

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Theolair 250 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 250 mg de teofilina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 200 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Los comprimidos son redondos, de color blanco y con una ranura en una de sus caras.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de mantenimiento del asma bronquial y del broncoespasmo reversible asociado a la bronquitis crónica o el enfisema.

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

Debido a las grandes variaciones interindividuales en la eliminación de la teofilina, el ajuste de dosis debe realizarse de forma individualizada. El cálculo de la dosis se debe realizar según el peso “ideal” del paciente.

El efecto broncodilatador máximo, asociado a una mínima incidencia de efectos adversos, se produce con niveles plasmáticos de teofilina comprendidos entre 10 y 20 $\mu\text{g/ml}$. En algunos casos puede conseguirse una buena respuesta clínica con niveles inferiores (desde 5 $\mu\text{g/ml}$). Por lo general, niveles superiores a 20 $\mu\text{g/ml}$ suelen ir asociados a una incidencia significativa de efectos adversos.

Se aconseja comenzar el tratamiento con la mitad de las dosis máximas recomendadas. Si la respuesta clínica es insuficiente a los 3 días y 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 adecuada, se deberá determinar la concentración plasmática de teofilina 3 días después del último incremento de dosis y ajustar la posología en consecuencia.

***Adultos:** Se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg/día. Si esta dosis es bien tolerada, puede aumentarse a 10 mg/kg/día. Si no se realiza monitorización de los niveles séricos de teofilina, la dosis no debe nunca superar los 20 mg/kg/día o los 700 mg/día.

***Ancianos:** Los pacientes ancianos pueden necesitar dosis inferiores por su menor aclaramiento de teofilina. (Ver apartado 4.4, “advertencias y precauciones especiales de uso”)

Resumen dosis máximas recomendadas de teofilina, sin control de niveles plasmáticos, en adultos (mg/kg/día):

-Fumadores	15
-No fumadores	11
-I. Cardíaca, cor. pulmonar, edema agudo de pulmón	7
-I. hepática	5
-I. cardíaca y hepática	2
-> 65 años	9,5

*** Población pediátrica:**

Niños menores de 6 meses:

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

Niños menores de 6 años:

Theolair no se recomienda para niños menores de 6 años. Existen otras formas de administración que son más adecuadas para los niños menores de 6 años.

A partir de 6 años:

Dado que la teofilina se metaboliza más rápidamente en los niños, igualándose las concentraciones plasmáticas a las del adulto de forma progresiva, alrededor de los 16 años, las dosis máximas recomendadas son:

- Para niños de 6 a 12 años (20 kg – 35 kg): 18 mg/kg/día
- Para niños de 12 a 16 años (36 kg – 55 kg): 13 mg/kg/día.

Theolair 250 mg no es adecuado para niños entre 6 y 12 años ya que con este medicamento no se pueden administrar cantidades inferiores a 250 mg de teofilina en una sola toma (ver sección 3). En este caso se debe utilizar Theolair 175 mg hasta alcanzar las dosis recomendadas.

Forma de administración

-Los comprimidos de Theolair se tomarán sin disolver, masticar ni morder, tragándolos con suficiente líquido.

-Las tomas se realizarán a intervalos regulares (cada 12 horas).

-Debe evitarse la ingestión en cantidades altas de bebidas con cafeína tales como: té, café, cacao, cola y grandes cantidades de chocolate. Estos productos pueden aumentar los efectos secundarios de este medicamento.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Porfiria.
- Epilepsia.
- Niños menores de 6 meses de edad.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que reciben teofilina, deben ser estrechamente controlados. La aparición de sintomatología gastrointestinal o nerviosa no es indicativo fiable de sobredosificación. El método más seguro para el control es la monitorización de los niveles plasmáticos de teofilina, asegurándose que el paciente ha cumplido correctamente la pauta posológica en los 3-4 días anteriores al análisis. Cuando se observen efectos adversos mal tolerados o signos de intoxicación de deben disminuir las dosis hasta lograr la tolerancia de la misma e incluso suspender la administración del fármaco si la situación lo requiere.

En caso de que a la dosis recomendada el efecto sea insuficiente y en caso de acontecimientos adversos, se deben monitorizar los niveles plasmáticos de teofilina.

Enfermedad febril aguda:

La fiebre disminuye el aclaramiento de la teofilina. Puede ser necesario disminuir la dosis para evitar la intoxicación.

Uso en niños:

No está recomendada para uso en *niños prematuros y neonatos* debido a la ausencia de datos sobre su seguridad y eficacia.

No se recomienda para niños menores de 6 años.

Los *niños desde seis años de edad hasta la adolescencia*, pueden requerir la administración de dosis frecuentes de teofilina. (Ver apartado 4.2, “posología y método de administración”).

Uso en insuficiencia hepática, cardíaca y pacientes mayores:

Los pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y los mayores de 55 años, tienen disminuida la eliminación de teofilina, por lo que se recomienda disminuir las dosis a administrar en estos casos.

Uso en insuficiencia renal:

No requiere modificación de la dosis.

Otras condiciones especiales de uso:

El hábito de fumar y el consumo de alcohol aumentan la eliminación hepática de la teofilina. Los pacientes fumadores o bebedores pueden precisar dosis superiores del preparado y/o intervalos más cortos.

Los pacientes con fibrosis quística pueden requerir una dosis más baja como consecuencia de su función hepática reducida.

Los pacientes tratados con teofilina no deberán recibir terapia electroconvulsiva (TEC).

La teofilina no difunde al tejido adiposo. El ajuste de la dosis en pacientes obesos debe hacerse según su peso ideal.

Se debe administrar con precaución en pacientes con glaucoma, úlcera gastroduodenal, hipertensión grave, hipertiroidismo, lesión miocárdica grave, hipoxemia grave, cor pulmonar, recién nacidos, insomnio y arritmias cardíacas.

Las formulaciones de liberación sostenida no son intercambiables entre sí, debido a sus perfiles farmacocinéticos diferentes. Se requiere un reajuste previo de la pauta posológica.

Se debe utilizar un tratamiento broncodilatador diferente en pacientes con epilepsia.

No se recomienda utilizar teofilina con otros preparados que contengan derivados xánticos. Las xantinas pueden potenciar la hipokalemia resultante del tratamiento con agonistas beta 2, esteroides, diuréticos y la

hipoxia. Debe administrarse con precaución en casos de asma grave, recomendándose una monitorización de los niveles plasmáticos de potasio en estos casos.

En caso de una crisis aguda de asma en pacientes que estén recibiendo preparaciones de teofilina de acción sostenida por vía oral, deberá tenerse especial precaución si se administra aminofilina intravenosa. Se recomienda administrar 3 mg/kg de aminofilina (la mitad de la dosis recomendada que generalmente es de 6 mg/kg), monitorizando estrechamente.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La teofilina actúa de forma sinérgica con otros preparados que contienen xantinas, betamiméticos, cafeína y/o sustancias con efectos estimulantes similares.

La teofilina puede aumentar la excreción del carbonato de litio, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y efecto terapéutico del mismo cuando se administran de forma conjunta. Se recomienda administrar la mitad de la dosis de teofilina en estos casos y realizar una estrecha monitorización de sus niveles plasmáticos.

Los niveles séricos de teofilina se ven incrementados por la administración concomitante de: macrólidos (eritromicina, troleandomicina), lincomicina, clindamicina, cimetidina, ranitidina (y posiblemente otros antagonistas de receptores H₂), alopurinol, corticoides, isoprenalina, anticonceptivos orales, quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino etc...), tetraciclinas, isoniazida, antihelmínticos (tiabendazol, albendazol, etc), imipenem vidarabina, fluvoxamina, propafenona, disulfiram, fluconazol, carbimazol, oxpentifilina, viloxazina, alopurinol, zafirlukast. Los pacientes que tomen estos fármacos simultáneamente con teofilina deberán recibir la mitad de la dosis recomendada, ser controlados y monitorizar sus niveles séricos de teofilina para prevenir una posible sobredosificación y aparición de efectos adversos.

Los niveles séricos de teofilina se ven disminuidos por la administración simultánea con aminoglútemida, barbitúricos, especialmente con fenobarbital y pentobarbital, carbamazepina, rifampicina, fenitoína, sulfpirazona, ritonavir, primidona, moricizina, hipérico (*Hypericum perforatum* – hierba de San Juan).

Los betabloqueantes y la teofilina pueden tener efectos farmacológicos antagónicos. Por otra parte los betabloqueantes, interferón, amiodarona, metotrexato, nifedipino, verapamilo, diltiazem, nizatidina y mexiletina, disminuyen la eliminación de teofilina.

El uso concomitante de efedrina u otros simpaticomiméticos incrementa la toxicidad de teofilina. Con reserpina puede ocurrir taquicardia.

La teofilina potencia los efectos de los diuréticos, cuando se administra concomitantemente con furosemida puede producir un aumento de la diuresis.

La teofilina puede aumentar la toxicidad de los digitálicos.

La administración conjunta con halotano puede provocar alteraciones severas del ritmo cardiaco.

La administración conjunta de teofilina con doxapram puede incrementar la estimulación del SNC. Cuando se administra concomitantemente con ketamina, el umbral convulsivo puede verse disminuido.

Además otros fármacos como: famotidina, felodipino, nilutamina y aciclovir pueden interactuar con teofilina.

La administración de vacuna antigripal trivalente puede aumentar el efecto de teofilina.

Las concentraciones plasmáticas de teofilina en pacientes fumadores pueden verse disminuidas, debido a la inducción del metabolismo hepático de teofilina ejercido por el tabaco. Estos pacientes pueden requerir dosis para alcanzar los niveles terapéuticos adecuados de teofilina.

Los efectos de la teofilina se ven aumentados por el consumo concomitante de café, te, cacao, cola y chocolate (en grandes cantidades).

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, furosemina, probenecid, teobromina; las bebidas de té, café o cola, el chocolate y el paracetamol pueden inducir valores altos falsos de teofilinemia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

(Ver sección 5.3)

Embarazo

Debe evitarse su uso durante el primer trimestre de la gestación ya que no se dispone de suficiente información sobre la administración de teofilina durante este periodo. La administración durante el segundo y tercer trimestre de embarazo se hará únicamente en aquellos casos donde la valoración beneficio / riesgo lo justifique, y siempre bajo estrecho control médico ya que la teofilina atraviesa la barrera placentaria y puede producir efectos simpaticomiméticos en el feto. A medida que avanza la gestación, la unión a proteínas plasmáticas y el aclaramiento de teofilina pueden disminuir, por lo que puede ser necesaria una reducción de la dosis para evitar la aparición de efectos adversos. Aunque la teofilina puede inhibir las concentraciones uterinas, parece que no prolonga el parto en mujeres asmáticas.

Lactancia

La teofilina se excreta con la leche materna, de modo que las concentraciones séricas en el lactante pueden alcanzar niveles terapéuticos. En general no se recomienda su uso durante este periodo. Si se administra este fármaco a mujeres en periodo de lactancia se deberán emplear las mínimas dosis terapéuticas posibles, debiéndose advertir a las madres que la lactancia se debe realizar antes de tomar la dosis de teofilina que corresponda, además de los posibles síntomas que pueden manifestarse en el niño como taquicardia o hiperexcitabilidad.

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.

4.8 Reacciones adversas

En general, se manifiestan más frecuentemente asociadas a niveles plasmáticos superiores a 20 µg/ml.

Frecuencia Órgano	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100,<1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000,<1/100)	Raros (>1/10.000,
-------------------	------------------------	---------------------------	-----------------------------------	-------------------

Sistema				<1/1.000)
Trastornos cardíacos		Taquicardia, arritmias, caídas de la tensión (hipotensión), palpitaciones cardiacas, vértigos Arritmias o agravación de arritmias preexistentes.		
Trastornos gastrointestinales		Problemas gastrointestinales, nauseas, vómitos, diarrea	Aumento de la secreción gástrica de ácido tras la administración de teofilina por vía oral o intravenosa. En consecuencia, los pacientes con úlcera péptica son pacientes de riesgo.	Ulceraciones esofágicas (formas retard)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración			-Reacciones de hipersensibilidad	
Alteraciones analíticas	-Cambios en los electrolitos séricos -Aumento de la creatinina sérica -Aumento de la GOT / ATS sérica -reducción del tiempo de protrombina sérica			
Trastornos del metabolismo y nutrición	-Hipocalemia -Aumento del calcio sérico -Hiperglucemia -Hiperuricemia			
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, vértigos, agitación, insomnio, temblor de extremidades, estados de excitación. Las crisis de epilepsia dependen generalmente de la dosis absorbida. Existen factores que predisponen: afecciones hepáticas, insuficiencia		

		cardiaca, afecciones de pulmón.		
Trastornos renales y urinarios	-Aumento de la diuresis			
Trastornos de la piel, anexos y tejido conjuntivo	-Erupción cutánea			Reacciones alérgicas como eczema generalizado en la piel y dermatitis de contacto.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

Teofilina causa síntomas de intoxicación a dosis iguales o superiores a 3 gm en el adulto y 40 mg/kg en el niño. La dosis mínima mortal es de 4,5 gm en el adulto y de 60 mg/kg en el niño.

Una intoxicación puede manifestarse con síntomas cardíacos y del SNC como agitación, logorrea, confusión mental, vómitos, hipertermia, taquicardia e hipotensión. En el adulto, además, con convulsiones, hipertermia y paro cardíaco.

Cuando los síntomas son causados por una pauta de teofilina de formulación retardada, se ha de tener en cuenta la posibilidad de prolongación de los síntomas de intoxicación y un posible aumento posterior (aproximadamente 12 horas tras la ingestión de la dosis) en las concentraciones plasmáticas de teofilina.

Tratamiento en caso de intoxicación:

En el caso de ingestión masiva accidental 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.

En general se recomienda no tratar la taquicardia que cursa con adecuado gasto cardíaco. En casos extremos de taquicardia sinusal valorar de forma individual el uso de betabloqueantes en pacientes no asmáticos.

Cuando se sospeche sobredosificación debe solicitarse un control de la 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: grupo R03DA (broncodilatador de uso sistémico), **código ATC:** R03DA04

La teofilina es una base xántica que produce de forma directa relajación del músculo liso bronquial y de los vasos pulmonares, actuando principalmente como broncodilatador y vasodilatador. Otros efectos sobre el sistema respiratorio, incluyen: mejoría en el aclaramiento mucociliar, inhibición de la liberación de mediadores a partir de mastocitos y otras células inflamatorias, disminución de la respuesta a la broncoconstricción provocada y las reacciones asmáticas inmediatas y tardías. Posee otras acciones propias de los derivados de las xantinas: vasodilatador coronario, estimulante cardiaco y cerebral, estimulante del músculo esquelético, efecto diurético.

El mecanismo de acción no es del todo conocido. Parece que los derivados teofilinicos actúan inhibiendo la fosfodiesterasa de forma competitiva. Esto resulta en un incremento de AMP cíclico intracelular y como consecuencia, en un aumento de la liberación de adrenalina endógena.

Theolair, es una preparación de teofilina de acción sostenida (liberación lenta del comprimido)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

Concentración plasmática efectiva: 5-12 µg/ml (no exceder los 20 µg/ml).

Dentro del rango terapéutico: 5 a 20 µg/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 el CYP450, a 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

La teofilina se excreta principalmente por el riñón.

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 está aumentada. El aclaramiento de teofilina puede verse *disminuido* por el ejercicio físico, el hipotiroidismo grave,

comorbilidad cardiaca (ICC, edema pulmonar, cor pulmonar), 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 mas frecuente), en la psoriasis severa y el tabaquismo. Los datos mas 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, 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa
Eftalato acetato de celulosa
Estearato magnésico.

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC con 40 comprimidos de Theolair 175 mg
Blister de PVC con 40 comprimidos de Theolair 250 mg

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MEDA PHARMA S.A.
Avda. Castilla 2, PESF Edif. Berlín 2ª pl.,
28830 San Fernando de Henares (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

56.161

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

Autorización: 17/03/1983.

Renovación: Noviembre 2007.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2014

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.gob.es>.