

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Teofyllamin Viatris 23 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller teofyllinetylendiaminhydrat 23 mg, motsvarande teofyllin 18,2 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.
pH $\approx$ 9.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut lungödem, bronkialastma. Neonatala apnéer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosen bör anpassas individuellt och för adekvat effekt rekommenderas i allmänhet en plasmakoncentration av 28-110 mikromol/l. Teofyllinderivatens terapeutiska bredd är relativt liten. Om patienten är väl inställd på peroral medicinerings rekommenderas långsam och fraktionerad intravenös injektion. Teofyllamin bör endast i undantagsfall och under särskild kontroll (droppräknare och EKG-kontroll) ges i central ven då höga koncentrationer kan ge upphov till mycket allvarliga biverkningar (blodtrycksfall, arytmier).

Bronkialastma: Teofyllamin Viatris bör ges i form av en laddningsdos efterföljt av underhållsdos om så erfordras. Plasmakoncentrationen bör aldrig överstiga 110 μ mol/l (20 mikrogram/ml) på grund av risken för intoxication. På grund av genetiska skillnader i metabolism kan koncentrationen variera 5-faldigt mellan individer vid samma dosering. Dessutom kan flera sjukdomar, inklusive banala virusinfektioner, fördröja nedbrytningen. Använd därför låg dosering i underhållsterapi. När sjukdomen kräver en optimal teofyllindosering krävs individualiserad dosering med hjälp av plasmakoncentrationsbestämning. Laddningsdosen skall ges långsamt intravenöst i perifer ven under ca 20-30 minuter för att minimera risken för biverkningar. Rekommenderad laddningsdos till alla oberoende av ålder och annan sjukdom ca 0,30 ml Teofyllamin Viatris injektionsvätska/kg kroppsvikt (motsvarar 5-6 mg teofyllin/kg kroppsvikt). Vid beräkning av kroppsvikten bör onormal fetma borträknas. Till patienter som står på adekvat peroral teofyllinterapi ges halva laddningsdosen, medan underhållsdosen skall vara oförändrad enligt nedan. Laddningsdosen ger i genomsnitt en plasmakoncentration om ca 55 mikromol/l (10 mikrogram/ml). *Underhållsdos:* ges i form av tillsats av Teofyllamin Viatris injektionsvätska till någon infusionsvätska, och behandlingen syftar till att ge en teofyllinkoncentration i plasma på 28-110 mikromol/l (5-20 mikrogram/ml).

Underhållsdoser:

	Infusionshastighet		
	Antal mg teofyllin/kg/tim	Motsvarar antal mg teofyllamin/kg/tim	Antal ml Teofyllamin/kg/dygn (24 tim)
Barn 9 månader - 9 år	0,8	1,0	1,1 ml
Barn över 9 år och vuxna tobaksrökare (metaboliserar snabbare)	0,65	0,8	0,9 ml
Vuxna icke rökare	0,4	0,5	0,5 ml
Patienter med hjärt- insufficiens eller bristfällig leverfunktion	0,2	0,25	0,3 ml

Som alternativ till kontinuerlig infusion kan underhållsdosen ges som intermittenta intravenösa injektioner varvid 0,30 ml Teofyllamin Viatris injektionsvätska/kg kroppsvikt (motsvarar 5-6 mg teofyllin/kg) ges intravenöst under 20-30 minuter 3-4 gånger/dygn.

Akut lungödem

Laddningsdosförfarandet som finns angivet under bronkialastma kan användas. På grund av minskad och oförutsägbar elimination av teofyllin hos patienter med akut hjärtsvikt kan upprepande av dosen eller konstant infusion av Teofyllamin Viatris ej allmänt rekommenderas på grund av risken för allvarliga biverkningar.

Neonatala apnéer

Initialdos: 7 mg/kg kroppsvikt intravenöst. *Underhållsdos:* 2 mg/kg var 12:e timme.

Behandlingskontroll

Uppträder biverkningar rekommenderas bestämning av teofyllinkoncentrationen i plasma.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Svårare hjärt-kärlsjukdom. Nedsatt leverfunktion. Akut blodtrycksfall.

Intravenös injektion av teofylliner medför ofta en övergående sänkning av arteriella O₂-tensionen. Detta bör beaktas hos patienter som på grund av svår bronkobstruktion kan förväntas ha låga syretensioner i artärblodet. Injektionen bör ges under samtidig syrgasbehandling i sådana fall. Tidigare givna xantinberedningar måste beaktas vid behandling av barn på grund av risk för överdosering.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte användas under medicineringsmed Teofyllamin Viatris pga. risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av Teofyllamin Viatris (se 4.5 Interaktioner).

Teofyllamin Viatris innehåller natrium:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per glasampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Teofyllamin Viatris bör undvikas: adenosin, cimetidin och ketamin. Naturläkemedel som innehåller johannesört.

Följande kombinationer med Teofyllamin Viatris kan kräva dosanpassning: aciklovir, allopurinol, ciprofloxacin, diazepam, disulfiram, erytromycin, fenobarbital, fenytoin, fluvoxamin, halotan, interferon-alfa, isoniazid, metotrexat, mexiletin, norfloxacin, propafenon, propranolol, ranitidin, rifampicin, ritonavir, tiklopidin och verapamil.

Följande substanser påverkar Teofyllamin Viatris vid samtidigt bruk:

Cimetidin

Cimetidin minskar clearance av teofyllin genom att hämma dess metabolism. *Kombinationen bör undvikas såvida ej teofyllinnivåerna i plasma kan följas.*

Aciklovir

Experimentella studier på fem manliga försökspersoner visar att samtidig behandling med aciklovir ökar AUC av teofyllin givet oralt med cirka 50 %. Vid samtidig behandling med aciklovir rekommenderas koncentrationsbestämning i plasma.

Allopurinol

Höga dagsdoser allopurinol (0,6 g) minskar teofyllinclearance. Kontroll av teofyllinhalten i plasma är därför tillräddig.

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin minskar teofyllinclearance med 30 % eller mer med ökande plasmahalter som följd. Vid kombinationsterapi bör teofyllinhalten i plasma följas. Flera fall med kramper vid denna kombination har beskrivits och satts i samband med att ciprofloxacin sänker kramptröskeln via GABA-systemet. En mycket uttalad metabolisk interaktion med 3-faldigt stegrade plasmakoncentrationer av teofyllin har beskrivits hos en patient som dessutom behandlades både med erytromycin och ciprofloxacin.

Disulfiram

Disulfiram hämmar på ett dosberoende sätt metabolismen av teofyllin vid samtidig administrering. En dosreduktion på upp till 50 % kan erfordras allt efter hur mycket teofyllinkoncentrationen i plasma ökar.

Fenobarbital

Fenobarbital (som även är metabolit till primidon samt pentobarbital) ökar teofyllins metabola clearance med sänkta plasmahalter till följd.

Fluvoxamin

Flera fallrapporter talar för att behandling med fluvoxamin kan leda till kraftigt förhöjda halter av teofyllin i plasma genom att dess metabolism hämmas. I en experimentell studie minskade teofyllinclearance från 80 till 24 ml/minut och ökade halveringstiden från 6,6 till 22 timmar under samtidig behandling med fluvoxamin. Vid samtidig behandling med de två medlen bör plasmakoncentrationen av teofyllin kontrolleras. In vitro-studier visar att fluvoxamin är en potent hämmare av cytochrom P-450 1 A2 som katalyserar demetyleringen av teofyllin.

Interferon-alfa

Efter injektion av interferon sågs en 50 %-ig (33-81%) reduktion av teofyllinclearance hos patienter med kronisk aktiv hepatit.

Isoniazid

Fallrapport och experimentella studier talar för att isoniazid kan hämma metabolismen av teofyllin med ökande plasmahalter som följd. Vid kombinationsterapi bör teofyllinhalten i plasma följas.

Lansoprazol

Experimentella studier visar att lansoprazol inducerar metabolismen av teofyllamin med en sänkning av plasmakoncentrationen med ca 14 % som följd. Dessa fynd talar för att lansoprazol inducerar CYP 1A2.

Metotrexat

Metotrexat kan hämma metabolismen av teofyllin. Vid samtidig behandling bör plasmakoncentrationerna av teofyllin följas och dosen eventuellt sänkas.

Naturläkemedel som innehåller johannesört

Plasmakoncentrationen av teofyllin kan minska vid samtidig användning av naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzym. *Naturläkemedel som innehåller johannesört bör därför inte kombineras med Teofyllamin Viatris*. Den inducerande effekten kan kvarstå i åtminstone 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört. Om en patient redan tar johannesört, ska teofyllinnivåerna kontrolleras, innan behandling med johannesört avslutas. Teofyllinnivåerna kan öka efter avslutad behandling med johannesört. Teofyllindosen kan därför behöva justeras.

Norfloxacin

Norfloxacin minskar teofyllinclearance med cirka 15 % med ökande plasmahalter som följd. Vid kombinationsbehandling bör teofyllinhalterna i plasma kontrolleras. Norfloxacin har mindre effekt på teofyllins metabolism är ciprofloxacin och enoxacin men tre fall av kramper har observerats med denna kombination.

Propafenon

Två väl underbyggda fallrapporter visar att insättning av propafenon kan leda till att teofyllinhalterna i serum stiger kraftigt sannolikt på grund av hämmad metabolism. Täta kontroller av teofyllinhalter i plasma rekommenderas vid samtidig behandling med teofyllin och propafenon.

Propranolol

Propranolol minskar metabola clearance av teofyllin med ungefär 30 % vid en dosering på 120 mg/dag och med 50 % vid doser på 720 mg/dag. Vid kombinationsbehandling bör koncentrationen av teofyllin i plasma följas.

Ranitidin

Trots ett flertal negativa interaktionsstudier av kombinationen teofyllamin - ranitidin på friska försökspersoner har nyligen ett antal fall beskrivits där teofyllinhalten i plasma stigit signifikant när patienter samtidigt behandlats med ranitidin. Det har föreslagits att sådan interaktion kan inträffa hos patienter vars cytokrom P450 inducerats med andra läkemedel. Vid kombinationsbehandling rekommenderas därför kontroll av teofyllinhalten i plasma.

Rifampicin

Observationer på friska försökspersoner visar att rifampicin kan inducera metabolismen av teofyllin.

Ritonavir

Vid samtidig behandling med teofyllin och ritonavir minskar plasmakoncentrationen av teofyllin med ca 40 %. Detta beror på att ritonavir inducerar CYP 1A2.

Rofecoxib

Efter en veckas behandling med rofecoxib i terapeutiska doser ses en 30 %-ig ökning av AUC för teofyllin jämfört med kontroller. Detta torde bero på en hämning av CYP 1A2. Vid kombinationsterapi bör teofyllinkoncentrationen i plasma följas.

Tiklopidin

När tiklopidin insättes på patienter behandlade med teofyllin, kan teofyllinkoncentrationen i plasma öka på grund av hämmad metabolism av teofyllin. Ett enskilt patientfall har bekräftats i en experimentell studie på 10 friska försökspersoner. Vid kombinationsbehandling bör därför koncentrationen av teofyllin i plasma kontrolleras och dosen anpassas därefter.

Verapamil

Verapamil minskar clearance av teofyllin hos friska försökspersoner med cirka 20 %. En fallrapport talar också för att verapamil kan hämma metabolismen av teofyllin med förhöjda plasmahalter som följd. In vitro har verapamil visat sig hämma cytokrom P450 1 A2 som metaboliserar teofyllin. Vid kombinationsbehandling bör teofyllinkoncentrationen i plasma följas.

Följande substanser påverkas av Teofyllamin Viatris vid samtidigt bruk:

Adenosin

Metylantagonister är adenosinantagonister, varför behandling med sådana medel, t.ex. intravenös tillförsel av teofyllin förväntas försvaga effekten av adenosin. *Kombinationen bör undvikas.*

Diazepam

Teofyllin motverkar diazepam's sedativa och psykomotoriska effekter. Fallrapporter talar för att teofyllin även kan motverka andra bensodiazepinernas sedativa effekter.

Följande substanser både påverkar och påverkas av Teofyllamin Viatris vid samtidigt bruk:

Ketamin

Kliniska och experimentella belägg finns för sänkt krampträskel vid kombination av teofyllin och ketamin. *Kombinationen bör undvikas.*

Erytromycin

Erytromycinbehandling kan resultera i att teofyllinhalterna i plasma ökar, sannolikt på grund av hämmad metabolism. I en studie sjönk samtidigt erytromycinhalterna i serum. Vid kombinationsbehandling bör teofyllinhalterna i plasma följas, så att toxiska koncentrationer ej utvecklas (dosreduktion). Till detta kommer att en negativ interaktionsstudie har publicerats. En mycket uttalad metabolisk interaktion med 3-faldigt stegrade plasmakoncentrationer av teofyllin har beskrivits hos en patient som behandlades såväl med erytromycin som ciprofloxacin.

Fenytoin

Fenytoin ökar teofyllins metabola clearance med sänkta plasmahalter som följd. Omvänt tycks teofyllin kunna öka fenytoins metabola clearance. Vid kombinationsbehandling bör således nivåerna av teofyllin och fenytoin i plasma följas.

Halotan

Fyra fallrapporter talar för att teofyllin kan utlösa arytmier hos astmapatienter under halotannarkos.

Mexiletin

Fallrapporter och experimentella studier visar att mexiletin kan minska clearance av teofyllin, sannolikt genom att hämma demetyleringen av teofyllin via CYP 1A. Medlen har dessutom additiva arytmogena effekter. Vid samtidig behandling kan teofyllinhalterna i plasma öka med cirka 50 % varför kontroll av teofyllinkoncentrationen i plasma rekommenderas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Amning

Teofyllin passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Prematura barn med låg födelsevikt har starkt förlängd halveringstid, vilket kan leda till ackumulering av teofyllin med oro och sömnlöshet som följd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Teofyllamin Viatris påverkar ej förmågan att köra bil eller att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av teofyllin är i stor utsträckning relaterade till plasmakoncentrationer och uppträder frekvent först vid teofyllinkoncentrationer över 110 mikromol/l (20 mikrog/ml).

Biverkningarna anges nedan efter frekvens och organsystem. Biverkningar klassificeras enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet			Krampanfall
Hjärtat			Takykardi
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar		
Hud och subkutan vävnad		Hudreaktioner (etylendiamin)	

Gastrointestinala biverkningar, främst illamående, bör föranleda dosreduktion. Vid plasmanivåer över 140 $\mu\text{mol/l}$ (25 $\mu\text{g/ml}$) ökar risken för takyarytmier och krampanfall påtagligt. Vid tecken på allvarlig biverkan ska Teofyllamin Viatris omedelbart utsättas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom vid överdosering: Symtomdebuten kan dröja med gradvis utveckling av allvarliga symtom, även efter intravenös tillförsel. Illamående och kräkningar, eventuellt blodblandade, buksmärtor. Frekvens och svårighetsgrad av kräkningarna står ofta i direkt relation till förgiftningens svårighetsgrad. Hypokalemi. Oro och irritabilitet, eventuellt alternerande med dåsighet, yrsel, tremor, i svåra fall kramper, koma. Hyperventilation. Takykardi, arytmier (främst ventrikulära extraslag och ventrikeltakykardi), hjärtsvikt. Blodtrycksfall, men även blodtrycksstegring förekommer. Kraftigt ökad diures, dehydrering, hypo- eller hyperkalcemi, hypertermi, metabolisk acidosis, amylasstegring, hyperglykemi. Chock. Rhabdomyolys, njursvikt. Enstaka fall av toxisk psykos.

Behandling av överdosering: Vid oralt intag; om befogat ventrikeltömning. Kol i upprepade doser utgör grunden för att reducera plasmanivån. Mot hyperaciditet och kräkningar kan man pröva att ge

omeprazol och något antiemetikum, förslagsvis ondansetron (bland annat för att möjliggöra upprepade tillförsel av kol).

Kontinuerlig EKG-övervakning. Kontroll av diures, syra-bas- och elektrolytstatus. Vid kramper diazepam, observera att större doser än vanligt kan behövas på grund av interaktion. Vid terapiresistenta kramper kan pentothal- eller propofolinfusion provas. Optimal syresättning. Rehydrering (elektrolytlösningar, plasma, ev blod), acidoskorrektion. Viktigt behandla hypokalemin. Selektiv beta-1-receptorblockerare kan provas vid symtomgivande takyarytmier. (Obs! Dock försiktighet vid hjärtsvikt och astma.) Vid supraventrikulära arytmier kan man prova adenosin eller verapamil och vid ventrikulära takyarytmier lidokain. Dantrolennatrium har föreslagits vid uttalad hypertermi (för dosering m.m kontakta Giftinformationscentralen). Övrig symtomatisk behandling. Undvik vasopressorer. Hemoperfusion, hemodialys eller CVVHD bör övervägas vid allvarlig förgiftning (långdragna terapiresistenta kräkningar, arytmier och kramper kan utgöra indikation). Bestämning av S-teofyllin är också av värde för att avgöra behovet av extrakorporeal elimination. Särskilt effektiv elimination är kombination hemoperfusion-hemodialys; obs risk för reboundfenomen mellan behandlingarna. Utbytestransfusion kan övervägas hos nyfödda.

Toxicitet: Teofyllin, dess salter och derivat ger likartade förgiftningssymtom. Patienter som står på teofyllinpreparat är extra känsliga. Toxiska effekten potentiellas av efedrin. Teofyllin har litet terapeutiskt index vilket i kombination med individuell kinetik gör toxisk dos svår att fastställa. Risk för toxiska symtom vid doser >15 mg/kg. 75 mg till 2 gånger per dygn till 1½-åring gav mycket allvarlig intoxikation. Mycket allvarliga intoxikationer hos tonåringar och vuxna redan efter 1,5-4,0 g. Spädbarn är särskilt känsliga på grund av reducerad kapacitet att eliminera teofyllin. God korrelation plasmakoncentration/klinisk bild: Risk för toxiska effekter vid plasmakoncentrationer över 110 mikromol/liter. Ett visst värde kan vid kronisk medicinering indikera större risk än motsvarande värde vid enstaka akut exposition.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, xantinderivat
ATC-kod: R03DA05

Teofyllamin Viatris injektionsvätska är en förening (1:2) mellan etylendiamin och teofyllin. När föreningen kommer in i blodbanan spjälkas den praktiskt taget omgående i respektive komponent och teofyllin självt svarar för klinisk effekt, biverkningar, interaktioner och ev. intoxikation. Teofyllin är ett xantinderivat med myocardstimulerande, bronkolytisk och diuretisk verkan. Verkningsmekanismen är ofullständigt känd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Halveringstider för teofyllamin varierar kraftigt och doseringen måste i viss mån anpassas till individen (se Dosering). Ca 95 % av patienterna hamnar inom det terapeutiska området med den rekommenderade doseringen. Plasmakoncentrationen bör aldrig överstiga 110 mikromol/l på grund av risken för intoxikationer. Teofyllin metaboliseras till 90 % i levern medan 10 % utsöndras oförändrat i urinen. Aktiva metaboliter av klinisk betydelse bildas ej. Teofyllins genomsnittliga halveringstid hos vuxna ca 9 timmar (2-11,5 timmar) och hos barn 3,6 timmar (1,5-9,5 timmar). Metabolismen ökar av tobaksrökning, halveringstiden kan minska till ca 4 timmar. Vid svår hjärtsvikt eller svår leversjukdom ökar plasmahalveringstiden kraftigt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid 4 mg
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får ej blandas med andra läkemedel än de som nämns under 6.6.
pH-känsliga läkemedel bör ej tillsättas samtidigt på grund av blandningarnas höga pH-värde.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen (ljuskänsligt).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller 10 x 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Teofyllamin Viatris injektionsvätska kan blandas med baslösningar av kolhydrat- och elektrolyt karaktär.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatris AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8801

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 juni 1973
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-03