

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Theo-Dur 200 mg depottablett

Theo-Dur 300 mg depottablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder: teofyllin 200 mg resp. 300 mg.

Inneholder laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Obstruktive lungesykdommer.

Teofyllin bør ikke benyttes som førstevalg ved behandling av astma hos barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Individuell. Ved beregning av dose benyttes idealvekt. Serumkonsentrasjonen bør ligge mellom 28-67 $\mu\text{mol/l}$ [5-12 mg/l], men en plasmakonsentrasjon på opptil 20 mg/l kan være nødvendig i visse tilfeller. Eliminasjonsraten for teofyllin er individuell, derfor anbefales å titrere dosen for å oppnå terapeutisk serumkonsentrasjon. Det anbefales å starte med lav dose og øke denne gjennom 3-4 dagers intervall til ønsket nivå. Justering av dosen på denne måten kan gi færre bivirkninger initialt. For å unngå uforutsette plasmakonsentrasjonstopper bør medisineringsen gjennomføres på en regelmessig måte.

Depottablettene tas hver 12. time.

Tablettene må ikke knuses eller tygges men skal svelges hele. Tabletten kan deles i to og delene svelges hele uten at depoteffekten ødelegges.

Voksne: Initialt 300 mg 2 ganger daglig. Om nødvendig justeres døgndosen opp eller ned med 300 mg (1/2 depottablett à 300 mg morgen og kveld). Pasienter med leversykdom, hjertesvikt eller virusinfeksjon: 200 mg 2 ganger daglig i 3 dager. Om nødvendig justeres døgndosen opp eller ned med 200 mg (1/2 depottablett à 200 mg morgen og kveld).

Barn under 6 år: Theo-Dur depottablett bør ikke brukes til barn under 6 år. Det finnes andre doseringsformer som er bedre egnet for barn under 6 år.

Beta₂-stimulatorer og teofyllin bør ikke brukes samtidig til barn under 2 år. Døgndose avpasses etter kroppsvekt ifølge tabell:

Kroppsvekt (kg)	Initial døgndose	Døgndose/kg (mg)
12	100 mg x 2	16
15	100 mg x 2	13
20	100 mg x 2	10
30	150 mg x 2	10
40	200 mg x 2	10
50	200 mg x 2	8

Om nødvendig justeres døgndosen gradvis opp eller ned med 100-200 mg med minst 3 døgns mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor teofyllin og andre xantiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Barn under 6 måneder.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlig kardiovaskulær sykdom. Leversykdom. Clearance av teofyllin kan reduseres ved akutte, virale infeksjoner eller ved andre tilstander med feber. Clearance av teofyllin kan også reduseres hos eldre. For å unngå potensielt toksiske plasmakonsentrasjoner (over 110 µmol/l = 20 mg/l) kan det være nødvendig å redusere dosen og måle plasmakonsentrasjonen hos disse pasientene.

Halveringstiden nedsettes hos røykere og ved høyt alkoholinntak og kan påvirkes av diettens sammensetning.

Xantiner kan potensere hypokalemi ved samtidig behandling med beta₂-agonister, steroider eller diuretika og hypoksia. Spesiell forsiktighet må utvises ved alvorlig astma. Serumkaliumnivåer bør monitoreres i slike situasjoner. Pasienter med cystisk fibrose kan trenge mindre dose på grunn av redusert leverfunksjon. Pasienter behandlet med teofyllin bør ikke få elektrosjokkbehandling. Brukes med forsiktighet hos pasienter med søvnløshet, hjerterytmier, magesår, hyperthyroidisme og alvorlig hypertensjon.

Teofyllin kan:

- forverre hyppigheten og varigheten av kramper. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som har historie med kramper og/eller epilepsi, og alternativ bronkodilaterende behandling bør vurderes. Kramper kan forekomme ved relativt lave konsentrasjoner av teofyllin.
- redusere effektene av benzodiazepiner, se pkt. 4.5.
- forverre hjerterytmi. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hjertesykdom.

Urteblandinger som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) bør ikke brukes sammen med Theo-Dur på grunn av risiko for nedsatt plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av Theo-Dur. (Se 4.5.) Theo-Dur inneholder laktose og sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel, glukose-galaktose malabsorpsjon, fruktoseintoleranse eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Dersom alvorlige bivirkninger forekommer og i tilfeller av utilstrekkelig effekt av anbefalt dose, **skal man seponere behandlingen og måle plasmakonsentrasjonen av teofyllin. Alternativ bronkodilaterende behandling bør vurderes.**

Blodprøver for bestemmelse av teofyllin bør fortrinnsvis tas umiddelbart før tablettinntak om morgenen, da plasmakonsentrasjonen normalt er lavest. Ny prøve kan tas 3-6 timer etter tablettinntak, da

plasmakonsentrasjonen normalt er maksimal. Plasmakonsentrasjonen bør monitoreres og dosen eventuelt justeres dersom pasienten skifter til eller fra annet teofyllinpreparat.

Hos pasienter som har lav clearance av teofyllin på grunn av langsom absorpsjon av teofyllin kan dosering en gang daglig ved sengetid vurderes. Dosering en gang daglig (om kvelden) kan vurderes hos pasienter med nattlige astmasymptomer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende legemidler kan gi økt plasmakonsentrasjon av teofyllin: cimetidin, kinolin derivater som enoxacin, ciprofloxacin, perfloxacin, viloxazin, makrolidantibiotika som erytromycin, troleandomycin, allopurinol, propranolol, disulfiram, isoniazid, orale antikonsepsjonsmidler, influensavaksine, mexiletin, nifedipin, norfloxacin, ranitidin, tiabendazol, verapamil, fluvoxamin.

Følgende legemidler kan gi nedsatt plasmakonsentrasjon av teofyllin: Karbamazepin, felodipin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin.

Benzodiazepiner

Teofyllin antagoniserer de sedative, psykomotoriske effektene av benzodiazepiner samt effektene mot kramper. Kombinasjonen kan kreve dosejustering.

Teofyllin gitt sammen med litium kan gi nedsatt plasmakonsentrasjon av litium.

Samtidig behandling med teofyllin og ketamin kan medføre at terskelen for å indusere kramper kan bli redusert.

Samtidig behandling med teofyllin og glucagon kan gi økt stimulering av hepatisk produksjon av glukose. Metylksantiner er adenosinantagonister. Det kan derfor være nødvendig å bruke høyere doser av adenosin for å oppnå ønsket effekt ved samtidig bruk av teofyllin.

Xantiner kan potensielt forårsake hypokalemi ved samtidig behandling med beta₂-agonister, steroider, eller diuretika og hypoksia. Plasmakonsentrasjon av teofyllin kan bli redusert ved samtidig bruk av urteblandinger med johannesurt (*Hypericum perforatum*). Dette skyldes at johannesurt induserer enzymer som metaboliserer legemidler. Urteblandinger med johannesurt bør derfor ikke brukes samtidig med Theo-Dur. Den induserende effekten kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling med johannesurt. Dersom pasienten allerede bruker johannesurt, skal teofyllinnivåene kontrolleres og johannesurt seponeres. Teofyllinnivåene kan øke når johannesurt seponeres. Det kan oppstå behov for å justere teofyllindosen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Serumkonsentrasjonene av teofyllin i fosteret kan bli farlig høye og bør måles hver måned under graviditeten. Preparatet skal bare brukes ved graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

Amming

Premature og små barn har vist svært forlenget eliminasjonstid for teofyllin. Dette kan føre til akkumulering og kan gi alvorlige bivirkninger (søvnløshet, uro) hos nyfødte barn som ammes av mødre. Først i andre halvdel av barnets første leveår er eliminasjonskapasiteten for teofyllin fullt utviklet. Preparatet bør ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Theo-Dur påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke farlige maskiner.

4.8 Bivirkninger

Vanligst er tremor, hodepine, gastrointestinale forstyrrelser f.eks. kvalme, oppkast og anoreksi. Bivirkningene forsvinner som regel etter noe tid eller ved dosereduksjon. Eksem, elveblest og søvnforstyrrelser kan forekomme. I sjeldne tilfeller er teofyllin rapportert å gi bivirkninger som adferdsforstyrrelser og på skoleresultater hos barn. I sjeldne tilfeller kan takyarytmier og CNS-medierte kramper forekomme under behandling med teofyllin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Mulige symptomer og tegn: Søvnløshet, anoreksi, agitasjon, uro, kvalme, oppkast, hyperglykemi, hypotensjon, palpitasjoner, takykardi og hjertearytmier og kramper. Uttalt hypokalemi kan utvikles hurtig. Da rabdomyolyse med påfølgende akutt nyresvikt kan oppstå i sjeldne tilfeller, bør kreatininkinasekonsentrasjonen monitoreres i tilfeller med symptomer på muskelsvakhet. NB! Alvorlig forgiftning ledsages ikke alltid av mindre alvorlige bivirkninger.

Behandling: Ved oral overdose der pasienten er ved bevissthet (og anfall ikke er rapportert) bør brekninger fremkalles samt at aktivt kull og natriumsulfat bør administreres. Bevisstløse pasienter bør intuberes og magetømming iverksettes for å motvirke absorpsjon av teofyllin. Videre bør puls, hjerterytme og blodtrykk monitoreres. Serumkalium bør monitoreres regelmessig og korrigeres umiddelbart. Takykardi bør behandles med en selektiv beta-1-blokker (f.eks. i.v. metoprolol). Ventrikulære arytmier bør behandles med lidokain 50-100 mg i.v. Dosen kan gjentas etter 5-10 minutter. Selektive beta-blokkere kan brukes som andrelinje terapi. Betablokkere bør brukes med forsiktighet på grunn av fare for bronkial obstruksjon.

Anfall kan behandles med diazepam 5-10 mg i.v. (barn 0,1-0,2 mg/kg i.v.), fenobarbital eller difenylhydantoin. Høye doser kan være nødvendig på grunn av nedsatt effekt av krampeløsende midler. Hemoperfusjon med kullfilter kan være indikert hos pasienter med svært høye plasmakonsentrasjoner av teofyllin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Xantiner, teofyllin, ATC-kode: R03D A04.

Teofyllin er et xantinderivat som virker relakserende på glatt muskulatur og derved gir bronkodilatasjon. Virkningsmekanisme: Virkningsmekanismen er ikke kjent. Foruten bronkodilaterende effekt har teofyllin farmakologiske effekter som positiv kronotropisme og inotropisme. Teofyllin virker også svakt diuretisk samt har en viss CNS stimulerende effekt. Videre stimulerer teofyllin mucociliær transport og syresekresjon. I eksperimentelle studier på menneske er teofyllin vist å ha beskyttende effekt på senfase allergenindusert astma.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Teofyllin løses ut gradvis fra depottabletten. Absorberes fullstendig. Administrasjon 2 ganger daglig gir jevnere plasmakonsentrasjonskurver med mindre variasjoner sammenlignet med konvensjonelle teofyllin tabletter. Hos pasienter med lav clearance av teofyllin, kan Theo-Dur gis med 24 timers mellomrom. Steady state oppnås etter ca. 3 dager. Effektive plasmakonsentrasjoner: 5-12 mg/l (må ikke overstige 20 mg/l). Teofyllin metaboliseres ca. 90 % via lever og elimineres hovedsakelig via nyrene. Det dannes ingen aktive metabolitter av klinisk betydning. Eliminasjonsrate: Store interindividuelle variasjoner. Gjennomsnittlig halveringstid for voksne ikke-røykere er 7-9 timer for røykere 4-5 timer og for barn ca 3 timer. Hos pasienter med leversykdom, alvorlig kardiovaskulær sykdom, akutte virale infeksjoner eller andre tilstander med feber og hos eldre kan eliminering av teofyllin forsinkes.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

1 tablett inneholder: Laktose, sukkerkuler (stivelse 10-40 %, sakkarose 60-85 %), hypromellose (E 464), magnesiumstearat, glyserolmonostearat, hvitt voks, cetylalkohol, myristylalkohol, celluloseacetatftalat og dietylftalat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-plastbokser med barnesikret PP-plastlokk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Se punkt 4.2.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

200 mg: 6607, 300 mg: 6608.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 200 mg, 300 mg: 9. april 1981

Dato for siste fornyelse: 200 mg, 300 mg: 2. februar 2011

10. OPPDATERINGSDATO

06.06.2023