

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1) DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Euphyllina Rilcon 200 mg capsule rigide a rilascio modificato  
Euphyllina Rilcon 300 mg capsule rigide a rilascio modificato

### 2) COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Euphyllina Rilcon 200 mg capsule rigide a rilascio modificato:  
ogni capsula contiene: teofillina anidra 200 mg  
Euphyllina Rilcon 300 mg capsule rigide a rilascio modificato:  
ogni capsula contiene: teofillina anidra 300 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3) FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato.

### 4) INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1) Indicazioni terapeutiche

Asma bronchiale; affezioni polmonari con componente spastica bronchiale.

La teofillina non deve essere usata come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'asma nei bambini.

#### 4.2) Posologia e modo di somministrazione

Salvo diversa prescrizione medica, la posologia media nell'adulto è di 2 capsule da 300 mg al giorno: 1 al mattino e 1 alla sera, con possibilità di raddoppiare la dose serale nei particolari casi ad elevato rischio di ricorrenze broncospastiche notturne.

Inoltre, secondo il giudizio del medico, la posologia potrà essere modulata giovandosi pure delle capsule da 200 mg. In tutti i casi non converrà superare la posologia giornaliera di 1200 mg (corrispondente a 4 capsule da 300 mg).

Le capsule di Euphyllina Rilcon 200 mg e 300 mg devono essere deglutite intere, con una sorsata d'acqua.

Le capsule ed i pellets non vanno masticati.

La dose di Euphyllina Rilcon 200 mg e 300 mg deve essere aggiustata individualmente. Se possibile, la dose deve essere determinata dopo aver valutato la concentrazione plasmatica della teofillina (intervallo terapeutico compreso tra 8 e 20 mg/l). La concentrazione sierica della teofillina deve essere controllata anche in caso di ridotta efficacia o se compaiono effetti indesiderati.

La dose deve essere determinata considerando il peso corporeo ideale del paziente, in quanto la teofillina non viene assorbita dal tessuto adiposo.

La dose giornaliera di mantenimento negli adulti è di circa 11 – 13 mg di teofillina per kg di peso corporeo.

Il trattamento deve possibilmente essere iniziato alla sera, poco prima di coricarsi. La dose iniziale è pari a metà della dose di mantenimento e la dose deve essere aumentata gradualmente nel corso di 2-3 giorni.

#### *Pazienti pediatrici*

Nei bambini la posologia media consigliata è di 13-16 mg/kg/die da 6 a 8 anni e 10-13 mg/kg/die da 9 a 16 anni.

Si tenga presente che le dosi massime di mantenimento somministrabili senza misurare la concentrazione plasmatica di teofillina sono:

sotto 9 anni	24 mg/kg/die
tra 9 e 12 anni	20 mg/kg/die
tra 12 e 16 anni	18 mg/kg/die
sopra i 16 anni	13 mg/kg/die oppure 900 mg (la dose più bassa tra le due).

Bambini sotto i 6 mesi:

Euphyllina Rilcon 200 mg e 300 mg non deve essere usata in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Bambini sotto i 6 anni:

Euphyllina Rilcon 200 mg e 300 mg non deve essere usata in bambini di età inferiore a 6 anni. Sono disponibili altre forme di dosaggio che sono più adatte a bambini al di sotto dei 6 anni di età.

#### **4.3) Controindicazioni**

Il medicinale non deve essere somministrato in caso di: ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati xantini o ad uno qualsiasi degli eccipienti, recente infarto del miocardio, tachiaritmia acuta e nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età.

#### **4.4) Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Numerosi fattori possono ridurre la clearance epatica della teofillina con aumenti dei livelli plasmatici del farmaco. Tra questi sono compresi l'età, lo scompenso cardiaco congestivo, le affezioni ostruttive croniche del polmone, le infezioni concomitanti, la contemporanea somministrazione di molti medicinali quali: eritromicina, TAO, lincomicina, clindamicina, allopurinolo, cimetidina, vaccino antinfluenzale, propranololo.

In questi casi può essere necessario ridurre il dosaggio della teofillina.

##### Malattia febbrile acuta

La febbre diminuisce la clearance della teofillina. Può essere necessario diminuire la dose per evitare intossicazione.

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.

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

In caso la dose raccomandata abbia un effetto insufficiente e in caso di eventi avversi, le concentrazioni plasmatiche di teofillina devono essere monitorate. In caso di fattori che possono influire sulla clearance della teofillina, si raccomanda un monitoraggio della concentrazione dei livelli ematici del farmaco ai fini del controllo del range terapeutico della teofillina (valori terapeutici 10-15 mcg/ml, valori ai limiti della tossicità 20 mcg/ml).

La teofillina non deve essere associata ad altri trattamenti con derivati xantini. I teofillinici vanno usati con precauzione nei pazienti con malattie cardiache e/o ipossiemie gravi, ipertensione grave, ipertiroidismo, angina pectoris instabile, tendenza alla tachiaritmia, infarto miocardico, epilessia, porfiria, cor pulmonale, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica, malattie epatiche, malattie renali, obesità, negli anziani (soprattutto maschi) e nei neonati. Anche nei pazienti con storia di ulcera gastrica e/o duodenale la teofillina va usata con cautela. I teofillinici possono peggiorare aritmie cardiache preesistenti.

Avvertenze.

Gli effetti tossici della teofillina sono solitamente legati a livelli sierici troppo elevati (superiori a 20 mg/l). 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 dosaggio della teofillina sierica può essere eseguito mediante metodiche radioimmunologiche (RIA) o mediante cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC). (v. sopra)

Il medicinale contiene lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5) Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La teofillina ha un'azione sinergica con: altri medicinali contenenti xantine, beta-simpaticomimetici, caffeina e sostanze analoghe.

L'uso contemporaneo di contraccettivi orali, chinolonici (inibitori della girasi, in particolare ciprofloxacina, enoxacina e pefloxacina, vedi sotto), antibiotici macrolidi (in particolare eritromicina e troleandomicina), imipenem (in particolare effetti indesiderati a carico del SNC come convulsioni), isoniazide, tiabendazolo, calcio-antagonisti (es. verapamil e diltiazem), propranololo, mexiletina, propafenone, ticlopidina, cimetidina e ranitidina, allopurinolo e febuxostat, fluvoxamina, interferone alfa e peginterferone alfa-2, zafirlukast, vaccini antiinfluenzali, etintidina, idrocilamide, zileuton può prolungare la degradazione della teofillina ed aumentare la concentrazione plasmatica, con aumento del rischio di sovradosaggio e effetti indesiderati; in tali casi può quindi essere necessario ridurre la dose di teofillina.

Quando la teofillina viene somministrata in concomitanza con ciprofloxacina, la dose di teofillina deve essere ridotta a non più del 60% della dose raccomandata, e con enoxacina a non più del 30% della dose raccomandata. Altri chinolonici (es. pefloxacina o acido pipemidico) possono anche potenziare l'azione di medicinali contenenti teofillina. Sono pertanto raccomandati controlli frequenti della concentrazione di teofillina durante il trattamento concomitante con chinolonici.

L'azione del litio carbonato e dei beta-bloccanti può essere attenuata se vengono somministrati contemporaneamente alla teofillina.

L'azione e il rischio di effetti indesiderati dei seguenti medicinali possono essere aumentati se la teofillina viene data contemporaneamente a:

- diuretici, come furosemide. Gli effetti della teofillina e della furosemide sulla diminuzione di potassio possono essere additivi.

- somministrazione di alotano. Nei pazienti che assumono teofillina può condurre a gravi disturbi del ritmo cardiaco.

Può esserci potenziamento reciproco con efedrina. Può esaltare l'azione e la tossicità della digitale. A dosi molto elevate accentua l'effetto degli anticoagulanti.

L'uso contemporaneo di barbiturici (es. fenobarbital, pentobarbital e primidone), carbamazepina, fenitoina e fosfenitoina, rifampicina e rifapentina, sulfonpirazone può accelerare la degradazione della teofillina e/o diminuirne la biodisponibilità e l'efficacia.

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 due settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*.

Se un paziente sta assumendo in contemporanea 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.

#### **4.6) Gravidanza ed allattamento**

Poiché i dati sull'uso della teofillina nel primo trimestre di gravidanza non sono ancora sufficienti, l'uso di Euphyllina Rilcon 200 mg e 300 mg durante questo periodo deve essere evitato.

Il suo impiego durante il secondo e il terzo trimestre di 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, poiché la teofillina attraversa la placenta e può avere effetti simpaticomimetici nel feto.

Con il progredire della gravidanza il legame alle proteine plasmatiche e la clearance della teofillina possono diminuire, rendendo opportuna una riduzione della dose per evitare effetti indesiderati.

La teofillina può inibire le contrazioni uterine se viene somministrata alla fine della gravidanza. L'esposizione prenatale dei neonati deve essere attentamente monitorata per gli effetti della teofillina.

E' segnalato il passaggio di teofillina attraverso il latte materno e ciò può causare effetti collaterali nel lattante. Per questo motivo la dose terapeutica di teofillina nelle pazienti che allattano deve essere mantenuta la più bassa possibile e l'allattamento deve avvenire immediatamente prima della somministrazione.

Il bambino allattato deve essere monitorato attentamente per i possibili effetti della teofillina. Se dovessero essere necessarie elevate dosi terapeutiche, l'allattamento deve essere interrotto.

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

Anche quando viene assunto secondo le istruzioni, questo medicinale può influenzare la velocità di reazione fino a compromettere la capacità di guidare veicoli, di usare macchinari, o di lavorare senza uno stabile punto d'appoggio. Questo vale specialmente in combinazione con l'uso di alcolici, o con altri medicinali che influenzano la velocità di reazione.

#### **4.8) Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse alla teofillina sono elencate secondo la seguente classificazione di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

##### **Patologie cardiache**

Molto comune: tachicardia e aritmia, palpitazioni, calo pressorio

##### **Patologie gastrointestinali**

Molto comune: disturbi gastrointestinali, nausea, vomito, diarrea. Una diminuzione del tono muscolare dello sfintere esofageo inferiore può potenziare un preesistente reflusso gastroesofageo notturno

##### **Disturbi del sistema immunitario**

Non comune: reazioni di ipersensibilità

##### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Molto comune: ipokaliemia, calcemia elevata, iperglicemia, iperuricemia, alterazioni degli elettroliti sierici

##### **Patologie del sistema nervoso**

Molto comune: mal di testa, stati di eccitazione, tremore degli arti, irrequietezza, insonnia

Non nota: convulsioni

Patologie renali e urinarie

Molto comune: aumento della diuresi, aumento della creatinina sierica

Gli effetti indesiderati possono essere più intensi in caso di ipersensibilità alla teofillina o di sovradosaggio (concentrazione plasmatica di teofillina oltre 20 mg/l).

In particolare, livelli plasmatici di teofillina superiori a 25 mg/l possono provocare effetti indesiderati tossici come convulsioni, improvviso calo pressorio, aritmia ventricolare, e gravi manifestazioni gastrointestinali (es. sanguinamento gastrointestinale).

La comparsa di effetti indesiderati può richiedere la sospensione del trattamento che, se necessario a giudizio del medico, potrà essere ripreso a dosi più basse dopo la scomparsa di tutti i segni e sintomi di tossicità.

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9) Sovradosaggio**

##### Sintomi di intossicazione

A concentrazioni plasmatiche terapeutiche di teofillina fino a 20 mg/l gli effetti indesiderati noti a livello gastrointestinale (nausea, mal di stomaco, vomito, diarrea), eccitabilità del SNC (irrequietezza, mal di testa, insonnia, capogiro), e disturbi cardiaci (alterazioni del ritmo cardiaco) sono generalmente da lieve a moderati a seconda della suscettibilità individuale. A concentrazioni plasmatiche terapeutiche di teofillina superiori a 20 mg/l, si osservano generalmente gli stessi sintomi ma con una intensità maggiore. Sopra i 25 mg/l possono manifestarsi gravi problemi cardiaci e del SNC come convulsioni, gravi alterazioni del ritmo cardiaco e insufficienza cardiaca. Tali reazioni possono non necessariamente essere preannunciate dalla comparsa di effetti indesiderati più lievi.

Il sovradosaggio può anche indurre rhabdomiolisi.

I pazienti con elevata suscettibilità alla teofillina possono manifestare sintomi di sovradosaggio più gravi anche a concentrazioni plasmatiche inferiori a quelle sopra descritte.

##### Trattamento in caso di intossicazione

In caso di lievi sintomi di sovradosaggio: interrompere il trattamento e misurare la concentrazione plasmatica di teofillina. Se si deve proseguire il trattamento, ridurre adeguatamente la dose.

Il rilascio ritardato di teofillina da Euphyllina Rilcon 200 e 300 mg fa sì che ci possa anche essere la possibilità di sintomi prolungati di intossicazione e di un possibile ulteriore aumento della concentrazione plasmatica di teofillina. Le misure sottoriportate meritano pertanto di essere prese in particolare considerazione.

In caso di reazioni del SNC (es. irrequietezza e convulsioni):  
diazepam e.v. 0,1-0,3 mg/kg di peso corporeo, fino a 15 mg.

In caso di potenziale pericolo di vita:

monitorare le funzioni vitali, mantenere pervie le vie aeree (intubazione), somministrare ossigeno, se necessario effettuare sostituzione volumetrica e.v. con plasma expander, verificare e se necessario correggere il bilancio idro-elettrolitico, praticare una emoperfusione (vedi sotto).

In caso di alterazioni del ritmo cardiaco potenzialmente letali: somministrare propranololo e.v. nei pazienti non asmatici (1 mg negli adulti, 0,02 mg/kg di peso corporeo nei bambini), questa dose può

essere ripetuta ogni 5-10 minuti fino alla stabilizzazione del ritmo cardiaco, fino ad un massimo di 0,1 mg/kg.

Avvertenza:

Il propranololo può provocare gravi episodi di broncospasmo nei pazienti asmatici che devono pertanto essere trattati con verapamil.

Nei casi di intossicazione particolarmente grave che non rispondono adeguatamente alle misure sopra descritte, e nei pazienti con concentrazioni plasmatiche di teofillina molto elevate, si può ottenere una rapida e completa detossificazione mediante emoperfusione o emodialisi. Nella maggioranza dei casi questo non è necessario poiché la teofillina viene metabolizzata con sufficiente rapidità.

Ulteriori misure per il trattamento dell'intossicazione da teofillina sono determinate dalla gravità, dal decorso clinico e dalla sintomatologia del paziente.

## **5) PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1) Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiasmatici per uso sistemico, codice ATC: R03DA04

La teofillina appartiene alla classe delle metilxantine (derivati purinici).

L'impiego ormai consolidato della teofillina nella terapia delle broncopneumopatie ostruttive croniche è il risultato delle sue vantaggiose caratteristiche farmacodinamiche: broncodilatazione, stabilizzazione dei mastociti, stimolazione del centro respiratorio, incremento della clearance mucociliare, riduzione dell'ipertensione polmonare. Numerose proprietà farmacodinamiche della teofillina sono riconducibili all'aumento della concentrazione intracellulare di AMP ciclico (adenosinmonofosfato ciclico). Tale nucleotide viene prodotto dall'ATP con l'intervento dell'enzima adenilciclastasi e viene demolito in AMP (non ciclico ed inattivo) dall'enzima fosfodiesterasi. La teofillina è un potente inibitore delle fosfodiesterasi, per cui induce un aumento della concentrazione intracellulare di AMP ciclico. Studi recenti dimostrano inoltre un antagonismo competitivo fra la teofillina e l'adenosina, la quale ultima esercita a livello dei mastociti una spiccata azione favorente la liberazione dei mediatori del broncospasmo (istamina). Tale fenomeno può essere spiegato con l'analogia strutturale delle due sostanze, consentendo l'ipotesi di un antagonismo competitivo a livello recettoriale. Attraverso questi due meccanismi d'azione la teofillina quindi possiede un'azione broncodilatatrice ottenuta tramite il rilasciamento della muscolatura liscia dell'albero bronchiale, un'azione preventiva e terapeutica dell'asma bronchiale ottenuta con la stabilizzazione dei mastociti e l'inibizione della liberazione di sostanze broncospasmogene. A tutto ciò si aggiunge poi l'effetto sul centro respiratorio e sulla clearance mucociliare, l'incremento del flusso coronarico e la modesta azione favorente la diuresi.

### **5.2) Proprietà farmacocinetiche**

La teofillina viene rapidamente e quasi completamente assorbita nel tratto gastroenterico; viene poi metabolizzata attraverso l'attività enzimatica del fegato ed eliminata tramite l'emuntorio renale secondo lo schema seguente: il 45% sotto forma di 1,3-acido dimetilurico; il 25% sotto forma di 1-acido metilurico; il 17% sotto forma di 3-metil-xantina; il 13% come teofillina immodificata.

Solamente il metabolita 3-metilxantina è farmacologicamente attivo, tuttavia con efficacia molto ridotta rispetto alla teofillina stessa. La scarsa quota di teofillina immodificata eliminata per via renale, rende ragione del fatto che la variabilità, peraltro notevole, della clearance del farmaco, non è dovuta alla capacità funzionale renale, bensì è determinata dalla diversa capacità metabolica del fegato. Infatti, la clearance del farmaco è molto variabile (il  $T_{1/2}$  varia da 3 a 12 ore) per cui a parità di dose somministrata vengono raggiunti e mantenuti dei tassi sierici differenti fra un soggetto e l'altro. Studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che esiste una correlazione diretta fra livelli ematici di teofillina e la sua azione terapeutica. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che dopo la prima capsula a rilascio modificato di Euphyllina Rilcon da 300 mg il picco di concentrazione teofillinica sierica viene raggiunto in media dopo 6-7 ore ed è contenuto nel range terapeutico. Successive somministrazioni del farmaco, ritmate ad intervalli di 12 ore l'una dall'altra, sono in grado di riportare i valori di teofillina sierica ad un nuovo livello massimo, seguito a sua volta da un plateau, sino alla

4a giornata circa, allorché si raggiunge uno "steady state" dei valori teofillinemici. Al raggiungimento dello "steady state" i tassi teofillinemici medi rientrano costantemente nella fascia più affidabile del range terapeutico, ossia tra 10 e 15 mg/l e le differenze tra valori massimi e minimi nell'intervallo tra due somministrazioni sono decisamente contenute.

Concentrazioni plasmatiche effettive: 8-12 µg/ml (non superare 20 µg/ml).

La teofillina è principalmente escreta dai reni.

### **5.3) Dati preclinici di sicurezza**

DL<sub>50</sub> della sostanza non ritardata nel topo: 540 mg/kg (somministrazione orale).

## **6) INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1) Elenco degli eccipienti**

Euphyllina Rilcon 200 mg:

cellulosa microcristallina, cellulosa acetato, lattosio monoidrato, metilcellulosa, trietilcitrate, carmellosa sodica, talco, gelatina, titanio diossido.

Euphyllina Rilcon 300 mg:

cellulosa microcristallina, cellulosa acetato, lattosio monoidrato, metilcellulosa, trietilcitrate, carmellosa sodica, talco, gelatina, titanio diossido, giallo chinolina, indigotina E132.

### **6.2) Incompatibilità**

Non sono state segnalate incompatibilità di Euphyllina Rilcon 200 mg e 300 mg con altri medicinali.

### **6.3) Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4) Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5) Natura e contenuto del contenitore**

Astucci da 30 capsule a rilascio modificato di teofillina, suddivise in 3 blister PVC/PVDC.

## **7) TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda SpA, via Elio Vittorini 129, 00144 Roma

## **8) NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Euphyllina Rilcon 300 mg capsule a rilascio modificato, 30 capsule – AIC n. 008730083 Euphyllina

Rilcon 200 mg capsule a rilascio modificato, 30 capsule – AIC n. 008730071

## **9) DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rinnovo: Giugno 2005

## **10) DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1) DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Euphyllina 250 mg compresse a rilascio prolungato

### 2) COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ogni compressa contiene:

Teofillina 250,0 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio

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.

La teofillina non deve essere usata come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'asma nei bambini.

#### 4.2) *Posologia e modo di somministrazione*

Salvo diversa prescrizione medica, agli adulti si somministra in genere una compressa 2 volte al giorno al mattino e alla sera dopo i pasti.

Le compresse di Euphyllina 250 mg devono essere deglutite intere, con una sorsata d'acqua.

Di norma si consiglia l'assunzione del medicinale alla distanza di 10-12 ore.

A seconda dell'attività e secondo necessità si può somministrare anche 3 volte al giorno una compressa (ad intervalli di 8 ore).

La dose di Euphyllina 250 mg deve essere aggiustata individualmente. Se possibile, la dose deve essere determinata dopo aver valutato la concentrazione plasmatica della teofillina (intervallo terapeutico compreso tra 8 e 20 mg/l). La concentrazione sierica della teofillina deve essere controllata anche in caso di ridotta efficacia o se compaiono effetti indesiderati.

La dose deve essere determinata considerando il peso corporeo ideale del paziente, in quanto la teofillina non viene assorbita dal tessuto adiposo.

La dose giornaliera di mantenimento negli adulti è di circa 11 – 13 mg di teofillina per kg di peso corporeo.

Il trattamento deve possibilmente essere iniziato alla sera, poco prima di coricarsi. La dose iniziale è pari a metà della dose di mantenimento e la dose deve essere aumentata gradualmente nel corso di 2 -3 giorni.

#### *Pazienti pediatrici:*

Nei giovani di oltre 14 anni (peso corporeo di oltre 45 kg) si può somministrare una compressa 1 volta al giorno.

Per bambini in età scolare fino al 14° anno d'età non si consigliano ancora le compresse a rilascio prolungato di Euphyllina 250 mg.

Bambini sotto i 6 mesi:

Euphyllina 250 mg non deve essere usata in bambini di età inferiore a 6 mesi.



Bambini sotto i 6 anni:

Euphyllina 250 mg non deve essere usata in bambini di età inferiore a 6 anni. Sono disponibili altre forme di dosaggio che sono più adatte a bambini al di sotto dei 6 anni di età.

#### **4.3) Controindicazioni**

Le compresse di Euphyllina 250 mg non devono essere somministrate in caso di: ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati xantini o ad uno qualsiasi degli eccipienti, recente infarto del miocardio, tachiaritmia acuta e nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età.

#### **4.4) Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Numerosi fattori possono ridurre la clearance epatica della teofillina con aumenti dei livelli plasmatici del farmaco. Tra questi sono compresi l'età, lo scompenso cardiaco congestizio, le affezioni ostruttive croniche del polmone, le infezioni concomitanti, la contemporanea somministrazione di molti medicinali quali: eritromicina, TAO, lincomicina, clindamicina, allopurinolo, cimetidina, vaccino antinfluenzale, propranololo. In questi casi può essere necessario ridurre il dosaggio della teofillina.

##### Malattia febbrile acuta

La febbre diminuisce la clearance della teofillina. Può essere necessario diminuire la dose per evitare intossicazione.

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.

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

In caso la dose raccomandata abbia un effetto insufficiente e in caso di eventi avversi, le concentrazioni plasmatiche di teofillina devono essere monitorate. In caso di fattori che possono influire sulla clearance della teofillina, si raccomanda un monitoraggio della concentrazione dei livelli ematici del farmaco ai fini del controllo del range terapeutico della teofillina (valori terapeutici 10-15 mcg/ml, valori ai limiti della tossicità 20 mcg/ml).

I teofillinici non devono essere somministrati contemporaneamente ad altri preparati xantini. Cautela richiede l'associazione tra teofillinici ed efedrina o altri simpaticomimetici broncodilatatori; ove l'efedrina venga largamente impiegata si proceda alla farmacocinetica del singolo paziente e si personalizzi la somministrazione. I preparati contenenti teofillina o derivati devono essere usati con prudenza nei bambini, negli anziani, nei cardiopatici, negli ipertesi gravi, e nei pazienti con grave ipossiemia, ipertiroidismo, angina pectoris instabile, tendenza alla tachiaritmia, epilessia, porfiria, cuore polmonare cronico, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica, alterazioni della funzionalità epatica e renale, ulcera gastrica e/o duodenale.

Gli effetti tossici della teofillina sono solitamente legati a livelli sierici troppo elevati (superiori a 20 mg/l). 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 dosaggio della teofillina sierica può essere eseguito mediante metodiche radioimmunologiche (RIA) o mediante cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC).

Il medicinale contiene lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5) Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La teofillina ha una azione sinergica con: altri medicinali contenenti xantine, beta-simpaticomimetici, caffeina e sostanze analoghe.

La degradazione della teofillina può essere accelerata e/o la sua biodisponibilità ed efficacia ridotte in caso di somministrazione concomitante con i seguenti medicinali: barbiturici, es. fenobarbital,

pentobarbitale e primidone; carbamazepina; fenitoina e fosfenitoina; rifampicina e rifapentina; sulfonpirazone.

I pazienti trattati con teofillina non dovrebbero assumere preparazioni a base di *Hypericum perforatum*, in quanto l'assunzione contemporanea di preparazioni a base di *Hypericum perforatum* può causare diminuzione dell'efficacia terapeutica della teofillina. (Vedi anche 4.4).

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 due settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*.

Se un paziente sta assumendo in contemporanea 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.

La degradazione della teofillina può inoltre essere accelerata e/o la sua biodisponibilità ed efficacia ridotte nei fumatori. In alcuni casi può essere necessario aumentare la dose di teofillina.

La degradazione della teofillina può essere prolungata e/o la sua concentrazione plasmatica può essere incrementata – con aumento del rischio di sovradosaggio ed effetti indesiderati – in caso di utilizzo concomitante dei seguenti medicinali: contraccettivi orali, antibiotici macrolidi (in particolare eritromicina e troleandomicina), chinolonici (inibitori della girasi, in particolare ciprofloxacina, enoxacina e pefloxacina, vedi sotto), imipenem (in particolare effetti indesiderati a carico del SNC come convulsioni), isoniazide, tiabendazolo, calcio antagonisti (es. verapamil o diltiazem), propranololo, mexiletina, propafenone, ticlopidina, cimetidina e ranitidina, allopurinolo e febuxostat, fluvoxamina, interferone-alfa e peginterferone alfa-2, zafirlukast, vaccino antinfluenzale, etintidina, idrocilamide, zileuton.

In tali casi può pertanto essere necessario ridurre la dose di teofillina.

Quando la teofillina viene somministrata in concomitanza con ciprofloxacina, la dose di teofillina deve essere ridotta a non più del 60% della dose raccomandata, e con enoxacina a non più del 30% della dose raccomandata. Altri chinolonici (es. pefloxacina o acido pipemidico) possono anche potenziare l'azione di medicinali contenenti teofillina. Sono pertanto raccomandati controlli frequenti della concentrazione di teofillina durante il trattamento concomitante con chinolonici.

L'azione del litio carbonato e dei beta-bloccanti può essere attenuata se vengono somministrati contemporaneamente alla teofillina.

L'azione e il rischio di effetti indesiderati dei seguenti medicinali possono essere aumentati se la teofillina viene data contemporaneamente a:

- diuretici, come furosemide. Gli effetti della teofillina e della furosemide sulla diminuzione di potassio possono essere additivi;
- somministrazione di alotano. Nei pazienti che assumono teofillina può condurre a gravi disturbi del ritmo cardiaco.

#### **4.6) Gravidanza e allattamento**

Poiché i dati sull'uso della teofillina nel primo trimestre di gravidanza non sono ancora sufficienti, l'uso di Euphyllina 250 mg durante questo periodo deve essere evitato.

Il suo impiego durante il secondo e il terzo trimestre di 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, poiché la teofillina attraversa la placenta e può avere effetti simpaticomimetici nel feto.

Con il progredire della gravidanza il legame alle proteine plasmatiche e la clearance della teofillina possono diminuire, rendendo opportuna una riduzione della dose per evitare effetti indesiderati.

La teofillina può inibire le contrazioni uterine se viene somministrata alla fine della gravidanza. L'esposizione prenatale dei neonati deve essere attentamente monitorata per gli effetti della teofillina.

E' segnalato il passaggio di teofillina attraverso il latte materno e ciò può causare effetti collaterali nel lattante. Per questo motivo la dose terapeutica di teofillina nelle pazienti che allattano deve essere mantenuta la più bassa possibile e l'allattamento deve avvenire immediatamente prima della somministrazione.

Il bambino allattato deve essere monitorato attentamente per i possibili effetti della teofillina. Se dovessero essere necessarie elevate dosi terapeutiche, l'allattamento deve essere interrotto.

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

Anche quando viene assunto secondo le istruzioni, questo medicinale può influenzare la velocità di reazione fino a compromettere la capacità di guidare veicoli, di usare macchinari, o di lavorare senza uno stabile punto d'appoggio. Questo vale specialmente in combinazione con l'uso di alcolici, o con altri medicinali che influenzano la velocità di reazione.

#### **4.8) Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse alla teofillina sono elencate secondo la seguente classificazione di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### **Patologie cardiache**

Molto comune: tachicardia e aritmia, palpitazioni, calo pressorio.

##### **Patologie gastrointestinali**

Molto comune: disturbi gastrointestinali, nausea, vomito, diarrea. Una diminuzione del tono muscolare dello sfintere esofageo inferiore può potenziare un preesistente reflusso gastroesofageo notturno.

##### **Disturbi del sistema immunitario**

Non comune: reazioni di ipersensibilità.

##### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Molto comune: ipokaliemia, calcemia elevata, iperglicemia, iperuricemia, alterazioni degli elettroliti sierici.

##### **Patologie del sistema nervoso**

Molto comune: mal di testa, stati di eccitazione, tremore degli arti, irrequietezza, insonnia.

Non nota: convulsioni.

##### **Patologie renali e urinarie**

Molto comune: aumento della diuresi, aumento della creatinina sierica.

Gli effetti indesiderati possono essere più intensi in caso di ipersensibilità alla teofillina o di sovradosaggio (concentrazione plasmatica di teofillina oltre 20 mg/l).

In particolare, livelli plasmatici di teofillina superiori a 25 mg/l possono provocare effetti indesiderati tossici come convulsioni, improvviso calo pressorio, aritmia ventricolare, e gravi manifestazioni gastrointestinali (es. sanguinamento gastrointestinale).

La comparsa di effetti collaterali può richiedere la sospensione del trattamento che, se necessario a giudizio del medico, potrà essere ripreso a dosi più basse dopo la scomparsa di tutti i segni e sintomi di tossicità.

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9) Sovradosaggio**

##### Sintomi di intossicazione

A concentrazioni plasmatiche terapeutiche di teofillina fino a 20 mg/l gli effetti indesiderati noti a livello gastrointestinale (nausea, mal di stomaco, vomito, diarrea), eccitabilità del SNC (irrequietezza, mal di testa, insonnia, capogiro), e disturbi cardiaci (alterazioni del ritmo cardiaco) sono generalmente da lievi a moderati, a seconda della suscettibilità individuale.

A concentrazioni plasmatiche terapeutiche di teofillina superiori a 20 mg/l si osservano generalmente gli stessi sintomi, ma con una intensità maggiore. Sopra i 25 mg/l possono manifestarsi gravi problemi cardiaci e del SNC come convulsioni, gravi alterazioni del ritmo cardiaco, e insufficienza cardiaca. Tali reazioni possono non necessariamente essere preannunciate dalla comparsa di effetti indesiderati più lievi. Il sovradosaggio può anche indurre rhabdomiolisi.

I pazienti con elevata suscettibilità alla teofillina possono manifestare sintomi di sovradosaggio più gravi anche a concentrazioni plasmatiche inferiori a quelle sopra descritte.

##### Trattamento in caso di intossicazione

In caso di lievi sintomi di sovradosaggio: interrompere il trattamento e misurare la concentrazione plasmatica di teofillina. Se si deve proseguire il trattamento, ridurre adeguatamente la dose.

Il rilascio ritardato di teofillina da Euphyllina 250 mg fa sì che ci possa anche essere la possibilità di sintomi prolungati di intossicazione e di un possibile ulteriore aumento della concentrazione plasmatica di teofillina. Le misure sotto riportate meritano pertanto di essere prese in particolare considerazione.

In caso di reazioni del SNC (es. irrequietezza e convulsioni): Diazepam e.v. 0,1-0,3 mg/kg di peso corporeo, fino a 15 mg.

In caso di potenziale pericolo di vita: monitorare le funzioni vitali; mantenere pervie le vie aeree (intubazione); somministrare ossigeno; se necessario, effettuare sostituzione volumetrica e.v. con plasma expanders; verificare e, se necessario, correggere il bilancio idro-elettrolitico; praticare una emoperfusione (vedere sotto).

In caso di alterazioni del ritmo cardiaco potenzialmente letali: somministrare propranololo e.v. nei pazienti non-asmatici (1 mg negli adulti, 0,02 mg/kg di peso corporeo nei bambini); questa dose può essere ripetuta ogni 5 – 10 min fino alla normalizzazione del ritmo cardiaco, fino ad una dose massima di 0,1 mg/kg.

##### Avvertenza:

il propranololo può provocare gravi episodi di broncospasmo nei pazienti asmatici, che devono pertanto essere trattati con verapamil.

Nei casi di intossicazione particolarmente grave che non rispondono adeguatamente alle misure sopra descritte, e nei pazienti con concentrazioni plasmatiche di teofillina molto elevate, si può ottenere una rapida e completa detossificazione mediante emoperfusione o emodialisi. Nella maggioranza dei casi questo non è necessario, poiché la teofillina viene metabolizzata con sufficiente rapidità.

Ulteriori misure per il trattamento dell'intossicazione da teofillina sono determinate dalla gravità, dal decorso clinico e dalla sintomatologia del paziente.

## **5) PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1) Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: Antiasmatici per uso sistemico, codice ATC: R03DA04.

La teofillina appartiene alla classe delle metilxantine (derivati purinici).

L'impiego ormai consolidato della teofillina nella terapia delle broncopneumopatie ostruttive croniche è il risultato delle sue vantaggiose caratteristiche farmacodinamiche: broncodilatazione, stabilizzazione dei mastociti, stimolazione del centro respiratorio, incremento della clearance mucociliare, riduzione dell'ipertensione polmonare. Numerose proprietà farmacodinamiche della teofillina sono riconducibili all'aumento della concentrazione intracellulare di AMP ciclico (adenosinmonofosfato ciclico). Tale nucleotide viene prodotto dall'ATP con l'intervento dell'enzima adenilciclasi e viene demolito in AMP (non ciclico e inattivo) dall'enzima fosfodiesterasi. La teofillina è un potente inibitore delle fosfodiesterasi, per cui induce un aumento della concentrazione intracellulare di AMP ciclico. Studi recenti dimostrano inoltre un antagonismo competitivo fra la teofillina e l'adenosina, la quale ultima esercita a livello dei mastociti una spiccata azione favorente la liberazione dei mediatori del broncospasmo (istamina). Tale fenomeno può essere spiegato con l'analogia strutturale delle due sostanze, consentendo l'ipotesi di un antagonismo competitivo a livello recettoriale. Attraverso questi due meccanismi di azione la teofillina quindi possiede un'azione broncodilatatrice ottenuta tramite il rilasciamento della muscolatura liscia dell'albero bronchiale, un'azione preventiva e terapeutica dell'asma bronchiale ottenuta con la stabilizzazione dei mastociti e l'inibizione della liberazione di sostanze broncospasmogene.

A tutto ciò si aggiunge poi l'effetto sul centro respiratorio e sulla clearance mucociliare, l'incremento del flusso coronarico e la modesta azione favorente la diuresi.

### **5.2) Proprietà farmacocinetiche**

La teofillina viene rapidamente e quasi completamente assorbita nel tratto gastroenterico, viene poi metabolizzata attraverso l'attività enzimatica del fegato ed eliminata tramite l'emuntorio renale secondo lo schema seguente: il 45% sotto forma di acido 1,3-dimetilurico, il 25% sotto forma di acido-1 metilurico, il 17% sotto forma di 3-metilxantina, il 13% come teofillina immodificata. Solamente il metabolita 3-metilxantina è farmacologicamente attivo, tuttavia con efficacia molto ridotta rispetto alla teofillina stessa. La scarsa quota di teofillina immodificata eliminata per via renale, rende ragione del fatto che la variabilità, peraltro notevole, della clearance del farmaco, non è dovuta alla capacità funzionale renale, bensì è determinata dalla diversa capacità metabolica del fegato. Infatti, la clearance del farmaco è molto variabile (il  $T_{1/2}$  varia da 3 a 12 ore) per cui a parità di dose somministrata vengono raggiunti e mantenuti dei tassi sierici differenti fra un soggetto e l'altro. Studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che esiste una correlazione diretta fra i livelli ematici di teofillina e la sua azione terapeutica. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che con una compressa di Euphyllina vengono raggiunti e mantenuti per oltre dieci ore dei livelli ematici di farmaco rientranti nel range terapeutico (10-20 mcg/ml di siero). Con la somministrazione di due compresse pro die, distanziate di dodici ore, i tassi ematici di teofillina crescono sino a raggiungere in pochi giorni di terapia dei livelli ematici pressoché stabili in cui la quantità di teofillina somministrata ed eliminata si equivale.

Concentrazioni plasmatiche effettive: 8-12 µg/ml (non superare 20 µg/ml).

La teofillina è principalmente escreta dai reni.

### **5.3) Dati preclinici di sicurezza**

DL<sub>50</sub> della sostanza non ritardata nel topo: 540 mg/kg (somministrazione orale).

## **6) INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1) Elenco degli eccipienti**

Lattosio, Idrossipropilmetilcellulosa, Gelatina, Magnesio stearato, Polivinilpirrolidone, Polietilenglicole, Biossido di titanio, Sacarina, Colorante E 132

### **6.2) Incompatibilità**

Non sono state segnalate.

### **6.3) Periodo di validità**

3 anni

**6.4) Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C

**6.5) Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC-alluminio.

**7) TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Italia SpA, Via Elio Vittorini 129, 00144 Roma

**8) NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Euphyllina 250 mg compresse a rilascio prolungato, 30 compresse: A.I.C. n. 008730095

**9) DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rinnovo: Giugno 2005

**10) DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco