

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Theo-Dur 100 mg comprimidos de liberación prolongada.

Theo-Dur 200 mg comprimidos de liberación prolongada.

Theo-Dur 300 mg comprimidos de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada de Theo-Dur 100 mg contiene 100 mg de teofilina (como teofilina anhidra).

Cada comprimido de liberación prolongada de Theo-Dur 200 mg contiene 200 mg de teofilina (como teofilina anhidra).

Cada comprimido de liberación prolongada de Theo-Dur 300 mg contiene 300 mg de teofilina (como teofilina anhidra).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada de Theo-Dur 100 mg contiene 20 mg de lactosa anhidra y 67 mg de sacarosa.

Cada comprimido de liberación prolongada de Theo-Dur 200 mg contiene 62,5 mg de lactosa anhidra y 36 mg de sacarosa.

Cada comprimido de liberación prolongada de Theo-Dur 300 mg contiene 93,8 mg de lactosa anhidra y 54 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Los comprimidos de Theo-Dur 100 mg son cilíndricos, blancos, ranurados por una cara.

Los comprimidos de Theo-Dur 200 mg son cilíndricos, blancos, ranurados por una cara.

Los comprimidos de Theo-Dur 300 mg son alargados, blancos, ranurados por una cara.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis y tratamiento del broncoespasmo reversible asociado a la bronquitis crónica o el enfisema y asma bronquial.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La posología de Theo-Dur debe ser adaptada individualmente (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2). Debido a las variaciones interindividuales en el metabolismo teofilínico y al margen terapéutico (concentración plasmáticas entre 10 - 20 microgramos/ml), se recomienda individualizar la dosis y monitorizar los niveles plasmáticos de teofilina. Por lo general, niveles plasmáticos superiores a 20 microgramos/ml suelen ir asociados a una incidencia significativa de reacciones adversas.

La concentración sérica de teofilina debe ser siempre monitorizada en casos de reducción de la eficacia o si se producen reacciones adversas.

Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja recomendada para cada grupo. Después de 3 días, la dosis se podrá incrementar gradualmente si no se consiguen los efectos broncodilatadores óptimos.

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

Como pauta general, y si no se ha tomado teofilina en las 24 h anteriores, se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg/día, con la que se obtiene una concentración plasmática pico de 10 microgramos/ml (5 a 15 microgramos/ml). 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 (ver sección 4.9).

De forma orientativa, la siguiente tabla muestra la pauta recomendada para pacientes con edades comprendidas entre 16-60 años, sin alteración en el aclaramiento renal:

Dosis de inicio	200 mg/día dividido en dos tomas cada 12 horas (mañana y noche)
Después de 3 días y si el tratamiento es tolerado incrementar dosis	400 mg/día dividido en dos tomas cada 12 horas (mañana y noche)
Después de 3 días adicionales, si el tratamiento es tolerado y si es necesario aumentar la dosis	600 mg/día, dividido en dos tomas cada 12 horas (mañana y noche)

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.

Población pediátrica (entre 1 y 16 años)

Los pacientes de entre 1-16 años necesitan dosis superiores a las de adultos al presentar un aclaramiento de la teofilina mayor (ver sección 5.2). A partir de los 16 años, el aclaramiento se iguala con el de adultos, y por lo tanto, la posología es la misma.

Como pauta general, se recomienda lo siguiente:

- Comienzo con 4 mg/kg en una sola toma y continuar con 4 mg/kg/día dividido en 2 tomas cada 12 horas.
- La dosis diaria de teofilina de mantenimiento es de 10-15 mg/kg de peso corporal.
- La dosis diaria total no debería superar los 24 mg/kg de peso.

Población de edad avanzada

En esta población la excreción de teofilina se prolonga, por lo que puede ser necesario disminuir la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Otros grupos poblacionales

Los pacientes con patologías que pueden alterar la eliminación de la teofilina (ver sección 4.4), en los fumadores (ver secciones 4.5 y 5.2) o con el uso de otros medicamentos (ver sección 4.5), puede ser necesario aumentar o reducir la dosis, siempre con especial precaución.

La dosis para pacientes ex-fumadores debe seleccionarse cuidadosamente debido a un aumento en la concentración de teofilina (ver sección 5.2).

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).

Forma de administración

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

El tratamiento debe ser iniciado, si es posible, por la noche, antes de acostarse.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a las bases xánticas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Taquiarritmia aguda.
- Infarto de miocardio reciente.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Theo-Dur 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.

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

- Angina de pecho inestable
- Propensión a taquiarritmia
- Hipertensión severa
- Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica
- Hipertiroidismo
- Trastornos convulsivos (epilepsia)
- Úlcera gástrica y/o duodenal
- Porfiria
- Insuficiencia hepática y renal.

Debe prestarse especial precaución en todos aquellos pacientes que puedan tener alterada la eliminación de la teofilina (ver sección 5.2), 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 tiene aumentada la eliminación hepática de teofilina por lo que este tipo de pacientes pueden precisar dosis superiores del preparado, y/o intervalos de dosificación más cortos (ver sección 4.5).

- Se debe tomar en cuenta el tratamiento previo con otros medicamentos que contienen teofilina.

La aparición de sintomatología gastrointestinal (náuseas, vómitos, etc.) o nerviosa (irritación, insomnio) no es indicativo fiable de sobredosificación. El medio más seguro de control es la medida de los niveles plasmáticos de teofilina.

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

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

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

Interferencia 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 (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

La teofilina actúa de forma sinérgica con:

- Otros preparados que contienen teofilina u otras xantinas (como cafeína y sustancias similares)
- Beta2-agonistas

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.

Interacciones farmacocinéticas

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,
- etintidina,
- idrocilamida,
- 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 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.

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.

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

Embarazo

Debe evitarse el uso de la teofilina en el primer trimestre del embarazo ya que no se dispone de suficiente experiencia en la administración de este preparado durante este período.

La administración durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo se hará únicamente en aquellos casos donde el beneficio a obtener justifique el posible riesgo y siempre bajo estrecha supervisión médica, ya que la teofilina atraviesa la placenta y puede producir efectos simpaticomiméticos en el feto.

A medida que avanza el estado de gestación, pueden disminuir la unión a proteínas plasmáticas y el aclaramiento de la teofilina, por lo que puede ser necesaria una reducción de la dosis para evitar los efectos adversos.

Aunque la teofilina puede inhibir las contracciones uterinas, parece que no prolonga el parto en mujeres asmáticas.

Lactancia

La teofilina pasa a la leche materna, de forma 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

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según la clasificación por órganos y sistemas en:

Trastornos cardíacos

Taquicardia y arritmia, palpitaciones, caída de la presión sanguínea.

Trastornos gastrointestinales

Problemas gastrointestinales, náuseas, vómitos, diarrea, debilidad del tono muscular en el esfínter esofágico inferior pudiendo potenciar un reflujo esofágico nocturno existente.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hipocalcemia, aumento del calcio sérico, hiperglucemia e hiperuricemia, cambios en los electrolitos séricos.

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza, estados de excitación, temblor de extremidades, nerviosismo, insomnio, convulsiones.

Trastornos renales y urinarios

Aumento de la diuresis, aumento de la creatinina sérica.

Las reacciones adversas pueden ser más intensas en presencia de hipersensibilidad a teofilina o sobredosis (concentraciones plasmáticas de teofilina por encima de 20 mg/l).

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 (website: www.notificaRAM.es)

4.9 Sobredosis

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

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

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:

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.

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 intravenoso (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 cardiaco. En casos extremos de taquicardia sinusal valorar de forma individual el uso de beta-bloqueadores en pacientes no

asmáticos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 en 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 teofilínicos 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.

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

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

Se metaboliza principalmente a nivel hepático por diferentes isoenzimas del citocromo P450 como el CYP1A2, 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

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 cardíaca (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 mas 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Theo-Dur 100 mg: acetofalato de celulosa, dietilftalato, alcohol cetílico, alcohol miristílico, almidón de maíz, sacarosa, cera blanca, esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz), estearato de magnesio, goma acacia, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa hidratada, laurilsulfato sódico, monoestearato de glicerol, talco.

Theo-Dur 200 mg y Theo-dur 300 mg: acetofalato de celulosa, alcohol cetílico, alcohol miristílico, cera blanca, dietilftalato, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa anhidra, monoestearato de glicerol, pellets neutros (almidón de maíz y esferas de azúcar [sacarosa y almidón de maíz]).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/aluminio.

Tamaños de envase:

Theo-Dur 100 mg: 40 comprimidos.

Theo-Dur 200 mg: 40 comprimidos. Envase clínico: 500 comprimidos.

Theo-Dur 300 mg: 40 comprimidos. Envase clínico: 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

VEGAL FARMACEUTICA, S.L.

Vía de las Dos Castillas 9C, portal 2, 3ºC. 28224 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Theo-Dur 100 mg comprimidos de liberación prolongada: 56.199.

Theo-Dur 200 mg comprimidos de liberación prolongada: 56.165.

Theo-Dur 300 mg comprimidos de liberación prolongada: 56.166.

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

Febrero 1984.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2013.