

## Teofyllamin Meda

**R EF**

### Meda

Injektionsvätska, lösning 23 mg/ml  
(Injektionsvätska, lösning)

Bronkdilaterande medel

### Aktiv substans:

Teofyllin (vattenfri)

### ATC-kod:

R03DA05

Läkemedel från Meda omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2016-05-26.*

## Indikationer

Akut lungödem, bronkialastma. Neonatala apnéer.

## Kontraindikationer

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

## Dosering

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 medicinering 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 MEDA bör ges i form av en laddningsdos efterföljt av underhållsdos om så erfordras. Plasmakoncentrationen bör aldrig överstiga 110  $\mu\text{mol/l}$  (20 mikrogram/ml) på grund av risken för intoxikation. 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 MEDA 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 MEDA 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 hjärtinsufficiens 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 MEDA 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 MEDA 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.

## **Varningar och försiktighet**

Svårare hjärt-kärlsjukdom. Nedsatt leverfunktion. Akut blodtrycksfall.

Intravenös injektion av teofylliner medför ofta en övergående sänkning av arteriella O<sub>2</sub>-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 medicinering med TEOFYLLAMIN MEDA pga. risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av TEOFYLLAMIN MEDA (se Interaktioner).

## **Interaktioner**

*Följande kombinationer med TEOFYLLAMIN MEDA bör undvikas:* adenosin, cimetidin och ketamin. Naturläkemedel som innehåller johannesört.

*Följande kombinationer med TEOFYLLAMIN MEDA 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 MEDA 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 teofyllin-clearance. Kontroll av teofyllinhalten i plasma är därför tillrådlig.

*Ciprofloxacin:* Ciprofloxacin minskar teofyllin-clearance 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 cytokrom 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 teofyllinhalterna 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 MEDA.* 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 teofyllin clearance med cirka 15 % med ökande plasmahalter som följd. Vid kombinationsbehandling bör teofyllinhalterna i plasma kontrolleras. Norfloxacin har mindre effekt på teofyllins metabolism än 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 MEDA 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 MEDA vid samtidigt bruk:*

*Ketamin:* Kliniska och experimentella belägg finns för sänkt kramptröskel 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.

## **Graviditet**

Kategori A.

Inga kända risker vid användning under graviditet.

## **Amning**

Grupp II.

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.

## 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 Meda 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 Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **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 prövas. Optimal syresättning. Rehydrering (elektrolytlösningar, plasma, ev blod), acidoskorrektion. Viktigt behandla hypokalemin. Selektiv  $\beta$ -1-receptorblockerare kan prövas vid symtomgivande takyarytmier. (Obs! Dock försiktighet vid hjärtsvikt och astma). Vid supraventrikulära arytmier kan man pröva 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 potentieras 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.

## **Farmakodynamik**

TEOFYLLAMIN MEDA 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. intoxication.

Teofyllin är ett xantinderivat med myocardstimulerande, bronkolytisk och diuretisk verkan.

Verkningsmekanismen är ofullständigt känd.

## **Farmakokinetik**

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 intoxicationer.

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.

## **Innehåll**

En ml innehåller teofyllinetylendiaminhydrat 23 mg, motsvarande teofyllin 18,2 mg, natriumklorid 4 mg, vatten för injektionsvätskor. pH ≈ 9.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

TEOFYLLAMIN MEDA injektionsvätska kan blandas med baslösningar av kolhydrat- och elektrolyt karaktär.

Förvaras i ytterkartongen (ljuskänsligt).

## **Förpackningsinformation**

*Injektionsvätska, lösning 23 mg/ml* Injektionsvätska, lösning  
10 x 10 milliliter ampull (fri prissättning), EF