelişebilir.

Kardiyovasküler rahatsızlıklar: Sinüs taşikardisi yaygın olarak görülmektedir. Bunu ektopik atımlar ve supraventriküler ve ventriküler taşikardi takip edebilir.

Metabolik rahatsızlıklar: Potasyumun plazmadan hücrelere geçişine bağlı hipokalemi yaygındır, hızla gelişebilir ve şiddetli olabilir. Hiperglisemi, hipomagnezemi ve metabolik asidoz da meydana gelebilir. Rabdomiyoliz de meydana gelebilir.

Tedavi

Spesifik bir antidotu yoktur, destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanır.

1. İlaç hemen kesilmelidir.
2. Hastada konvülsiyon yoksa gastrik lavaj yapılmalıdır. Yüksek dozda hızlı laksatifleri takiben aktif kömür ve sodyum sülfat uygulanmalıdır. Teofilin plazma düzeyi 20 µg/ml'nin altına inene kadar aktif kömür 6 saatte bir tekrarlanmalıdır.
3. Hipotansiyon, dehidrasyon ve başta hipokalemi olmak üzere metabolik bozukluklar düzeltilmelidir.
4. Hasta kardiyak monitöre bağlanmalı, aritmiler takip edilmeli ve gereğinde uygun bir antiaritmik ilaç uygulanmalıdır.
5. **Oksijen inhalasyonu yaptırılmalıdır.**
6. Konvülsiyonlar bir antikonvülsan ilaç ile kontrol altına alınmalıdır.
7. Ağır teofilin intoksikasyonunda (örneğin plazma düzeyi 40 µg/ml'den daha yüksek) aktif kömür ile hemoperfüzyon düşünülmelidir.
8. Analeptik ajanlar, diüretik kullanılmamalıdır.

Ağız yoluyla tekrarlanan dozlar halinde verilen aktif kömür dozları teofilin eliminasyonunu artırabilir. Plazma potasyum konsantrasyonu acilen ölçülmeli, sıklıkla tekrar edilmeli ve hipokalemi düzeltilmelidir. **DİKKAT!** Eğer yüksek miktarda potasyum verilmişse, ciddi hiperkalemi gelişebilir. Eğer serum potasyum düzeyi düşükse, plazma magnezyum konsantrasyonu mümkün olduğunca çabuk ölçülmelidir.

Ventriküler aritmi tedavisinde, nöbetlere neden olma veya var olan nöbetleri alevlendirme riski nedeniyle lignokain (lidokain) gibi prokonvülzan antiaritmik ajanların kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Şiddetli zehirlenmeden şüpheleniliyorsa, plazma teofilin konsantrasyonları düşene kadar düzenli olarak ölçülmelidir. Kusma, metoklopramid veya ondansetron gibi bir antiemetik ile tedavi edilmelidir.

Taşikardi durumunda kalp debisi yeterli ise en iyisi tedavi etmeden bırakmaktır. Hastanın astımlı olması haricinde, aşırı vakalarda beta-blokerler verilebilir. İzole konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile kontrol altına alınmalıdır. Taşikardi nedeni olarak hipokalemi dışlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan Diğer Sistemik İlaçlar, Ksantinler

ATC kodu: R03DA04

Teofilin, bronş düz kas spazmını çözer ve pulmoner fonksiyonu düzeltir. Oral teofilin; bronşiyal astım, kronik bronşit ve amfizem gibi reversibl bronkokonstriksiyonun bulunduğu bütün kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının idame tedavisi için uygundur.

Teofilin, reversibl obstrüksiyonlu hastaların solunum yollarında iki farklı etkiye sahiptir: düz kas gevşemesi (yani bronkodilatasyon) ve solunum yolunun uyarana verdiği yanıtın baskılanması (yani bronkodilatör olmayan profilaktik etkiler). Teofilin etki mekanizmaları kesin olarak biliniyor olmasa da, hayvanlarda gerçekleştirilen deneyler bronkodilatasyona iki fosfodiesteraz izoenziminin (PDE III ve, daha az olarak, PDE IV) inhibisyonunun aracılık ettiğini düşündürürken, bronkodilatör olmayan profilaktik etkiler muhtemelen PDE İli inhibisyonu veya adenosin reseptörlerinin antagonizmasını içermeyen bir veya birden fazla moleküler mekanizma yoluyla gerçekleşmektedir.

Teofilin, diyafram kaslarının kasılma gücünü artırmaktadır. Bu etki, adenosinin aracılık ettiği bir kanal yoluyla kalsiyum alımının artmasına bağlı gibi görünmektedir.

Serum Konsantrasyonu-Etki İlişkisi: 5-20 mikrogram/ml serum teofilin konsantrasyon aralığında bronkodilatasyon oluşmaktadır. Semptomların kontrolünde klinik açıdan önemli iyileşme sağlamak için çoğu çalışmada doruk serum teofilin konsantrasyonlarının 10 mikrogram/ml'den fazla olması gerektiği, ancak hastalığı hafif seyreden hastaların daha düşük dozlardan fayda sağlayabilecekleri saptanmıştır. 20 mikrogram/ml'den fazla serum teofilin konsantrasyonlarında, advers etkilerin hem sıklığı hem de şiddeti artmaktadır. Genel olarak, zirve serum teofilin konsantrasyonunun 10 ila 15 mikrogram/ml arasında tutulması, ilacın potansiyel terapötik faydasının en yüksek seviyede ortaya çıkmasını sağlarken ciddi advers olay riskini en aza indirmektedir.

TEOKAP'ın özel farmasötik yapısı etkin maddenin yavaş salınımına neden olur ve iyi gastrik tolerabilite sağlar. Ayrıca geceleri retard etki göstererek bronşiyal astımın sabah ataklarını önler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşağıdaki farmakokinetik değerler 350 mg teofilin kapsülün insana tek doz verilmesi ile elde edilmiştir.

Emilim:

Emilim yarılanma ömrü 2.1 - 2.7 saattir. Doruk plazma konsantrasyonuna ilaç alımından 6 - 9 saat sonra ulaşılır.

Dağılım:

Teofilinin 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 proteinine, özellikle albümine bağlanır. Azalmış protein bağlamasına 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:

Oral doz uygulamasının ardından, teofilin hiçbir ölçülebilir ilk-geçiş eliminasyonundan geçmez. Yetişkinlerde ve bir yaşın üzerindeki çocuklarda, dozun yaklaşık %90'ı karaciğerde metabolize edilir. Biyotransformasyon, 1-metilksantin ve 3 -metilksantin demetilasyon ve 1,3 dimetilürik aside hidrosilleme yoluyla gerçekleşir. 1-metilksantin ardından ksantin oksidaz ile 1-metilürik aside hidrosillenir. Bir teofilin dozunun yaklaşık %6'sı kafeine N-metilasyon ile dönüştürülür.

Eliminasyon:

Yeni doğanlarda, teofilin dozunun yaklaşık %50'si değişmeden idrarla atılır. Üç aylık bebeklerde, teofilin dozunun yaklaşık %10'u, değişmeden idrarla atılır. Kalanı, esas olarak 1,3-dimetilürik asit (%35-40), 1-metilürik asit (%20-25) ve 3-metilksantin (%15-20) olarak idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Hastalarda teofilin metabolizmasının doza bağımlılığını önceden doğru bir şekilde kestirmek mümkün olmamakla birlikte, çok yüksek ilk klerens oranına sahip hastalarda (yani, ortalama dozun üstünde düşük kararlı durum serum teofilin konsantrasyonları) dozaj değişimine yanıt olarak serum teofilin konsantrasyonunda büyük değişiklikler görülme olasılığı en yüksek düzeydedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği ya da böbrek yetmezliği bulunanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda teofilinin yüksek kan düzeylerini önlemek için doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlılarda:

Teofilinin klerensi sağlıklı yaşlı yetişkinlerde (60 yaş üzeri), sağlıklı genç yetişkinlere kıyasla yaklaşık ortalama %30 daha düşüktür. Yaşlı hastalarda doz değişiklikleri yapılırken çok dikkat edilmesi ve serum teofilin konsantrasyonlarının sıklıkla izlenmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalarda:

Yeni doğanlarda teofilinin klirensi çok düşüktür. Teofilin klerensi bir yaşına gelindiğinde en üst seviyeye ulaşmakta, 9 yaşına kadar göreceli olarak sabit kalmakta ve sonrasında, yaklaşık 16 yaşına gelindiğinde yaklaşık %50 kadar azalarak yetişkin değerlerine gerilemektedir. Pediyatrik hastalarda dozaj seçimine dikkat edilmesi ve serum teofilin konsantrasyonlarının dikkatlice izlenmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Sigara Kullananlar:

Teofilin klerensinin sigara içmeyen deneklere kıyasla, sigara kullanan gençlerde yaklaşık %50, sigara kullanan yaşlılarda ise yaklaşık %80 arttığı saptanmıştır. Pasif sigara içiciliğinin de teofilin klerensini %50'ye kadar artırdığı belirlenmiştir. Sigarayı bırakan hastalarda doz değiştirilirken dikkat edilmeli ve serum teofilin konsantrasyonları sık olarak izlenmelidir (bkz; bölüm 4.4). Nikotin sakızı kullanımının teofilin klerensine hiçbir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Karsinogenez, mutajenez ve fertilitte bozukluğu:

Teofilin, Ames salmonella, *in vivo* ve *in vitro* hücre genetiği, mikronükleus ve Çin hamsteri over test sistemlerinde çalışılmış ve genotoksik olduğu saptanmamıştır.

14 haftalık bir sürekli yetiştirme çalışmasında, çiftleştirilen B6C3F1 fare çiftlerine 120, 270 ve 500 mg/kg oral dozlarında (mg/m² bazında insan dozunun yaklaşık 1.0-3.0 misli)

uygulandığında, teofilin fertilitiyi bozmuş ve bu durum doğum başına canlı fare yavrusu sayısındaki düşüş, doğurgan çift başına ortalama yavru sayısındaki düşüş, ve yüksek dozdaki gestasyon dönemindeki artış ile orta ve yüksek dozlarda canlı dünyaya gelen yavru oranındaki düşüşle de ispat edilmiştir. 13 haftalık toksisite çalışmalarında teofilin F344 sıçanlara ve B6C3F1 farelere 40-300 mg/kg'lık oral dozlarda (mg/m² bazında insan dozunun yaklaşık 2.0 katı) uygulanmıştır. Yüksek dozda, her iki türde de, testiküler ağırlıkta düşüş de dahil, sistemik toksisite görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Şeker ve mısır nişastası mikropelletleri

Beyazlatılmış şellak

Talk

Jelatin (sığır kaynaklı)

Kapsül boyar maddesi olarak azorubine (E122)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

3 yıl

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

15°C-30°C arasında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC / Al folyo kaplı blister ambalaj içerisinde 30 pellet kapsül.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14

34768 Ümraniye / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

157 / 57

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

04 / 10 / 1991

/

04 / 10 / 2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

