

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMINOCARDOL® Tablet 100 mg

### 2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Teofilin etilendiamin (aminofilin) 100 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sükroz 3,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Açık kahverengi renkli, yuvarlak, düz kenarı eğimli, bir yüzünde bölme çentiği, diğer bir yüzünde "WANDER" gravürü olan tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

AMINOCARDOL Tabletler:

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

tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Uzun süreli tedavilerde ve profilaksiste AMINOCARDOL'un tablet formu kullanılır.

Yetişkinler: AMINOCARDOL tablet için önerilen ortalama doz günde 2-3 defa 1-2 tablettir. Yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Aç karna alınıyorsa sürekli aç karna, tok karna alınıyorsa sürekli tok karna alınmalıdır.

##### Uygulama şekli:

Oral yoldan uygulanır.

##### Pediyatrik popülasyon:

**9-16 yaş arası:** Çocuklarda yükleme dozu 6 mg/kg, idame dozu 6 saat aralıklarla 3 mg/kg'dır.

**9 yaş altı:** 9 yaşın altındaki çocuklarda idame dozu, 6 saat aralıklarla 4 mg/kg'dır.

(bkz. Bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

AMINOCARDOL böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda teofilinin yüksek kan düzeylerini engellemek için doz ayarlaması yapılmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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.

#### **Geriatrik popülasyon:**

AMINOCARDOL 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,
- Porfirisi olan hastalarda,
- Çocuklarda efedrin ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Aktif peptik ülserli ve aktif gastritli hastalarda AMINOCARDOL'a 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.

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

Yeni doğanlarda, kor pulmonale, konjestif kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda, özellikle erkeklerde ve sigara içenlerde, AMINOCARDOL uygulanırken çok dikkatli olmalıdır. 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.

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir

#### **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 artırabilir. Teofilin, endojen katekolamin salımını artırır. Halotan, miyokardiyumun katekolaminlere duyarlılığını artırarak ventriküler aritmi riskini artırır.

**Pankuronyum:**

Teofilin, pankuronyumun nöroblokaj etkisini azaltabilir.

Sempatomimetik ilaçlar:

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

Beta<sub>2</sub>- 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 fosfotungstik asit ise, teofilin bu ölçümleri bozabilir. Ayrıca, üriner katekolamin, plazma serbest yağ asidi, serum bilirubin ve eritrosit sedimentasyon 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 kullanımını yönünde bir öneri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Teofilinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve kontrollü çalışmalar yoktur.

Teofilin plasenta engelini geçip, doğum esnasında fetal taşikardiye neden olabileceğinden, hamilelerde, AMINOCARDOL 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 makina kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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:

Huzursuzluk, havale, başağrısı, 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

#### **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 ekstremitte 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:** R03DA05

Etki mekanizması:

AMINOCARDOL fosfodiesteraz inhibitörüdür. Bronşiyal hava yolunun ve kan damarlarının, özellikle pulmoner damarların düz kaslarını genişletir. Teofilinin etki mekanizmaları kesin olarak bilinmese de, 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.

Ayrıca merkezi sinir sistemi (özellikle respiratuvar), kalp ve iskelet kasları (diyafram) üzerinde stimulan etki yapar. Terapötik etkisinin sonucunda solunum iyileşirken, kalp atım hızı, kalp debisi ve diürez artar. TEOFİLİN, diyafram kaslarının kasılma şiddetini artırmaktadır. Bu etki, adenosinin aracılık ettiği bir kanal yoluyla kalsiyum alımının artmasına bağlı gibi görünmektedir.

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

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, 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.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

#### Genel Özellikler

Emilim:

Terapötik serum seviyeleri 10 ile 20 µg/ml'dir.

### 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 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 hidrosilleme yoluyla gerçekleşir. 1-metilksantin ardından ksantin oksidaz ile 1-metilürik aside hidrosillenir. 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:

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.

### 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 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.

#### Diğer:

Kalp yetmezliği, karaciğer ya da renal fonksiyon bozukluğu ve solunum enfeksiyonu olan hastalarda plazma klerensi azalır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Karsinogenez, mutajenez ve fertilitate 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/m<sup>2</sup> bazında insan dozunun yaklaşık 1.0-3.0 misli) uygulandığında, teofilin fertilitateyi 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/m<sup>2</sup> bazında insan dozunun yaklaşık 2.0 katı) uygulanmıştır. Yüksek dozda, her iki türde de, testiküler ağırlıkta düşüş de dahil, sistemik toksisite görülmüştür.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

- Magnezyum stearat
- Sükroz
- Talk
- Kakao tozu
- Kolloidal alüminyum hidroksit
- Mısır nişastası

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 2 yıldır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC / PVDC blister ambalajda 20 tablet.

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

Özel bir talimat yoktur.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Novartis Ürünleri  
34912 Kurtköy - İstanbul  
Tel no: 0216 482 47 77  
Faks no:0216 482 42 06

**8. RUHSAT NUMARASI**

183/20

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 29.07.1997

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

KÜB'ün yenilenme tarihi: