# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LAFİLİNE 240 mg/10 mL IV infüzyon için çözelti
Steril

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir steril ampul (10 mL 'sinde):
**Etkin madde:**
Teofilin etilendiamin (aminofilin) 240 mg

**Yardımcı maddeler:**
Sodyum klorür 40 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk steril ampul
Amber renkli cam ampullerde, berrak, renksiz çözelti

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LAFİLİNE:

- Bronşiyal astım, kronik bronşit ve amfizeme bağlı bronkospazm.
- Sol ventrikül yetmezliğine bağlı akut pulmoner ödem ve paroksismal noktürnal dispne tedavisinde endikedir.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:**
Akut vakalarda 1 ampul IV olarak yavaş şekilde (5 dakika) enjekte edilir; tercihen ilaç %5'lik 10-20 mL dekstroz veya %5'lik 100-200 mL glukoz veya serum fizyolojik ile sulandırılıp enjekte edilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında yükleme dozu yetişkinler ve çocuklar için 6 mg/kg'dir. İdame tedavisi olarak infüzyonlar tekrar edilir (veya devam edilir), 8-12 saatte bir, 4 mg/kg veya 8 mg/kg dozunda uygulanır.
Doz ayarlaması klinik iyileşme ve toksik etki kontrolü esas alınarak yapılmalıdır. (Bölüm 4.4. ve 4.5.).

**Uygulama şekli:**
IV enjeksiyon yolu ile uygulanır.
Ampullerde nadiren de olsa kristallenme oluşabilir. Kristallenme görülen ampuller kullanılmamalı ve yenisi ile değiştirilmelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**
**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**
LAFİLİNE, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda teofilinin yüksek kan düzeylerini engellemek için doz ayarlaması yapılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Yeni doğanlarda teofilin klerensi 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. 6 aydan küçük bebeklere uygulanmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**
LAFİLİNE yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda yüksek teofilin kan düzeylerini engellemek için doz ayarlaması yapılmalıdır.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde teofilin etilendiamine, yardımcı maddelerden herhangi birisine ya da ksantin türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Aktif peptik ülserli ve aktif gastritli hastalarda,
- Akut porfirisi olan hastalarda kontrendikedir.

Altı aylığın altındaki çocuklarda LAFİLİNE IV kullanımı genel olarak önerilmemektedir.

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

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravenöz LAFİLİNE, teofilinin doğrudan uyarıcı etkisine bağlı olarak ortaya çıkabilecek tehlikeli merkezi sinir sistemi yan etkilerinin ve kardiyovasküler yan etkilerin önlenmesi için çok yavaş uygulanmalıdır.

Teofilin etilendiamin düşük bir terapotik indekse sahiptir ve serum düzeyleri özellikle tedavi başlangıcı boyunca olmak üzere düzenli şekilde takip edilmelidir.

Teofilin etilendiamin enjeksiyonu küçük çocuklara ve 55 yaş üzeri hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

Ayrıca, yakın zamanda influenza aşısı olan veya aktif influenza infeksiyonu geçiren hastalarda ve akut febril hastalığı olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

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

Teofilin klerensi sigara içenlerde ve tütün dumanına sürekli maruz kalanlarda artabilir.

Düzenli tedavi sırasında serum potasyum düzeyleri takip edilmelidir. Bu uygulama aminofilinin beta$_2$-agonistleri, kortikosteroidler veya diüretikler ile birlikte kullanımı sırasında veya hipoksi varlığında kesinlikle gereklidir.

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

Yeni doğanlarda, konjestif kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda, özellikle erkeklerde LAFİLİNE 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.

Bu tıbbi ürün her 10 mL dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

**DiKKAT:**
**Ampullerde ender de olsa, kristallenme olabilir. Kristallenme görülen ampuller kullanılmamalı ve yenisi ile değiştirilmelidir.**

### 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, sülfinpirazon, izoprenalin, morasizin, barbituratlar ve hiperikum perforatum.
Eş zamanlı olarak St John's Wort (hiperikum perforatum) bitkisel ürünün 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 ventiküler aritmi riskini artırır.

Panküronyum
Teofilin, panküronyumun nöroblokaj etkisini azaltabilir.

Sempatomimetik ilaçlar
LAFİLİNE, 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 uygulanması bronkodilatasyonun antagonize edilmesine neden olabilir.

Kardiyak glikozitler
Teofilinin miyokard üzerindeki doğrudan uyarıcı etkisi kardiyak glikozitlerin duyarlılığını ve toksik potansiyelini artırabilir.

Adenozin
Adenozinin anti-aritmik etkisi teofilin ile antagonize olur.

Lökotrien antagonistleri
Klinik çalışmalarda, teofilin 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:**
Gebelik kategorisi: C'dir.

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

**Gebelik dönemi**
LAFİLİNE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Teofilin plasenta engelini geçip, doğum esnasında fetal taşikardiye neden olabileceğinden, hamilelerde, LAFİLİNE özellikle doğumdan kısa bir süre önce, kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

**Laktasyon dönemi**
Teofilin anne sütüne geçer. Emziren annelerde teofilin dikkatle kullanılmalıdır. Emziren anneler bebekte ortaya çıkabilecek istenmeyen etkiler konusunda uyarılmalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite**
Üreme yeteneği üzerindeki etkisi için bölüm 5.3'e bakınız.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

## 4.8. İstenmeyen etkiler
Yüksek dozlarda ve ani IV uygulamada görülen yan etkiler aşağıda sıralanmıştır, ancak bu etkiler geçici olup dozun azaltılması ile kaybolur. Advers reaksiyonların sıklığı; Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila ≤1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila ≤1/100); seyrek (≥1/10000 ila ≤1/1000); çok seyrek (≤1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**
Sıklığı bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ayrıca Bkz. Deri ve deri altı doku hastalıkları).

**Sinir sistemi hastalıkları**
Sıklığı bilinmiyor: Huzursuzluk, havale, baş ağrısı, uykusuzluk, baş dönmesi, konfüzyon, merkezi sinir sistemi stimülasyonu, anksiyete, vertigo/baş dönmesi, tremor. Daha yüksek dozlar manik davranışlarına, deliryuma ve konvülsiyonlara yol açabilir.

**Göz hastalıkları**
Sıklığı bilinmiyor: Göz rahatsızlığı

**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, diyare, gastro-ozofageal reflü, gastrointestinal kanama.

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**
Sıklığı bilinmiyor: Deri kızarıklıkları, ürtiker, makülo-papüler döküntü, eritem, kaşıntı, ürtiker, eksfolyatif dermatit.

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**
Sıklığı bilinmiyor: Anoreksi ve aşırı derecede susuzluk hissi

İntramüsküler enjeksiyonlar ağrılıdır; ağrı birkaç saat sürebilir.
Daha yüksek dozlar hipertermiye neden olabilir.

Özellikle enjeksiyon çok hızlı yapıldığında intravenöz enjeksiyon sonrasında hipotansiyon, aritmiler ve konvülsiyonlar gözlenebilir ve ani ölümler bildirilmiştir. Ağır toksisite, öncesinde daha hafif semptomlar olmaksızın meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.9)

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
Spesifik antidotu yoktur, destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanır.
Semptomlar: "İstenmeyen etkiler" bölümünde anlatılan semptomlara ek olarak diürez, deliryum, taşipne, aritmi, elektrolit bozuklukları ve koma görülebilir.

Teofilin etilendiamin düşük bir terapötik indekse sahiptir. Teofilin toksisitesi en büyük olasılıkla serum konsantrasyonları 20 mikrogram/ mL yi aştığında meydana gelmektedir ve daha yüksek serum konsantrasyonlarında kademeli olarak daha ağır hale gelmektedir.

Erişkinlerde ölüm olayları; renal, hepatik veya kardiyovasküler komplikasyonlan olan hastalarda büyük dozlarda yapılan IV teofilin etilendiamin uygulaması boyunca veya enjeksiyon hızla verildiğinde meydana gelmiştir.

**Semptomlar**
Hipoksi, ateş veya sempatomimetik ilaç; uygulaması olmayan durumlarda gözlenen taşikardi teofilin toksisitesinin göstergesi olabilir. Anoreksi, bulantı (daha az sıklıkla kusma), diyare, uykusuzluk, irritabilite, huzursuzluk ve baş ağrısı yaygın olarak meydana gelmektedir. Ajitasyon ve halüsinasyonlar meydana gelebilir. Hastalar aşırı susama, hafif ateş, göz bebeklerinde dilatasyon, kulak çınlaması, palpitasyonlar, aritmiler, hematemez, albüminüri, hiperglisemi, hipertermi ve metabolik asidoz yaşayabilir. Supraventiküler ve ventriküler aritmiler ve

hipotansiyon meydana gelebilir. Nöbetler, öncesinde toksisite semptomları göstermeden bile meydana gelebilir ve çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Yoğun hipokalemi hızlıca gelişebilir.

Tedavi:

1. İlaç hemen kesilmeli
2. Hipotansiyon, dehidrasyon ve başta hipokalemi olmak üzere metabolik bozukluklar düzeltilmeli
3. Hasta kardiyak monitöre bağlanmalı, aritmiler takip edilmeli ve gereğinde uygun bir antiaritmik ilaç uygulanmalı
4. Oksijen inhalasyonu yaptırılmalı
5. Konvülsiyonlar bir antikonvülsan ilaç ile kontrol altına alınmalı
6. Ağır teofilin intoksikasyonunda (örneğin altı aylıktan küçük bebeklerde veya yaşlılarda plazma düzeyi 40 mcg/mL 'den daha yüksekse) aktif kömür ile hemoperfüzyon düşünülmelidir.
7. Analeptik ajanlar, diüretik kullanılmamalıdır.

Hastanın astımı olmadığı sürece, taşikardinin, hipokaleminin ve hiperkalseminin düzeltilmesi için intravenöz yolla propanolol uygulanabilir.

Genelde, teofilin hızla metabolize edilir ve hemodiyaliz gerekmez. Konjestif kalp yetmezliği veya karaciğer hastalığı olan hastalarda, hemodiyaliz teofilin klerensini 2 kat gibi yüksek bir oranda artırabilir.

Plazma teofilin konsantrasyonu >80 mg/L (akut) veya >60 mg/L (kronik). Altı aylıktan küçük bebeklerde veya yaşlılarda, 40 mg/L 'nin üzerindeki teofilin konsantrasyonlarında kömür hemoperfüzyonu düşünülmelidir. Teofilin konsantrasyonundan ziyade klinik özellikler tedavi için en iyi kılavuzdur.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

**Farmakoterapötik grup:** Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan Diğer Sistemik ilaçlar, Ksantinler
**ATC kodu:** R03DA05

LAFİLİNE fosfodiesteraz inhibitörüdür. Bronşiyal hava yolunun ve kan damarlarının, özellikle pulmoner damarların düz kaslarını genişletir. Ayrıca merkezi sinir sistemi (özellikle respiratuvar), kalp ve iskelet kasları (diyafram) üzerinde stimülan etki yapar. Terapötik etkisinin sonucunda solunum iyileşirken, kalp atım hızı, kalp debisi ve diürez artar.

Teofilin, reversibl obstrüksiyonlu hastaların solunum yollarında iki farklı etkiye sahiptir: düz kas gevşemesi (yani bronkodilatasyon) ve solunum yolunun uyarana verdiği yanıtın baskılanması (yani bronkodilator olmayan proflaktik etkiler). Teofilinin etki mekanizmaları kesin olarak

bilinmese de, hayvanlarda gerçekleştirilen deneyler bronkodilatasyona iki fosfodiesteraz izoziminin (PDE III ve, daha az olarak, PDE IV) inhibisyonunun aracılık ettiğini düşündürürken, bronkodilatör olmayan profilaktik etkiler muhtemelen PDE III inhibisyonu veya adenozin reseptörlerinin antagonizmasını içermeyen bir veya birden fazla moleküler mekanizma yoluyla gerçekleşmektedir.

Teofilin, diyafram kaslarının kasılma şiddetini 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 zirve 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, doruk 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.

Prematüre bebeklerde ve kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, azalmış renal fonksiyonu ve solunum enfeksiyonu olan hastalarda, plazma klerensi azalır.

**5.2. Farmakokinetik özellikler**

Emilim:
Terapotik serum seviyeleri 10 ile 20 mikrogram/mL'dir.

Dağılım:
Teofilinin görünür dağılım hacmi, ideal vücut ağırlığı temel alındığında, yaklaşık 0,45 L/kg'dir (0,3-0,7 L/kg aralığında). Teofilin sistemik dolaşıma girer girmez, yaklaşık %40'ı plazma proteinine, özellikle albtimine bağlanır. Azalmış protein bağlanmasına 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 eliminasyonuna uğramaz. 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 hidroksilleme yoluyla gerçekleşir. 1-metilksantin ardından ksantin oksidaz ile 1-metilürik aside hidroksillenir. Bir teofilin dozunun yaklaşık %6'sı kafeine N-metile edilir.

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**
Yaşlılarda:
Teofilin 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.

Pediyatrik hastalarda:
Yeni doğanlarda teofilinin klerensi 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.

Sigara kullananlar:
Teofilin klerensinin sigara içmeyen deneklere kıyasla, sigara kullanan gençlerde yaklaşık %50, sigara kullanan yaşlılarda ise yaklaşık %80 arttığı saptanmıştır. Pasif sigara içiciliğin 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.

Diğer:
Kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, azalmış renal fonksiyonu ve solunum enfeksiyonu olan hastalarda plazma klerensi azalır.

**Klinik öncesi güvenlilik verileri**
Karsinojenez, mutajenez ve fertilite bozukluğu:
Teofilin Ames salmonella, *in vivo* ve *in vitro* hücre genetiği, mikronükleus ve Çin hamsterı over test sistemlerinde çalışılmış ve genotoksik olduğu saptanmamıştır.

14 haftalık bir sürekli yetiştirme (breeding) çalışmasında, çiftleştirilen B6C3Fl fare çiftlerine 120, 270 ve 500 mg/kg oral dozlarında (mg/$m^2$ bazında insan dozunun yaklaşık 1.0-3.0 misli) uygulandığında teofilin fertiliteyi 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 B6C3F 1 farelere 40-300 mg/kg'lık oral dozlarda (mg/$m^2$ bazında insan dozunun yaklaşık 2.0 katı) uygulanmıştır. Yüksek dozda, her iki türde de, testiküler ağırlıkta düşük de dahil, sistemik toksisite görülmüştür.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su k.m.

### 6.2. Geçimsizlikler
Teofilin diğer ilaçlarla aynı şırıngada karıştırılmamalıdır. Birçok ilaç ile geçimsizliği vardır. LAFİLİNE ampulün pH değerinin limitleri 8.8 ila 10.0 olup, bu pH değeri ürünün stabil olduğu değerdir.

### 6.3. Raf ömrü
36 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Amber renkli cam ampul
6 x 10 mL steril ampul
100 x 10 mL ampul (hastane ambalajı)

### 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 Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.’

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Haver Trakya İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ulaş OSB Mah. D100 Cad. No:28/1, Ergene 2 OSB
Ergene/TEKİRDAĞ
Tel: (0282) 655 55 05

## 8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/454

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2017
Ruhsat yenileme tarihi: 07.06.2022

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ