

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TALOTREN® 350 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Teofilin 350 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Pellet kapsül

Kapak kısmı sarı opak renkli, gövdesi doğal saydam sert jelatin kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TALOTREN 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.

TALOTREN 200 mg kapsül: 6 yaşın üzerindeki çocuklar ve teofiline karşı duyarlı olduğu bilinen yetişkinler.

TALOTREN 350 mg kapsül: 40 kg'ın üzerindeki ergenler ve 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 aşılabarsa, 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:

TALOTREN yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Aç karna 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, TALOTREN kapsüldeki dozlardan daha düşük dozlarda teofiline gerek duyduğundan, TALOTREN ile tedavi edilmemelidir.

Geriatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- TALOTREN, 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 TALOTREN'e 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, hipoksemide, 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.

TALOTREN, 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, TALOTREN uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır. Buna neden, 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.

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, sülfipirazon, 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 arttırabilir. Teofilin, endojen katekolamin salımını artırır. Halotan, miyokardiyumun katekolaminlere duyarlılığını artırarak ventriküler aritmi riskini artırır.

Pankuronyum:

Teofilin, pankuronyumun nöroblokaj etkisini azaltabilir.

Sempatomimetik ilaçlar:

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

Beta₂- adrenerjik agonistler:

Kardiyak aritmi riskinde artış görülebilir.(Hipokalemi de görülebilir)

Beta-blokerler:

Beta-blokerlerin eş zamanlı uygulaması bronkodilatasyonun antagone edilmesine neden olabilir.

Kardiyak glikozidler:

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

Adenozin: Adenozinin anti-aritmik etkisi teofilin ile antagone 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 fosfotungustik asit ise, teofilin bu ölçümleri bozabilir. Ayrıca, üriner katekolamin, plazma serbest yağ asidi, serum bilirubin ve eritrosit sedimantasyon 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, TALOTREN 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 kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

TALOTREN 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, başağrısı, 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 ~~karın ağrısı~~

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor:

Deri kızarıklıkları, ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor:

Hipertoni

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor:

Anoreksi ve aşırı derecede susuzluk hissi

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 ~~adele~~ 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). Teofilinin 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 III inhibisyonu veya adenosin reseptörlerinin antagonizmasını içermeyen bir veya birden fazla moleküler mekanizma yoluyla gerçekleşmektedir.

Teofilin, diyafram kaslarının kasılma gücünü artırmaktadır. Bu etki, adenozinin 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.

TALOTREN'in 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 TALOTREN 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 güvenlilik 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 fertilitteyi 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. Farmasötik özellikleri

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Teofilin pelletleri :

- Polividon, K-25
- Anhidr koloidal silika
- Trietil sitrat
- Eudragit RS 100
- Eudragit RL 100
- Talk

Kapsül kabuğu:

- Sarı demir oksit
- Titanyum Dioksit
- Jelatin

Kapsül içeriği :

- Teofilin pelletleri
- Talk

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVDC+Al blister ambalaj içerisinde 30 pellet kapsül.

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

Özel bir kullanma talimatı yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy - İstanbul

Tel no: 0216 482 47 77

Faks no:0216 482 42 06

8. RUHSAT NUMARASI

183/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsatlandırma tarihi: 29 Temmuz 1997

Son ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

KÜB'ün yenilenme tarihi: