

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Theo-dur 200 mg compresse a rilascio prolungato

Theo-dur 300 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Theo-dur 200 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 200 mg di teofillina anidra

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 62,53 mg di lattosio e 52,65 mg di saccarosio.

Theo-dur 300 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 300 mg di teofillina anidra

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 93,8 mg di lattosio e 79 mg di saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma bronchiale, affezioni polmonari con componente spastica bronchiale.

Theo-Dur non deve essere usato come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'asma nei bambini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Adulti:

Si consiglia di iniziare la terapia con le seguenti dosi:

- 200 mg (1 compressa di Theo-dur 200 mg compresse a rilascio prolungato ogni 12 ore)

Se entro 3 giorni non si è raggiunta una sufficiente risposta terapeutica e non vi sono effetti collaterali, la dose quotidiana può essere aumentata:

passando a 1 compressa di Theo-dur 300 mg compresse a rilascio prolungato ogni 12 ore

Nel caso che non si raggiunga una sufficiente risposta terapeutica e il prodotto è ben tollerato, è possibile incrementare ulteriormente le dosi, controllando però le concentrazioni sieriche di teofillina.

Tale controllo andrà effettuato tra 3 e 8 ore dopo la somministrazione di una dose e dopo un periodo di trattamento, effettuato seguendo fedelmente lo schema posologico, di almeno tre giorni.

- Se i livelli di teofillina nel siero sono tra 10 e 20 mcg/ml e la tollerabilità è buona, la posologia non va modificata e va ricontrollata la concentrazione di teofillina nel siero ad intervalli di 6-12 mesi.
- Se la concentrazione sierica di teofillina è troppo elevata o troppo bassa, occorrerà variare gradualmente la posologia sino a rientrare nei livelli ottimali.

Dose unica giornaliera

Una somministrazione in dose unica giornaliera dovrebbe essere presa in considerazione solo dopo che il paziente trattato con la somministrazione ogni 12 ore sia portato gradualmente e soddisfacentemente a livelli terapeutici.

La somministrazione in dose unica giornaliera dovrebbe essere considerata sulla base del doppio della dose a 12 ore, e dovrebbe iniziare alla fine delle 12 ore dall'ultima somministrazione.

La concentrazione minima (C min.) ottenuta seguendo la conversione della dose unica giornaliera potrebbe essere più bassa (specialmente in pazienti con alta clearance) e il picco di concentrazione (C max) potrebbe essere più alto (specialmente in pazienti con bassa clearance) di quelli ottenuti con la dose ogni 12 ore.

Se ricompare la sintomatologia, o se si manifestano segni di tossicità durante l'intervallo della dose unica giornaliera, si dovrebbe riprendere il dosaggio ogni 12 ore.

È necessario che le concentrazioni sieriche di teofillina siano controllate prima e dopo il passaggio alla dose unica giornaliera.

L'assunzione di cibo e la posizione, insieme a cambiamenti associati al ritmo circadiano, potrebbero influenzare l'assorbimento e/o la clearance di teofillina nelle forme a rilascio controllato somministrate alla sera.

L'esatta correlazione di questi ed altri fattori con le concentrazioni sieriche notturne e il significato clinico di tali risultati richiedono studi ulteriori. Pertanto si consiglia che Theo-Dur in dose unica giornaliera, non venga somministrato alla sera.

Theo-Dur in somministrazione dose unica giornaliera deve essere assunto intero senza essere spezzato.

Un adattamento del dosaggio basato sulle valutazioni della concentrazione sierica di teofillina, quando queste istruzioni non sono state seguite, possono risultare in raccomandazioni che possono presentare rischio di tossicità per il paziente.

Si dovrebbe usare con cautela nei bambini più piccoli che non sono in grado di riferire gli effetti collaterali minori.

Pazienti anziani, affetti da: cor pulmonale, insufficienza cardiaca, malattie epatiche dovrebbero aver bisogno raramente di più bassi dosaggi e quindi possono manifestare fenomeni tossici ai massimi dosaggi terapeutici raccomandati sopra.

È importante che nessun paziente sia mantenuto a un dosaggio non tollerato. Nelle istruzioni per l'aumento delle dosi ai pazienti in accordo allo schema sopra esposto, deve essere consigliato di non assumere dosi ripetute se compaiono evidenti effetti collaterali, e di riassumere la terapia alla dose inferiore una volta che gli effetti collaterali siano scomparsi.

Popolazione pediatrica

Le compresse a rilascio prolungato di Theo-Dur non devono essere utilizzate da bambini di età inferiore ai 6 anni. Sono disponibili altre forme di dosaggio più adatte a bambini di età inferiore ai 6 anni.

La dose giornaliera/kg deve essere aggiustata in base al peso corporeo del bambino secondo il seguente schema:

- bambini di 15-20 kg: 100 mg (1/2 compressa di Theo-dur 200 mg compresse a rilascio prolungato ogni 12 ore)
- bambini di 20-25 kg: 150 mg (1/2 compressa di Theo-dur 300 mg compresse a rilascio prolungato ogni 12 ore)
- bambini sopra i 25 kg: 200 mg (1 compressa di Theo-dur 200 mg compresse a rilascio prolungato ogni 12 ore).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati xantinnici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Bambini al di sotto dei 6 mesi di età.

4.4 Avvertenze speciali ed precauzioni d'impiego

Le compresse di Theo-dur non devono essere masticate o frantumate (possono solo essere divise a metà per esigenze posologiche).

I teofillinici vanno usati con precauzione nei pazienti con malattie cardiache e/o ipossiemie gravi, ipertensione, ipertiroidismo, infarto miocardico, cor pulmonale, insufficienza cardiaca congestizia, malattie epatiche e renali, negli anziani (soprattutto maschi) e nei neonati.

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti teofillina a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di teofillina (vedi Sez. 4.5 Interazioni).

Anche nei pazienti con storia di ulcera gastrica la teofillina va usata con cautela.

I teofillinici possono peggiorare aritmie cardiache preesistenti.

In caso la dose raccomandata abbia un effetto insufficiente e in caso di eventi avversi, le concentrazioni plasmatiche di teofillina devono essere monitorate.

Gli effetti tossici della teofillina sono solitamente legati a livelli sierici troppo elevati (superiori a 20 mcg/ml). Alle dosi convenzionali si possono avere livelli ematici superiori alla media a causa di una clearance plasmatica rallentata, in casi di disfunzione epatica, di malattie polmonari ostruttive croniche ed in pazienti di età superiore ai 55 anni, soprattutto maschi.

Malattia febbrile acuta

La febbre riduce la clearance della teofillina. E' necessario ridurre la dose per evitare intossicazione.

Gli effetti tossici della teofillina sono solitamente legati a livelli sierici troppo elevati (superiori a 20 mcg/ml).

Alle dosi convenzionali si possono avere livelli ematici superiori alla media a causa di una clearance plasmatica rallentata, in casi di disfunzione epatica, di malattie polmonari ostruttive croniche ed in pazienti di età superiore ai 55 anni, soprattutto maschi.

Il medicinale contiene saccarosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale; inoltre il medicinale contiene lattosio quindi non devono assumerlo pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmaco/farmaco

Il sinergismo tossico con l'epinefrina è stato documentato e può verificarsi con altri broncodilatatori simpaticomimetici. La teofillina non dovrebbe essere usata contemporaneamente ad altri derivati xantini.

L'aggiunta di un farmaco che inibisce il metabolismo della teofillina, o l'interruzione di un farmaco concomitante che aumenta il metabolismo della teofillina può causare un aumento della concentrazione sierica di teofillina che può dare luogo a tossicità.

Livelli sierici aumentati di teofillina sono stati riportati in occasione della somministrazione contemporanea di allopurinolo (dosi elevate), cimetidina, ciprofloxacina, clinafloxacina, flutamida, levofloxacina, eritromicina, claritromicina, disulfiram, enoxacina, fluvoxamina, interferone alpha A umano ricombinante, metotrexate, mexiletina, propafenone, pentossifillina, tacrina, tiabendazolo, ticlopidina, verapamil, ofloxacina, norfloxacina, troleandomicina, alcol, contraccettivi orali contenenti estrogeni, TAO, lincomicina, clindamicina, vaccino anti-influenzale.

In caso di somministrazione contemporanea può essere necessario ridurre il dosaggio della teofillina.

Ridotti livelli sierici di teofillina sono stati riportati in occasione di co-somministrazione con rifampina, aminoglutetimide, moricizina, isoprenalina, ritonavir, barbiturici, carbamazepina e sulfpirazone.

Le concentrazioni plasmatiche di teofillina possono essere diminuite dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di *Hypericum perforatum*. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di *Hypericum perforatum* che, pertanto non dovrebbero essere somministrate in concomitanza con teofillina. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*.

Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di *Hypericum perforatum* i livelli plasmatici di teofillina devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta.

I livelli plasmatici di teofillina potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di teofillina potrebbe necessitare di un aggiustamento.

L'interazione con furosemide porta a potenziamento della diuresi. La concomitante somministrazione di reserpina dà luogo a tachicardia.

L'assorbimento di teofillina è ridotto quando viene somministrata insieme al sucralfato.

La fenitoina, altri anticonvulsivanti ed il fumo di sigaretta possono aumentare la clearance della teofillina con riduzione dell'emivita plasmatica. In questi casi può essere necessario aumentare il dosaggio di teofillina.

In caso di somministrazione di farmaci che possono influire sulla clearance della teofillina, si raccomanda un monitoraggio della concentrazione dei livelli ematici ai fini del controllo del range terapeutico della teofillina.

In alcuni pazienti sono state riportate convulsioni per la somministrazione concomitante di pentossifillina e teofillina.

È preferibile evitare i beta-bloccanti non selettivi (es. propranololo) nei pazienti che richiedono teofillina a causa di un'azione farmacologica antagonista. Inoltre, la clearance della teofillina può essere diminuita.

Per ottenere gli effetti desiderati sono necessarie dosi più elevate del normale di adenosina, diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, litio e pancuronio quando tali farmaci sono somministrati con teofillina.

L'assunzione di alotano con la teofillina aumenta il rischio di aritmie ventricolari. L'assunzione di chetamina insieme a teofillina può abbassare la soglia convulsiva.

Farmaci che inibiscono il citocromo P450 1A2 possono ridurre la clearance della teofillina, determinando aumentate concentrazioni sieriche.

Interazioni farmaco/test di laboratorio

I metaboliti e gli altri farmaci generalmente non hanno effetti sui risultati dei metodi analitici attualmente disponibili per la misurazione dei livelli sierici di teofillina, inclusa la cromatografia liquida ad elevata pressione e le tecniche di saggio immunologico. Altri nuovi metodi analitici sono attualmente in uso. Il medico dovrebbe informarsi sul metodo di dosaggio utilizzato, e se altri farmaci possono interferire con il saggio.

La caffeina e i metaboliti delle xantine nei pazienti con disfunzione renale possono determinare letture di alcuni metodi ambulatoriali che utilizzano reagenti a secco più elevate rispetto all'effettiva concentrazione sierica di teofillina.

Interazioni farmaco/cibo

L'entità dell'assorbimento di teofillina è risultata simile in condizioni di digiuno o immediatamente dopo una prima colazione ad elevato contenuto lipidico. Il tempo alla concentrazione di picco è ritardato, dopo la prima colazione iperlipidica, ma senza alcuna implicazione clinica.

4.6 Gravidanza e allattamento

Quantunque non siano stati rilevati effetti negativi della teofillina sullo sviluppo fetale, il suo impiego in gravidanza deve essere limitato solamente ai casi in cui il medico ritenga che il mancato controllo dell'asma costituisca un reale rischio per la madre.

Analoga cautela va usata anche durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il prodotto non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali sono quelli tipici della teofillina; essi sono in genere dovuti a dosi troppo elevate ed impongono una diminuzione della dose.

Classe Sistema Organo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Irritabilità

Disturbi del sistema nervoso	Mal di testa Irrequietezza Insonnia Iperreflessia Grande male (convulsioni tonico-cloniche generalizzate)
Disturbi cardiaci	Palpitazioni Tachicardia Extrasistoli Ipotensione Aritmie ventricolari (gravi aritmie ventricolari)
Disturbi vascolari	Vampe di calore Shock (insufficienza circolatoria)
Disturbi respiratori, del torace e del mediastino	Tachipnea
Disturbi gastrointestinali	Nausea Vomito Dolore addominale superiore (dolore epigastrico) Ematemesi Diarrea
Disturbi muscoloscheletrici, del tessuto connettivo e dell'osso	Crampi muscolari
Disturbi renali	Albuminuria Poliuria (aumento della diuresi)
Investigazioni	Cellule nelle urine (cellule tubulari nelle urine) Globuli rossi urinari positivi (aumento dei globuli rossi nelle urine)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

I primi segni di allarme sono costituiti da agitazione, tremori, confusione, vomito, tachicardia; in seguito compaiono ematemesi, convulsioni, aritmia cardiaca, disidratazione, febbre.

Interventi di emergenza e antidoti.

- Se non ci sono convulsioni: indurre il vomito, somministrare un catartico e carbone attivo.
- In caso di convulsioni: assicurare assistenza respiratoria e somministrare ossigeno, diazepam i.v., reidratare e controllare la pressione.
- In caso di coma: intubare e praticare lavaggio gastrico in sostituzione dell'induzione del vomito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico; derivati xantینici

Codice ATC: R03DA04

La teofillina provoca il rilasciamento della muscolatura liscia dei bronchi. La teofillina inoltre possiede le altre proprietà farmacologiche proprie dei derivati xantini, quali la vasodilatazione a livello della circolazione polmonare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cinetica dell'assorbimento della teofillina dalle compresse di Theo-dur si avvicina all'ordine zero: l'assorbimento gastrointestinale della teofillina avviene gradualmente nell'arco di 12 ore ed i tassi plasmatici si mantengono costanti nel tempo entro il range terapeutico (10-20 mcg/ml). Le fasi successive della cinetica di Theo-dur si identificano con quelle della teofillina; la metabolizzazione avviene per ossidazione a livello dei microsomi epatici e l'escrezione si compie prevalentemente per via renale. Concentrazioni plasmatiche efficaci: 5-12 mcg/ml (non superare 20 mcg/ml).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: nel topo la DL50 per os è di 332 mg/kg.

Tossicità cronica: 60 giorni di trattamento con 34 mg/kg/die per os non hanno provocato effetti tossici nel ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

Saccarosio, amido, lattosio, idrossipropilmetilcellulosa, magnesio stearato, gliceril monostearato, cera bianca, alcool cetilico, alcool miristilico, cellulosa acetofalato, dietilftalato

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC e alluminio.

Astuccio da 30 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. – via Civitali, 1 – MILANO

Concessionaria esclusiva per la vendita: ALMIRALL S.p.A. – Via Messina, 38 – Torre C – 20154 Milano

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theo-dur 300 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse

AIC n. 025267016

Theo-dur 200 mg compresse a rilascio prolungato 30 compresse

AIC n. 025267028

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 10 Marzo 1984

Data del rinnovo dell'autorizzazione più recente: 31 Maggio 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco