

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRONKOLİN® 200 mg değiştirilmiş salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

1 tablet 200 mg teofilin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Mat ve bombeli, çift tarafı çentikli, oblong, bikonveks, beyaz-bej tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kronik astım ve amfizem, kronik bronşit gibi kronik, tıkayıcı akciğer hastalıklarında geri dönüşümlü havayolu tıkanmalarında semptomların giderilmesinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

BRONKOLİN aralıklı olarak dozlanmalıdır. Dozlama yapılırken, teofilinin çocuklardaki itrahinin erişkinlere nazaran daha hızlı olduğu göz önünde tutulmalıdır. Hekim tarafından herhangi bir doz önerilmemiş ise aşağıdaki koşullar geçerlidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

I. Başlangıç Dozu

6 yaşından büyük çocuklarda sabah ve akşam yemekten sonra 150 mg teofilin değiştirilmiş salımlı tablet ile tedaviye başlanır. Erişkinler sabah ve akşam yemek arasında 300 mg teofilin değiştirilmiş salımlı tablet alırlar. Gerekliği takdirde iki günlük aralıklarla kademeli olarak (150 mg.'lık arttırım) günlük doz arttırılır ve idame dozuna ulaşılabilir.

II. İdame Dozu

Değiştirilmiş salımlı prensibi sayesinde hastalar için olumlu bir uyum seçeneği sunmaktadır. Günlük doz ikiye bölünerek sabah ve akşam veya günde bir defa olarak da verilebilir. Bireye bağlı olarak örneğin sabah 150 mg değiştirilmiş salımlı tablet akşam 450 mg tablet şeklinde ayarlanabilir.

Yaş	Vücut Ağırlığı kg	Teofilin dozu mg / kg / gün	Teofilin dozu mg / gün
6 - 8	20 - 25	24	480 - 600

8 - 12	25 - 40	20	500 - 800
12 - 16	40 - 60	18	720 - 1080
Erişkin	60 - 70	11 - 13	660/780 - 770/910

Başlangıç dozunun kademeli olarak artırılması ile idame dozuna ulaşılabilir (Bireylerin vücut ağırlığı ve itrah hızı ile de orantılıdır). Buradaki tabloda verilen vücut ağırlıkları aşıldığı takdirde serum teofilin düzeyleri kontrol edilmelidir. (İstenen düzey : 10 - 15 mcg / ml) Dozun belirlenmesi normal vücut ağırlığına bağlıdır, çünkü teofilin yağ dokusu tarafından absorbe edilmez.

Kalp yetmezliği, ağır oksijen yetmezliği ve amfizemi olan hastalarda akciğer iltihaplanmaları ve virüs enfeksiyonlarında teofilin itrahi yavaşlar. Bu tip hastalarda düşük dozlama yapılmalıdır. Sigara içenlerde teofilin itrahi daha hızlı olduğundan sigara içmeyenlere oranla daha yüksek dozda teofiline cevap oluşur.

Dozun artırılması veya azaltılması mutlaka hekim tavsiyesine göre olmalıdır.

Doz ayarlamaları için BRONKOLİN Değiştirilmiş salımlı Tablet'in 200 ve 300 mg formlarının kullanılması önerilir.

Uygulama şekli:

BRONKOLİN tabletleri sabah ve akşam yemeklerde bir miktar sıvı ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer bozukluklarında teofilin itrahi yavaşlar, bu tip hastalar daha düşük dozlara ihtiyaç duyarlar, doz yükseltilirken özellikle dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Teofilinin çocuklardaki itrahının erişkinlere nazaran daha hızlı olduğu göz önünde tutulmalıdır.

Geriyatrik Popülasyon:

İleri yaşlarda teofilin itrahi yavaşlar, bu tip hastalar daha düşük dozlara ihtiyaç duyarlar, doz yükseltilirken özellikle dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

BRONKOLİN aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- Teofiline veya BRONKOLİN'in içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık durumlarında
- Kısa süre önce geçirilmiş kalp krizi sonrasında
- Akut taşikardik ritim bozukluğunda
- Porfiri hastalarında
- Efedrin tedavisi alan çocuklarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hamilelikte, özellikle hamileliğin ilk 3 ayında ve emzirme döneminde BRONKOLİN ancak zorunlu koşullarda hekim tavsiyesine göre kullanılır.

6 yaşından küçük çocuklar BRONKOLİN ile tedavi edilmemelidir.

Hastaların tedaviye cevabı dikkatlice takip edilmelidir, ağırlaşan astım semptomlarında tıbbi müdahaleye gerek duyulabilir.

Aşağıda belirtilen rahatsızlıkları olan kişilerde, zorunlu endikasyon durumunda özel bir dikkatle kullanılmalıdır:

- Kararsız angina pektoris olan hastalar
- Taşikardik ritim bozukluğu eğilimi olanlar
- Hipertansiyonu olanlar
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati hastalar
- Hipertiroidi olan hastalar
- Epileptik nöbet geçirenler
- Mide ya da duodenum ülseri olanlar
- Karaciğer ya da böbrek işlevsel bozuklukları olanlar
- Kronik alkolizmi olanlar
- Akut ateşli hastalığı olan hastalar

Ksantinler; diüretik, steroid, beta agonist ilaç kullanımı ve hipoksi sonucunda oluşan hipokaleminin şiddetini artırabilirler. Hastaneye yatışı gerçekleşen ciddi astım hastalarında kişiye özel tedavi tavsiye edilmektedir. Bu gibi durumlarda serum potasyum seviyelerinin izlenmesi önerilir.

Ciddi yan etkiler (hipertoni, konvülsiyonlar, supraventriküler taşikardi) teofilin serum konsantrasyonunun tedavi değerlerinin üzerinde olduğunun göstergesi olabilir. Serum konsantrasyonları acil olarak kontrol edilmelidir ve teofilin dozunun azaltılmasına gerek duyulabilir.

Elektrokonvulsif tedavi uygulanan hastalarda özellikle dikkat edilmelidir; çünkü teofilin nöbet sürelerini uzatabilir. Status epileptikus meydana gelebilir.

Farklı uzatılmış salımlı teofilin ürünleri arasında biyoeşdeğerliliği sağlamak mümkün değildir. Bu sebeple, bir kez etkili doz belirlenince, hastaların klinik değerlendirmesi ve yeniden doz ayarı yapılmadan, bir uzatılmış salımlı teofilin preparatı başka bir uzatılmış salımlı teofilin preparatıyla değiştirilmemelidir.

Yaşlılarda, sık sık hastalanan kişilerde, ağır hastalarda ve/veya yoğun tıbbi tedavi gören hastalarda BRONKOLİN kullanımı, yüksek zehirlenme riski de taşır ve bu sebeple söz konusu hastalarda terapötik ilaç düzeyinin (TDM) kontrol edilmesi gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Teofilin karaciğerde CYP1A2 enzimi yardımıyla metabolize edilir. Bu enzimi etkileyen diğer ilaçlarla eşzamanlı bir kullanım, teofilin metabolizmasında değişikliklere yol açabilir.

BRONKOLİN, ksantin içeren diğer ilaçlarla, beta sempatomimetiklerle, kafein ve benzer maddelerle sinerjik etki oluşturur.

Teofilinin metabolizmasını artırıp, plazma düzeyini ve etkinliğini azaltan ilaçlar:

Teofilinin vücutta hızlı metabolize edilmesi ve / veya düşük seviyede biyoyararlanımı ve / veya daha düşük seviyede bir etki göstermesi aşağıdaki durumlarda beklenir.

- Sigara içenlerde ve alkol kullananlarda,
- Barbitürat (özellikle feno- ve pento barbitürat), karbamazepin, fenitoin, rifampisin, primidon, sülfonpirazon, ritonavir, kılıç otu (sarı kantaron), aminoglutetimid, izoprenalin, morisizin gibi ilaçlarla birlikte kullanımda.

Bu ilaçlardan herhangi biriyle birlikte kullanıldığında kandaki teofilin seviyesi ölçülmeli ve gerektiğinde doz artırımı yapılacak şekilde doz yeniden belirlenmelidir. Dozun yeniden belirlenmesi konusundaki önlemler, yukarıdaki adı geçen ilaçlardan birinin kullanımı kesildiğinde de alınmalıdır.

Teofilinin metabolizmasını azaltıp, plazma düzeyini ve etkinliğini artıran ilaçlar:

Teofilinin vücuttan atılımındaki gecikme ve / veya teofilin seviyesinin yükselmesi ile birlikte aşırı doz tehlikesi ve giderek artan yan etki riskleri gibi durumlar, aşağıdaki ilaçların tedavi sürecinde BRONKOLİN ile birlikte kullanılması durumunda oluşabilir.

- Oral kontraseptifler, makrolid antibiyotikler, (örn. eritromisin, klaritromisin, jozamisın, spiramisın) kinolon sınıfı antibiyotikler (giraz inhibitörleri), izonikotinik asit hidrazit, tiyabendazol, kalsiyum antagonistleri (örn. verapamil, diltiazem), propranolol, propafenon, meksiletin, tiklopidin, simetidin, allopürinol, interferon, rofekoksib, pentoksifilin, fluvoksamin, viloksazin, disülfiram, zileuton, fenilpropanolamin, karbimazol, flukonazol, metotreksat, nizatidin, oksipentifilin, influenza ve BCG aşısı.

Teofilinin fluvoksamin ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda teofilin dozu ikiye bölünmelidir ve teofilin seviyesi kontrol edilmelidir.

Viral enfeksiyonlar, karaciğer hastalığı ve kalp yetmezliği gibi durumlarda teofilin klerensi azalabilir. İnfluenza aşısı ile teofilin potansiyalizasyonu hakkında çelişkili raporlar mevcuttur ve hekimler etkileşim meydana gelebileceğinin bilincinde olmalıdır. Yaşlı hastalarda doz azaltılması gerekli olabilir. Tiroid hastalığı veya ilişkili tedavi teofilinin plazma düzeyinde değişikliğe neden olabilir.

Bazı araştırma sonuçlarına göre, teofilinin tedavi sürecinde ranitidin, asiklovir veya zafirlukast ile birlikte kullanıldığında teofilin aşırı doz belirtileri gözlemlenmiştir. Eş zamanlı kullanımda bireysel olarak gerekli olan teofilin miktarı dikkatli biçimde belirlenmelidir.

Tavsiye edilen miktarlar; siprofloksasin ile paralel kullanımda en fazla % 60, enoksasin ile en fazla % 30, grepafloksasin veya klinafloksasin ile kullanımında ise % 50 oranlarında azaltılmalıdır. Diğer kinolonlar da (örn. pefloksasin, pipemidik asit) teofilin içeren ilaçların

etkisini artırabilir; bu yüzden kinolonlarla paralel olarak gerçekleştirilen tedavilerde teofilin konsantrasyonlarının sürekli olarak belirlenmesi tavsiye edilir.

İzoniazid ile eş zamanlı yapılan tedavilerde teofilin seviyesi yükselebilir veya düşebilir. Teofilin seviyesinin kontrol edilmesi gerekir.

Lityum karbonat, beta reseptör blokörleri, adenozin, benzodiazepin, halotan ve lomustin BRONKOLİN ile eş zamanlı kullanıldığında farmakolojik etkileşim görülebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Teofilin, fenitoinin kararlı durum düzeyini azaltabilir.

Ksantinler; steroidler, diüretikler ve beta-2 agonist kullanımı ve hipoksi sonucu oluşan hipokaleminin şiddetini artırabilir. Ciddi astımda özel dikkat tavsiye edilir. Serum potasyum düzeyinin bu gibi durumlarda izlenmesi tavsiye edilir.

Beta blokörlerle birlikte tedavi bronkodilatasyon antagonizmasına, ketaminle ve belirli florokinolonlarla birlikte tedavi konvülsiyon eşliğinin azalmasına, doksapram ile birlikte tedavi artmış Merkezi Sinir Sistemi (MSS) stimülasyonuna sebep olabilir.

Teofilin, diüretiklerin idrar söktürücü etkisini artırır.

BRONKOLİN almış olan hastalarda, halotan kullanımı ağır kalp ritmi bozukluklarına yol açabilir, dikkatli kullanılmalıdır.

Teofilinin çok yönlü etkileri sebebiyle, BRONKOLİN'in diğer ilaçlarla uzun süre eş zamanlı kullanılması halinde serum seviyelerinin kontrol edilmesi genel olarak tavsiye edilmektedir.

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.

Ancak, östrojen içeren oral kontraseptifler doza bağımlı olarak teofilin klirensini azaltır. Progesteronun ise, teofilin klerensi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Östrojen içeren oral kontraseptiflerin BRONKOLİN ile birlikte kullanılması durumunda, teofilinin vücuttan atılımında gecikme ve/veya teofilin seviyesinin yükselmesi ile birlikte aşırı doz tehlikesi ve giderek artan yan etki riskleri gibi durumlar meydana gelebilir (Bkz.Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi:

Teofilinin hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili kontrollü çalışmalarda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Teofilinin farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etkilere sebebiyet verdiği bildirilmiştir (Bakınız: bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. Teofilinin gerekli olduğundan emin olunmadıkça hamilelerde kullanılmaması tavsiye edilir.

Gebeliğin ilk üç aylık sürecinde teofilin kullanımının etkileri hakkında henüz yeterli bulgular bulunmamaktadır; bu yüzden gebeliğin bu döneminde BRONKOLİN kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

Teofilin, gebeliğin ikinci ve üçüncü üç aylık dönemleri sırasında yalnızca elde edilecek faydalar ve alınacak riskler konusu değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır; çünkü ilaç plasenta yoluyla fetusa geçebilir ve semptomimetik etki gösterebilir.

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde plazma protein bağlanması ve klerens teofilin sebebiyle zayıflayabilir; bu yüzden arzu edilmeyen durumları engelleyebilmek için dozun azaltılması gerekir.

Eğer bir hasta gebeysen ve gebeliğinin sonunda teofilin ile tedavi ediliyorsa, doğum esnasında kasılmalar inhibe olabilir. Prenatal riskli yeni doğmuş bebekler, teofilin etkileri ile ilgili olarak titizlikle gözetim altında tutulmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Teofilin anne sütüne geçmektedir; çocukta terapötik serum konsantrasyonları oluşabilir ve çocuklarda iritabilite ile ilişkilendirilebilir. Bu sebeple, emzirme dönemindeki kadınlara sadece beklenen yararın çocukta oluşabilecek riskten fazla olması durumunda verilebilir, terapötik teofilin dozu emziren bir kadında mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Bebek mümkünse ilaç alınmadan önce emzirilmelidir.

Emzirilen bebek olası teofilin etkilerine karşı gözlem altında tutulmalıdır. Tedavi için yüksek dozda teofilin gerekiyorsa emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği / fertilité:

Üreme yeteneği üzerine etkilerini değerlendiren uzun süreli deneysel hayvan çalışmaları yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Herhangi bir olumsuz etkisi söz konusu değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflandırma kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır. 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 verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor: Teofiline karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları (ciltte kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, bronş spazmları v.b.) ve anafilaktik reaksiyonlar.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Serum elektrolitlerinde değişmeler, özellikle hipokalemi ile serum-kalsiyum ve kreatinin seviyelerinde değişmeler, hiperürisemi, hiperglisemi.

Psikiyatrik hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor: Ajitasyon, anksiyete, uykusuzluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor: Baş ağrıları, heyecan nöbetleri, tremor, sıkıntı, uykusuzluk, kasılmalar, baş dönmesi.

Kardiyak hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor: Atriyal taşikardi, sinus taşikardisi, aritmi, palpasyon, hipotansiyon.

Gastrointestinal hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor: Mide ve barsak şikayetleri, mide bulantısı, kusma, mide asit üretiminin uyarılması, abdominal ağrı, ishal.

Yemek borusu alt özafagus sfinkterinde kas geriliminin azalması sonucu geceleri gastroözofagial reflü meydana gelebilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor: Kaşıntı, döküntü.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor: Zorlu diürez, üriner retansiyon (Bakınız: bölüm 4.4)

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

Genel olarak teofilin kan seviyesi 20-25 µg / ml olduğunda bilinen teofilin yan etkileri (Bakınız: bölüm 4.8) gittikçe artan bir yoğunlukta ortaya çıkar.

Öncelikle 25 µg / ml üzerindeki teofilin serum seviyelerinde :

Sindirim sistemi ile ilgili olarak bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve kan kusması görülebilir. (Abdominal ağrı sürerse pankreatit düşünölmelidir)

Nörolojik sistem ile ilgili olarak hipertoni, artmış organ refleksi, kasılma nöbetleri görülebilir. Çok ciddi durumlarda koma gelişebilir.

Kardiyovasköler sistem ile ilgili olarak ani tansiyon düşmesi, ventriköler ritim bozuklukları ve dolaşım bozukluğu görülebilir.

Metabolizma ile ilgili olarak hipokalemi, plazmadan hücrelere potasyum geçişinden dolayı süratle gelişebilir ve ciddi olabilir. Ayrıca hiperglisemi, hipomagnezemi ve metabolik asidoz meydana gelebilir. Rabdomiyoliz de meydana gelebilir.

Bu tip reaksiyonlar hafif yan etkiler belirmeden de meydana gelebilir. Özellikle çocuklar teofilinin aşırı dozuna karşı duyarlılık reaksiyonu gösterirler. Değiştirilmiş salımlı teofilin preparatlarından oluşan zehirlenmelerde semptomlar gecikerek de olsa (doz aşımından sonra ki 12 saat boyunca) aynı şekilde görülür.

Teofiline karşı bireysel olarak yüksek duyarlılık söz konusuysa, yukarıda belirtilen serum konsantrasyonlarının altındaki değerlerde de aşırı doz belirtilerini görmek mümkündür.

Zehirlenme durumunda uygulanacak tedavi

Hafif doz aşımı belirtilerinde:

Preparatın kullanımına ara verilir ve serum teofilin seviyesi ölçülür. Tedavi tekrar başladığında doz, ölçümlere bağlı olarak azaltılmalıdır.

Tüm teofilin zehirlenmelerinde uygulanması gereken tedavi:

Ciddi doz aşımı söz konusu ise 1-2 saat içinde aktif kömür veya gastrik lavaj uygulanabilir. Ağız yolu ile verilen aktif kömürün tekrarlayan dozları teofilin eliminasyonunu artırabilir. Plazma potasyum konsantrasyonu hızla ölçülmelidir, ölçüm sık sık tekrarlanmalı ve hipokalemi düzeltilmelidir. DİKKAT! Büyük miktarlarda potasyum verildiyse, iyileşme sürecinde ciddi hiperkalemi meydana gelebilir. Plazma potasyumu düşükse, plazma magnezyum konsantrasyonu mümkün olan en kısa sürede ölçülmelidir.

Ventriküler aritmi tedavisinde, hastalık nöbetine sebep olması veya nöbeti şiddetlendirme riski sebebiyle lidokain gibi prokonvülsan antiaritmik ajanlardan sakınılmalıdır.

Ciddi zehirlenmeden şüpheleniliyorsa plazma teofilin konsantrasyonu düşene kadar düzenli olarak ölçülmelidir. Kusma görülüyorsa metoklopramid veya ondansetron gibi bir antiemetik ile tedavi edilmelidir.

Yeterli kardiyak outputun görüldüğü taşikardilerin tedavi edilmeden izlenmesi daha uygundur. Çok gerekli görülen durumlarda hasta astmatik değilse beta bloker verilebilir. Hipokalemi ekarte edildikten sonra izole konvülsiyonları intravenöz diazepam ile kontrol ediniz.

Merkezi sistem reaksiyonlarında (örn. huzursuzluk ve kasılmalar):

Diazepam, damar yoluyla 0,1 - 0,3 mg / kg vücut ağırlığı (15 mg'a kadar)

Hayati tehlike oluşması halinde:

- Hayati önemi olan organların gözetim altında tutulması
- Solunum yollarının açıklığının sağlanması (intübasyon)
- Oksijen verilmesi
- İhtiyaç halinde damar yoluyla plazma yerini tutan volüm replasmanı
- Su-elektrolit dengesinin kontrolü ve gerektiğinde yeniden düzenlenmesi

- Hemoperfüzyon (Bakınız: aşağıdaki bölüm)

Tehlikeli kalp-ritim bozukluklarında:

Astımı olmayan hastalarda, damar yoluyla propranolol verilmesi (yetişkinlerde 1 mg, çocuklarda 0,02 mg / kg vücut ağırlığı); bu doz her 5-10 dakikada ritim normale dönene kadar veya 0,1 mg / kg maksimal doza ulaşıncaya kadar tekrarlanabilir.

Uyarı:

Propranolol, astım hastalarında ağır bronş spazmlarına yol açabilir. Astımlılara verapamil verilmelidir.

Yukarıda belirtilen önlemlerin yeterli olmadığı ve yüksek serum teofilin seviyelerinin söz konusu olduğu ağır zehirlenme vakalarında hızlı ve eksiksiz bir zehirden arındırma işlemi, hemoperfüzyon / hemodiyaliz vasıtasıyla yapılabilir.

BRONKOLİN zehirlenmelerinde uygulanacak diğer tedaviler, zehirlenme derecesine, belirtilerine ve sürecine göre belirlenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler:

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan Diğer Sistemik İlaçlar, Metilksantin (pürin türevleri)

ATC Kodu: R03DA04

Teofilin, solunum yolları için bronkodilatör ve antiinflamatuvar etkili bir ilaçtır. Teofilinin bronş düz kaslarını gevşetmesinin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak fosfodiesteraz (FDE) enzimlerini inhibe ederek hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini yükselttiği bilinmektedir. Ayrıca teofilin terapötik doz düzeyindeki konsantrasyonlarda mast hücreleri, bazofil lökositler, eozinofiller ve diğer iltihap hücrelerinden iltihap mediyatörlerinin sentez ve salgılanmasını azaltarak belirgin antiinflamatuvar etki gösterir. Teofilin kalp kasını uyararak ve konjestif kalp yetmezliğinde venöz basıncı düşürerek kalp atım hacmini artırır.

Geniş farmakolojik etki spektrumunun kapsadığı alanlar:

Solunum sistemleri üzerine etkisi:

- Bronş kaslarının ve pulmoner damarların gevşetilmesi
- Mukosilyer klerens mekanizmasının iyileşmesi
- Mast hücre içindeki mediyatörlerin ve diğer iltihap hücrelerinin oluşumunun engellenmesi
- Uyarılmış bronkokonstriksiyonun zayıflatılması
- Erken ve geç faz astmatik reaksiyonun azaltılması
- Diyafram kasılmalarının güçlenmesi

Ekstrapulmoner Etkiler:

- Dispne hissini azaltılması

- Vasküler dilatasyon
- Düz kasların relaksasyonu (örn. safra kesesi, gastrointestinal trakt)
- Uterus kontraktilesinin inhibisyonu
- Kalp üzerinde pozitif inotrop ve kronotrop etkileri
- İskelet kaslarının uyarılması
- Diürezin artması
- Salgı organlarının uyarılması (örn. midedeki asit salgısının artması, adrenal bezlerinden katekolaminlerin salgılanması)

5.2. Farmakokinetik özellikler:

Emilim:

Teofilin ağız yoluyla alındıktan sonra tamamen absorbe edilir. Besinlerle birlikte alınması, hem absorpsiyon hızını hem de oral biyoyararlanımı değiştirebilir.

BRONKOLİN'in maksimal kararlı durum konsantrasyonu (C_{max}/ss) aç karnına $4,9 \pm 1,7$ µg/ml ve besin alındıktan sonra (1 tablet BRONKOLİN almış 18 denek üzerinden yapılan ölçümlere göre) $5,9 \pm 1,7$ µg/ml olarak belirlenmiştir.

Dağılım:

Teofilinin bronkodilatör etkisi, serum konsantrasyonu ile ilişkilidir; hesaplanabilir bir yan etki riski ile birlikte 8-20 µg/ml serum seviyesinde optimum etki elde edilir. Teofilin 6-10 µg/ml'lik plazma düzeyinde optimal antiinflamatuvar etki sağlamaktadır.

Teofilinin plazma proteinine bağlanması, terapötik konsantrasyon alanında yaklaşık % 60'tır (yeni doğan bebeklerde ve sirozu olan yetişkinlerde % 40 civarındadır).

Teofilin, kan yoluyla vücudun yağ dokuları hariç tüm bölümlerine yayılır.

Biyotransformasyon:

Teofilinin biyotransformasyonu karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi (CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4) ile gerçekleşir. Ana metabolitler 1,3-dimetil ürik asit (yakl. % 40), 3-metil ksantin (yakl. % 36) ve 1-metil ürik asittir (yakl. % 17). Bunun 3-metil ksantin kısmı farmakolojik olarak aktiftir, ancak teofilinden daha zayıftır.

Eliminasyon:

Teofilinin eliminasyonu, biyotransformasyon yolu ile karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi (CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4) yardımıyla ve renal sekresyon ile gerçekleştirilir. Yetişkinlerde substansın yaklaşık % 7-14'ü değişmeden idrar yoluyla atılır. Buna karşılık yeni doğmuş bebeklerde yaklaşık % 50'si kafein formunda elimine edilir.

Hepatik teofilin metabolizması içsel değişkenlikler gösterir; bu yüzden klerens, serum konsantrasyonları, eliminasyon ve yarılanma süreleri farklıdır.

Teofilin klerensi üzerindeki en önemli faktörler (ayrıca bakınız: bölüm 4.2):

- Yaş
- Vücut ağırlığı,
- Beslenme
- Sigara içme alışkanlığı (teofilin, sigara kullananlarda oldukça hızlı metabolize edilir)

- Belirli ilaçların kullanılıyor olması (bakınız: bölüm 4.5)
- Kalp, akciğer, karaciğer rahatsızlıkları ve / veya bu organlardaki işlevsel bozukluklar
- Viral enfeksiyonlar

Böbreklerdeki işlevsel bozukluklar, kısmen farmakolojik aktif teofilin metabolitlerin birikimine yol açabilir. Ayrıca, vücudun fiziksel olarak zorlandığı durumlarda ya da tiroidin fazla çalışması halinde (hipertiroidizm) klerens değeri azalır. Ağır psöriyazis vakalarında ise klerens değeri yükselir.

Eliminasyon hızı öncelikle konsantrasyona bağlıdır. Serum konsantrasyonlarında maksimum terapötik miktar, klerenste doyum etkisi oluşturur; böylelikle çok düşük miktardaki doz yükseltmeleri bile teofilin serum seviyesinin yükselmesine sebep olur.

Teofilinin plazma yarılanma süreleri de büyük farklılıklar gösterir. Bu süre sigara kullanmayanlarda ve başka rahatsızlığı bulunmayan yetişkin astım hastalarında 7-9 saat, sigara kullananlarda 4-5 saat, çocuklarda 3-5 saattir. Yeni doğan bebeklerde, kalp krizi geçirmiş, akciğer rahatsızlığı ve karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda ise plazma yarılanma süreleri 24 saatten fazladır.

Gebelik süresi boyunca teofilinin yayılma hacmi de artabilir, plazma protein bağı ve klerens azalabilir; bu durum istenmeyen etkilerin engellenebilmesi için dozun azaltılmasını gerektirebilir.

Teofilin plasenta yoluyla aktarılır ve anne sütüne geçer. Araştırmalar, 0,6 - 0,89 süt/plazma oranı olduğunu göstermektedir. Bu durum çocuk-klerens oranı ve annenin serum seviyesine bağlı olarak, emzirilen bebekte birikim için yeterli olabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut Zehirlenme

Bakınız: Bölüm 4.9

Kronik Zehirlenme

Köpek ve fareler üzerinde yapılan deneylerde kronik zehirlenme ile ilgili herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Mutajen ve tümör oluşturuçu potansiyel

Teofilin, memeli hayvanlarla *in-vivo* ve *in-vitro* gerçekleştirilen deneylerde hayvan metabolizmalarında mutajen etki göstermemiştir. Pozitif *in-vitro* bulgular, deneylerde memeli hayvanların metabolizmaları ile bağlantı kurulmadan tanımlanmıştır. *In-vivo* şartlar altında teofilinin oldukça hızlı demetilasyona uğradığı bilindiğinden, bu *in-vitro* sonuçlar insanlar için amaca uygunluk göstermezler. Teofilinin tümör yapıcı potansiyeli hakkında hayvanlar üzerinde uzun süreli araştırmalar yapılmamıştır.

Üreme toksisitesi

Teofilin, kordon kanında maternal serumda ulaşıtı konsantrasyona ulaşır. Araştırmalar, 0,6-0,89 süt/plazma oranı olduğunu göstermektedir. Bu durum çocuk-klerens oranı ve annenin serum seviyesine bağılı olarak, emzirilen bebekte birikim için yeterli olabilir.

Teofilin'in farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etkilere sebebiyet verdiği bildirilmiştir. Farelerde, karın boşluğunda hem damak yarığına hem de ayak parmaklarında deformasyonlara sebep olmuştur. Ayrıca, teofilinin yüksek bir yatkınlıkla kardiyovasküler deformasyonlara yol açtığı konusunda bulgular bulunmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz ($\eta = 100\ 000\ \text{mPa s}$)

Hipromelloz ($\eta = 5\ \text{mPa s}$)

Makrogol 6000

Magnezyum stearat

2-propanol *

Saf su *

* Bitmiş üründe bulunmaz

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliğı ve içeriğı

30 değıştirilmiş salımlı tabletlik blisterde, karton kutuda.

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

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliğı' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri' ilkelerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

NECİPBEY CAD. No: 88

55020 SAMSUN

Tel: (0362) 431 60 45

(0362) 431 60 46

Fax: (0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2015/230

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.03.2015

Son yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ :