

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elixifilin 5,33 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución oral contiene 5,33 mg de teofilina anhidra.

Excipientes con efecto conocido:

Cada mililitro de solución oral contiene:

Sacarosa	150,00 mg
Etanol	85,84 mg
Amaranto (E123)	0,01 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención y tratamiento del broncoespasmo reversible asociado a bronquitis crónica o enfisema y a asma bronquial.

La teofilina no se debe usar como medicamento de primera elección para el tratamiento del asma en niños.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El ajuste de dosis debe ser individualizado (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2) y establecido por el médico. Las tomas se realizarán con intervalos regulares (cada 6, 8 etc. horas).

Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de teofilina debido a las variaciones interindividuales en el metabolismo teofilínico y al margen terapéutico (concentración plasmática entre 5-12 microgramos/ml). En algunos casos puede conseguirse una buena respuesta clínica con niveles inferiores a 5 microgramos/ml. No deben alcanzarse niveles plasmáticos superiores a 20 microgramos/ml ya que se asocian a una incidencia significativa de efectos adversos.

Se recomienda comenzar el tratamiento con la mitad de las dosis máximas recomendadas (ver más adelante), dado que al principio del tratamiento por vía oral pueden observarse efectos adversos transitorios de tipo caféínico (náuseas, nerviosismo, insomnio, cefalea, diarrea o irritabilidad) que no se relacionan con el nivel plasmático. Si a los 3 días la respuesta clínica es insuficiente pero el fármaco es bien tolerado, estas dosis pueden irse incrementando a razón de un 25% cada 3 días, sin sobrepasar las dosis máximas recomendadas.

Si la respuesta clínica no es la adecuada, se deberá determinar la concentración plasmática de teofilina 3 días después del último incremento de la dosis y ajustar la posología en consecuencia.

La determinación de la dosis inicial se hará en función del peso ideal, ya que la teofilina no se distribuye en el tejido adiposo (ver sección 5.2).

Cuando se determina la dosis inicial, deben tenerse en cuenta los tratamientos previos con teofilina o sus derivados (ver sección 4.5) por la posibilidad de necesitar una reducción de la dosis.

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

Una pauta media recomendada para un adulto es de 160 mg de teofilina equivalentes a 30 ml (2 tapones dosificadores) de solución oral tres veces al día, suficientemente espaciadas: al levantarse, al mediodía y al acostarse.

Si no se realiza monitorización de los niveles séricos de teofilina, la dosis nunca debe superar los 20 mg/kg/día (ver secciones 4.8 y 4.9).

Los pacientes fumadores pueden precisar dosis superiores del preparado y/o intervalos más cortos (ver sección 5.2). La dosis para pacientes ex-fumadores debe seleccionarse cuidadosamente debido a un posible cambio en la dosis de teofilina.

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca congestiva, mayores de 65 años y pacientes obesos, deberán emplearse dosis inferiores (ver sección 5.2).

Dosis (mg/kg/día) máximas recomendadas sin control de niveles plasmáticos de teofilina

Adultos y adolescentes mayores de 16 años	Teofilina mg/Kg/día
Fumadores	15
No fumadores	11
I. cardiaca, cor. pulmonade, Edema agudo de pulmón	7
I. hepática	5
I. cardiaca y hepática	2
> 65 años	9,5

En las crisis asmáticas leves o moderadas pueden ser útiles las teofilinas orales de liberación rápida. En estos casos, si el paciente no ha recibido tratamiento con teofilina en las últimas 48 horas se aconseja administrar 5-6 mg/kg como dosis de ataque. Si el paciente estuviera ya en tratamiento con teofilina y no presentara síntomas de toxicidad la dosis de ataque será de 2-3 mg/kg. En ambas situaciones se continuará con la dosis de mantenimiento indicada en el apartado anterior.

Población pediátrica

Niños y adolescentes entre 1 y 16 años de edad

Dado que el metabolismo de la teofilina es rápido en los niños y se va reduciendo durante el crecimiento hasta hacerse similar al del adulto hacia los 16 años, las dosis máximas que se recomiendan son:

Niños	Teofilina mg/Kg/día
1-9 años	21
9-12 años	18
12-16 años	13

Niños entre 1 año y 6 meses de edad

No se recomienda el uso de este medicamento.

Niños menores de 6 meses

Elixifilin no se debe usar en niños menores de 6 meses de edad (ver sección 4.3).

Forma de administración

Vía oral.

Los pacientes que perciban molestias digestivas con este medicamento, pueden realizar las tomas con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier base xántica, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Taquiarritmia aguda.
- Infarto de miocardio reciente.
- Niños menores de 6 meses de edad.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Elixifilin debe utilizarse con precaución, ajustando individualmente la dosis (ver sección 4.2). Los controles periódicos de los niveles plasmáticos contribuyen a la optimización y seguridad del tratamiento con teofilina.

Si se controlan niveles plasmáticos de teofilina, debe asegurarse que el paciente ha respetado escrupulosamente la posología las 48 horas anteriores al análisis.

En casos de reducción de la eficacia o si se producen reacciones adversas, debe monitorizarse la concentración sérica de teofilina.

La aparición de sintomatología gastrointestinal o nerviosa no es indicativo fiable de sobredosis. El medio más seguro de control es la medida de los niveles plasmáticos de teofilina.

No deben mantenerse posologías que no sean bien toleradas por el paciente.

Es importante el adecuado cumplimiento de la pauta posológica y especialmente en lo referente al espaciamiento de la dosis.

Únicamente se utilizará este medicamento en caso de ser estrictamente necesario en situaciones como:

- Angina de pecho inestable
- Propensión a taquiarritmia
- Hipertensión severa
- Glaucoma
- Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica
- Hipertiroidismo
- Trastornos convulsivos (epilepsia)
- Hipoxemia intensa o cor. pulmonale
- Úlcera gástrica y/o duodenal
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia cardiaca congestiva.

Debe prestarse especial precaución en todos aquellos pacientes que puedan tener alterada la eliminación de la teofilina, como en los siguientes casos:

- Personas con *múltiples patologías*, pacientes *gravemente enfermos y/o pacientes en cuidados intensivos* conlleva un aumento del riesgo de intoxicación y por tanto debe controlarse mediante una monitorización terapéutica del fármaco.
- Pacientes con *insuficiencia hepática*, *insuficiencia cardíaca congestiva* y las *personas de edad avanzada*, eliminan la teofilina a velocidad inferior a lo normal, luego deberán emplearse dosis inferiores.
- Los pacientes *fumadores* (ver sección 4.5).
- Se debe tomar en cuenta el *tratamiento previo con otros medicamentos que contienen teofilina*.
- La *fiebre* disminuye el aclaramiento de teofilina, por lo que puede ser necesario disminuir la dosis para evitar una intoxicación.

Interferencias con pruebas analíticas

La teofilina puede interferir en las determinaciones de ácido úrico, de catecolaminas urinarias y de ácidos grasos libres en plasma. Los métodos espectrofotométricos de determinación de los niveles séricos de teofilina pueden ser alterados por: fenilbutazona, furosemida, probenecid, teobromina; las bebidas de té, café o cola, el chocolate y el paracetamol, pueden inducir valores altos falsos de teofilinemia.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Puede producir caries.

Este medicamento contiene 10,66% de etanol (alcohol) que se corresponde con una cantidad de 2.575,2 mg de etanol por dosis de 30 ml.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarantho (E123).

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La teofilina actúa de forma sinérgica con beta2-agonistas.

La degradación de la teofilina puede acelerarse y/o su biodisponibilidad y eficacia reducirse en casos de administración concomitante de los siguientes medicamentos:

- Barbitúricos, especialmente fenobarbital, pentobarbital y primidona
- Carbamazepina
- Fenitoína y fosfenitoína
- Rifampicina y rifapentina
- Sulfinpirazona
- Productos que contengan hipérico (Hierba de San Juan)

Los niveles séricos de teofilina pueden incrementarse (con alto riesgo de sobredosis y de aparición de reacciones adversas) debido a una disminución de la velocidad de eliminación por la administración concomitante de:

- anticonceptivos orales,
- antibióticos macrólidos (especialmente eritromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina, y espiramicina),
- quinolonas (inhibidores de la girasa, especialmente ciprofloxacino, enoxacino y pefloxacino; ver a continuación),
- imipenem (especialmente efectos adversos del sistema nervioso central como convulsiones),
- isoniazida,
- tiabendazol,
- antagonistas del calcio (ej.: verapamilo y diltiazem),
- propranolol,
- mexiletina,
- propafenona,
- ticlopidina,
- cimetidina, ranitidina,
- alopurinol, febuxostat,
- fluvoxamina,
- interferon alfa y peginterferon alfa-2,
- zafirlukast,
- vacunas antigripales,
- zileutón.

La administración concomitante con sustancias que inhiben el sistema CYP450 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas de teofilina, debido a que la teofilina se metaboliza por el sistema CYP450 (ver sección 5.2).

Cuando se administra teofilina de forma simultánea con ciprofloxacino, debería reducirse la dosis de teofilina a no más del 60% de la dosis recomendada, y cuando se administra simultáneamente con enoxacino debería reducirse la dosis de teofilina a no más del 30% de la dosis recomendada. Otras

quinolonas (e.j. perfloxacino y ácido pipemídico) pueden también potenciar la acción de medicamentos que contengan teofilina.

Los pacientes que tomen cualquiera de los anteriores medicamentos simultáneamente con teofilina, deberán ser monitorizados para prevenir una posible sobredosis.

La teofilina puede disminuir la acción del carbonato de litio y beta-bloqueantes, si se administran conjuntamente. Los betabloqueantes y la teofilina pueden tener efectos farmacológicos antagónicos. Por otra parte, los betabloqueantes disminuyen la eliminación de teofilina.

La acción y el riesgo de reacciones adversas de los siguientes medicamentos pueden aumentar si se administra teofilina al mismo tiempo:

- Diuréticos, por ejemplo, furosemida. El efecto reductor de potasio de la teofilina y furosemida pueden ser aditivos.
- La administración de halotano en pacientes a los que se les está administrando teofilina puede provocar alteraciones graves en el ritmo cardíaco.

La teofilina puede aumentar la toxicidad de los digitálicos.

Se ha observado que la teofilina revierte los efectos sedantes de las benzodiazepinas. Pueden ser necesarias dosis más elevadas de benzodiazepinas para conseguir el efecto sedante en pacientes tratados con teofilina. Se podría desencadenar depresión respiratoria si la teofilina se suspende bruscamente sin una reducción previa de la dosis de benzodiazepina.

Otras formas de interacción

La degradación de la teofilina puede acelerarse y/o su biodisponibilidad y eficacia reducirse, en pacientes fumadores. Los pacientes fumadores tienen aumentada la eliminación hepática de teofilina, por lo que este tipo de pacientes puede precisar dosis superiores en 50-100% a las de los no fumadores para conseguir iguales niveles plasmáticos. Por lo tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina en estos casos.

La teofilina actúa de forma sinérgica con otras xantinas (como cafeína y sustancias similares). Por ello, debe evitarse la ingestión en cantidades altas de bebidas con cafeína, tales como: té, café, cacao, bebidas de cola o grandes cantidades de chocolate. Estos productos pueden aumentar las reacciones adversas de este medicamento.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

La administración durante el embarazo se hará únicamente en aquellos casos donde el beneficio a obtener justifique el posible riesgo. Aunque la teofilina puede inhibir las contracciones uterinas, parece que no prolonga el parto en mujeres asmáticas.

La teofilina se excreta con la leche materna debiéndose advertir a las madres lactantes de los posibles síntomas que pueden manifestarse en el niño como taquicardia o hiperexcitabilidad.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

A dosis terapéuticas, este medicamento puede alterar la velocidad de reacción por lo que se debe informar al paciente de que puede verse alterada su capacidad de conducción de vehículos o uso de maquinaria, especialmente al inicio del tratamiento, al modificar la dosis o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos.

Por su contenido en etanol se recomienda no conducir ni manejar maquinaria peligrosa, (ver sección 4.4).

4.8. Reacciones adversas

Durante el periodo de utilización de teofilina, se han observado los siguientes efectos adversos cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud, los cuales, se manifiestan más frecuentemente asociados a niveles plasmáticos de teofilina superiores a 20 microgramos/ml.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación, se han ordenado siguiendo la convención MedDRA para su clasificación por órganos y sistemas, de acuerdo con los siguientes intervalos de frecuencia:

Muy frecuentes ($> 1/10$), Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), y muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles),

Sistema de Clasificación de Órganos MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>						Irritabilidad, nerviosismo, dolor de cabeza, insomnio, hiperexcitabilidad refleja, contracciones musculares. Convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Alteraciones de la conducta.
<i>Trastornos cardiacos</i>						Palpitaciones, taquicardia sinusal o ventricular, extrasístoles o arritmia ventricular.
<i>Trastornos vasculares</i>						Vasodilatación periférica e hipotensión.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						Náuseas, vómitos, diarreas y dolor epigástrico.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						Erupciones cutáneas.

<i>Exploraciones complementarias</i>						Reducción del tiempo de protrombina y aumento de GOT sérica*.
--------------------------------------	--	--	--	--	--	---

*Cuando se sospeche sobredosis se debe solicitar un control de concentración plasmática de teofilina. Si esto no es posible, se reducirá la dosis o se suspenderá la administración, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Una intoxicación puede manifestarse con agitación, logorrea, confusión mental, vómitos, hipertermia, taquicardia e hipotensión. En el adulto, además, con convulsiones y paro cardiaco.

En el caso de ingestión masiva se inducirá inmediatamente el vómito.

Está indicado el lavado gástrico si el paciente no tiene convulsiones, así como la administración de dosis elevadas de laxantes fuertes y de acción rápida y carbón activado.

Si el paciente tiene convulsiones es esencial mantener despejadas las vías respiratorias y debe administrarse oxígeno y diazepam I.V. (0,1 a 0,3 mg/kg hasta una dosis total de 10 mg).

Deben monitorizarse los signos vitales. En estados comatosos después de un ataque debe asegurarse la oxigenación (intubación).

La hemoperfusión con carbón activado es aconsejable en caso de intoxicación severa con el fin de prevenir un daño irreversible en el SNC.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias para uso sistémico. Xantinas. Teofilina, código ATC: R03DA04.

La teofilina provoca la relajación del músculo liso bronquial y de los vasos pulmonares por acción directa sobre los mismos. Teofilina actúa inhibiendo la fosfodiesterasa de forma competitiva. Esto resulta de un incremento del AMP cíclico intracelular y como consecuencia, un aumento de la liberación de adrenalina endógena.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las concentraciones plasmáticas eficaces oscilan entre 5-12 microgramos/ml (no exceder 20 microgramos/ml).

Absorción

Las xantinas, y entre ellas la teofilina, se absorben rápidamente tras la administración por vía oral, rectal o parenteral.

Distribución

Dentro del rango terapéutico: 5 a 20 microgramos/ml, la teofilina se une a proteínas plasmáticas en un 60%. En recién nacidos, adultos con cirrosis hepática, estados de acidosis y ancianos la unión a proteínas disminuye al 40%, por tanto en estos pacientes el volumen de distribución es ligeramente superior. La proporción de fármaco libre se distribuye desde el plasma a todos los compartimentos orgánicos, excepto en el tejido graso. La vida media plasmática oscila entre 3 y 9 horas, siendo mayor en adultos asmáticos no fumadores, menor en niños y adultos fumadores, y por encima de las 24 horas en niños prematuros y pacientes con patologías cardiopulmonares.

Metabolismo o Biotransformación

Se metaboliza principalmente a nivel hepático por diferentes isoenzimas del citocromo P450 como el CYP1A2, ácido 1,3-dimetilúrico (40%), 3-metilxantina (36%), ácido 1-metilúrico (17%) y pequeñas cantidades de cafeína. El único metabolito farmacológicamente activo en menor grado que la teofilina, es la 3-metilxantina. La tasa de metabolización hepática de teofilina, varía de forma interindividual, afectándose por factores como la edad, el consumo de tabaco, las enfermedades concomitantes, la dieta y otros medicamentos, lo que puede dar lugar a variaciones similares en el aclaramiento, concentración sérica y semivida de eliminación del fármaco.

Eliminación

Teofilina se excreta fundamentalmente a través de los riñones. Se elimina principalmente en forma de metabolitos, y aproximadamente un 10% de forma inalterada por la orina. Varía con la edad, observándose una relación de excreción metabolitos / fármaco inalterado mayor en ancianos y menor en neonatos, en quienes la metilación de teofilina a cafeína esta aumentada.

El aclaramiento de teofilina puede verse *disminuido* por el ejercicio físico, el hipotiroidismo grave, comorbilidad cardiaca (ICC, edema pulmonar, cor pulmonare), pulmonar (hipoxia, insuficiencia respiratoria aguda, EPOC) o hepática, e infecciones víricas del tracto respiratorio; y *aumentado* en niños desde 1 año de edad hasta la adolescencia (generalmente los niños necesitan una dosificación más frecuente), en la psoriasis severa y el tabaquismo.

Los datos más recientes indican que el aclaramiento de teofilina no se ve afectado por insuficiencia renal, peso o estado nutricional.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos de toxicidad realizados en perros y ratas no han revelado evidencias de efectos tóxicos relacionados con la sustancia. En embriones de pollo se han descrito malformaciones cardiovasculares características de las inducidas por catecolaminas en embriones de pollo, así como efectos teratogénicos en ratones (fisura palatina y mal formaciones en los dedos de los pies) tras la administración

parenteral de teofilina. Sin embargo tras la administración en humanos no se han constatado aparentes efectos de teratogenicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad o trastornos de fertilidad.ⁱ

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato (E330)

Etanol

Sacarosa

Esencia de cereza

Etil vainillina

Glicerol (E422)

Amaranto (E123)

Sacarina sódica (E954)

Silicona antiespumante

Amarillo de quinoleína (E104)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener en el embalaje original para protegerlo de la luz.

.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de 250 ml, de cristal topacio , incluye tapón dosificador de 15 ml con medidas de 2,5, 3,75 , 5 , 7,5 , 10 y 15 ml..

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tora Laboratories, S.L.U.
Avenida de Oporto, 60
28019 Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

45.303

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

20 Diciembre 1967

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>
