

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Respicur 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Respicur 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Respicur 400 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Respicur 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato: ogni capsula contiene 200 mg di teofillina anidra

Respicur 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato: ogni capsula contiene 300 mg di teofillina anidra

Respicur 400 mg capsule rigide a rilascio prolungato: ogni capsula contiene 400 mg di teofillina anidra

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide 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

Respicur 200 mg, Respicur 300 mg e Respicur 400 mg, in quanto preparati contenenti teofillina, vanno dosati individualmente. Se possibile, la dose deve essere titolata attraverso il monitoraggio dei livelli plasmatici di teofillina. Controlli regolari delle concentrazioni di teofillina nel siero contribuiscono all'ottimizzazione e alla sicurezza della terapia. In caso di fattori che possono influire sulla clearance della teofillina (vedere paragrafo 4.4), si raccomanda un monitoraggio della concentrazione dei livelli ematici del farmaco ai fini del controllo del range terapeutico della teofillina.

Si definiscono i seguenti range:

Adulti: 8-20 mg/l

Bambini: 5-12 mg/l

In alcuni casi è necessaria una concentrazione plasmatica fino a 20 mg/l per raggiungere l'efficacia terapeutica.

Concentrazioni superiori a 20 mg/l devono essere evitate al fine di ridurre il rischio di effetti indesiderati. Le concentrazioni plasmatiche di teofillina devono essere monitorate anche in caso di ridotta efficacia o di effetti indesiderati.

Posologia

Pazienti che non sono in trattamento con teofillina devono iniziare con dosaggi più bassi e dopo 3-4 giorni passare alla dose di mantenimento indicata nella tabella che segue. Il trattamento dovrebbe essere iniziato, se possibile, la sera, prima di coricarsi. La dose di mantenimento deve essere determinata individualmente aumentando gradualmente in modo scalare la dose iniziale, come indicato nella tabella che segue. Essa dipende fra l'altro dalla velocità individuale di clearance plasmatica del farmaco e dal peso corporeo. Come peso corporeo va utilizzato il peso ideale, poiché la teofillina non viene assorbita dal tessuto adiposo.

Le dosi raccomandate sono le seguenti:

Dose iniziale

Il trattamento viene iniziato con 1 capsula di Respicur 300 mg o di Respicur 400 mg alla sera per i pazienti di peso superiore ai 60 Kg, con 1 capsula di Respicur 200 mg per i pazienti di peso inferiore ai 60 Kg e per i pazienti con ridotta clearance, purché non sussista un trattamento precedente con un altro preparato a contenuto teofillinico.

La dose giornaliera può essere aumentata gradualmente secondo un approccio scalare ad intervalli bigiornalieri, sino a raggiungere la dose di mantenimento (vedi sotto) per il trattamento cronico.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento giornaliera negli adulti è di 12 mg di teofillina/kg.

In generale, la dose da assumere è di 1-2 capsule di Respicur 200 mg, Respicur 300 mg o Respicur 400 mg, una o due volte al giorno.

1) I pazienti di peso superiore ai 60 Kg con normale clearance della teofillina assumono una dose giornaliera di 2-3 capsule di Respicur 300 mg o di Respicur 400 mg, mentre i pazienti di peso inferiore ai 60 Kg assumono una dose giornaliera di 2-3 capsule di Respicur 200 oppure di 2 capsule di Respicur 300 mg, preferibilmente la sera.

2) I pazienti con ridotta clearance della teofillina (per es. per la presenza di una malattia o di un trattamento concomitante) assumono una dose giornaliera di 1-3 capsule di Respicur 200 mg oppure 1-2 capsule di Respicur 300 mg, preferibilmente la sera.

3) I pazienti di peso superiore ai 45 kg con aumentata clearance della teofillina (per es. forti fumatori) assumono 2 capsule di Respicur 300 mg o Respicur 400 mg la sera ed eventualmente 1 capsula addizionale al mattino; i pazienti di peso inferiore a 60 kg con clearance accelerata della teofillina ed i bambini assumono 2 capsule di Respicur 200 mg alla sera ed 1-2 capsule addizionali di Respicur 200 mg al mattino.

Se sulla base dell'aggiustamento posologico individuale dei pazienti è appropriato uno scostamento dagli schemi di dosaggio indicati da 1) a 3), è possibile anche uno schema posologico con 1 capsula al mattino e 1 alla sera, della corrispondente intensità d'azione. Così per es. i pazienti di peso superiore ai 60 Kg, con disturbi prevalenti durante il giorno sul posto di lavoro, assumono 1 capsula di Respicur 300 mg o di Respicur 400 mg al mattino e 1 alla sera.

SCHEMA POSOLOGICO DI MANTENIMENTO SUGGERITO

	peso corporeo ideale in kg	dosaggio giornaliero (mg/kg/die)	numero di capsule di Respicur		
			200 mg	300 mg	400 mg
6 - 8 anni	20 - 30	20	2 - 3		
8 -12 anni	30 - 40	20	3 - 4		
12-16 anni	40 - 60	18		2 - 3	1 - 2/3
Adulti con:					
Normale catabolismo della teofillina	40 - 60	12	2 - 3	2	1 - 2
	60 - 75	12		2 - 3	2
	75 - 90	12		3	2 - 3
Aumentato catabolismo della teofillina	45 - 75	18	3 - 4	2 - 3	2 - 3
	75 - 90	18		3	3
Ridotto catabolismo della teofillina	45 - 75	8	1 - 2	1 - 2	
	75 - 90	8	2 - 3	2	1 - 2

Nel caso sia necessario somministrare le dosi più elevate segnalate in tabella (superiori a 900 mg di teofillina in dose singola al giorno) ovvero in soggetti con modificata clearance è necessario titolare la dose ricorrendo al controllo dei livelli sierici di teofillina (valori terapeutici compresi tra 10-20 mg/l).

In caso di sintomi da sovradosaggio, la dose successiva può essere sospesa o ridotta del 50%, sulla base dell'intensità dei sintomi stessi (vedere paragrafo 4.9).

Qualora in alcuni soggetti si notasse la ricomparsa dei sintomi nelle ultime ore dell'intervallo di 24 ore dovrà essere presa in considerazione la ripartizione della dose in due somministrazioni giornaliere a distanza di 12 ore. Nella determinazione graduale del dosaggio individuale giornaliero si può far ricorso, se necessario, a Respicur 200 mg per l'opportuno aggiustamento posologico.

Popolazioni speciali

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, grave carenza di ossigeno, ridotta funzionalità epatica e/o renale, broncopolmoniti e polmoniti, infezione virale (specialmente influenza) nonché nell'età avanzata (oltre i 60 anni) e durante trattamento concomitante con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5), l'eliminazione della teofillina è molto frequentemente rallentata. Tali pazienti hanno perciò bisogno di dosi minori e gli aumenti devono essere fatti con particolare cautela. L'uso di teofillina negli anziani è associato con una maggiore intossicazione e pertanto deve essere soggetto a monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

Una riduzione della dose può essere inoltre necessaria durante trattamento concomitante a vaccinazione antitubercolare e antinfluenzale (vedere paragrafo 4.5).

I fumatori spesso hanno bisogno di dosi più elevate rispetto ai non fumatori a causa della più rapida eliminazione della teofillina (vedi anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazione pediatrica

Respicur è controindicato sotto i 6 mesi di età (vedere paragrafo 4.3).

Respicur, trattandosi di formulazione orale solida, non deve essere usato 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. Le capsule di Respicur 300 mg non sono indicate nei bambini al di sotto dei 12 anni e quelle di Respicur 400 mg non sono indicate per adolescenti di età inferiore ai 16 anni.

Modo di somministrazione

Le capsule di Respicur devono essere assunte con abbondanza di liquidi. I pazienti che hanno difficoltà a deglutire le capsule intere, possono aprirle ed assumere l'intero contenuto con abbondanza di liquidi.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati xantini o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1, recente infarto del miocardio, tachiaritmia acuta e bambini al di sotto dei 6 mesi di età.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La teofillina deve essere prescritta con cautela in caso di: angina pectoris instabile, grave ipertensione, tendenza alla tachiaritmia, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, ipertiroidismo, epilessia, ulcera gastrica e/o duodenale, porfiria.

L'impiego di Respicur in pazienti anziani, in pazienti con patologie multiple o gravi e/o in pazienti in terapia intensiva è associato ad un aumento del rischio di sovradosaggio e deve pertanto essere controllato attraverso monitoraggio dei livelli sierici di teofillina.

Si deve prestare attenzione ad una precedente terapia teofillinica.

In caso la dose raccomandata abbia un effetto insufficiente e in caso di eventi avversi, le concentrazioni plasmatiche di teofillina devono essere monitorate (vedere paragrafo 4.2).

Respicur deve essere usato con cautela, aggiustando la dose in caso di alterazioni della funzionalità epatica e renale (vedere paragrafo 4.2). Nell'insufficienza renale severa si può verificare un accumulo dei metaboliti della teofillina. In questi casi può essere necessario ridurre il dosaggio della teofillina.

Numerosi fattori possono ridurre la clearance epatica della teofillina con aumenti dei livelli plasmatici del medicinale. Tra questi sono compresi l'età, lo scompenso cardiaco congestizio, l'insufficienza cardiaca, la polmonite, le affezioni ostruttive croniche del polmone, le infezioni concomitanti, la malattia febbrile acuta, le infezioni virali, in particolare l'influenza, la ridotta funzionalità epatica, la severa ipossiemia, la contemporanea somministrazione di altri medicinali (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Può essere necessario diminuire la dose per evitare intossicazione.

L'uso concomitante di alcuni medicinali o il fumo di sigaretta possono aumentare la clearance della teofillina con riduzione dell'emivita plasmatica (vedere paragrafo 4.5). In questi casi può essere necessario aumentare il dosaggio di teofillina (vedere paragrafo 4.2).

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non devono 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 (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Respicur 300 mg e Respicur 400 mg non devono essere somministrati nei bambini al di sotto dei 12 anni.

Respicur 200 mg non deve essere somministrato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

La teofillina è controindicata nei bambini sotto i sei mesi di età.

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 d'interazione

E' prevedibile un sinergismo con altri medicinali contenenti xantine, beta-simpaticomimetici, caffeina e sostanze simili.

La degradazione della teofillina può essere accelerata e/o la sua disponibilità ed efficacia possono essere ridotte nei fumatori ed in caso di somministrazione concomitante con i seguenti medicinali: barbiturici, in particolare fenobarbital, pentobarbital e primidone; rifampicina e rifapentina; fenitoina e fosfenitoina; carbamazepina; sulfonpirazone; ritonavir; aminoglutetimide. Perciò in questi casi può essere indicato un aumento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Le concentrazioni plasmatiche di teofillina possono essere diminuite dalla somministrazione contemporanea di medicinali contenenti ipericina (medicinali con erba di San Giovanni). Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di *Hypericum perforatum* che pertanto non devono 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 possono aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di teofillina può necessitare di un aggiustamento.

La degradazione della teofillina può essere ritardata e/o la sua concentrazione plasmatica può essere elevata, con aumentato rischio di sovradosaggio e di effetti indesiderati, in caso di somministrazione contemporanea con i seguenti medicinali: propranololo, antibiotici macrolidi (specialmente eritromicina e troleandomicina), contraccettivi orali, allopurinolo, febuxostat, cimetidina, ranitidina, chinoloni (inibitori della girasi, specialmente ciprofloxacina, enoxacina e pefloxacina, vedi sotto), imipenem (specialmente effetti indesiderati sul SNC come convulsioni), isoniazide, tiabendazolo, calcio-antagonisti (per esempio verapamil o diltiazem), mexiletina, propafenone, ticlopidina, fluvoxamina, interferone alfa, peginterferone alfa-2, zafirlukast, etintidina, idrocilamide, zileuton, disulfiram.

Nel caso di somministrazione concomitante con questi medicinali può essere indicata una riduzione della dose di teofillina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Una riduzione della dose può essere inoltre necessaria durante trattamento concomitante a vaccinazione antitubercolare e antinfluenzale, in quanto è stata riportata una riduzione dell'eliminazione della teofillina (vedere paragrafo 4.2).

Nell'impiego contemporaneo con l'enoxacina la dose della teofillina va ridotta a non più del 30% della dose raccomandata. Nel caso in cui la teofillina venga somministrata contemporaneamente a ciprofloxacina, la dose di teofillina deve essere ridotta a non più del 60% del dosaggio raccomandato. Anche altri chinoloni (es. pefloxacina o acido pipemidico) possono potenziare l'azione di medicinali contenenti teofillina. Frequenti controlli dei livelli sierici di teofillina sono fortemente raccomandati durante trattamento concomitante con chinoloni.

L'effetto del litio carbonato e dei betabloccanti può venire diminuito dalla somministrazione contemporanea di teofillina.

La contemporanea somministrazione di teofillina può potenziare l'azione ed il rischio di effetti indesiderati dei diuretici, es. furosemide. Gli effetti della teofillina e della furosemide sulla diminuzione di potassio possono essere additivi.

La somministrazione di alotano in pazienti in trattamento con teofillina può causare gravi disturbi del ritmo cardiaco.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Poiché l'esperienza sull'impiego della teofillina durante il primo trimestre di gravidanza è tuttora insufficiente, la somministrazione di Respicur deve essere evitata durante questo periodo.

Durante il secondo ed il terzo trimestre, la teofillina deve essere impiegata solo dopo attenta valutazione dei rischi e dei benefici, poiché passa la placenta e può avere effetti simpaticomimetici nel feto.

Con il progredire della gravidanza, il grado di legame alle proteine plasmatiche e la clearance della teofillina possono decrescere, rendendo necessaria una riduzione del dosaggio per evitare eventi avversi.

La teofillina raggiunge nel sangue del cordone ombelicale pressappoco il 100% della concentrazione sierica materna.

Sinora non sono state rese note malformazioni nell'uomo, che possano essere in connessione con una esposizione alla teofillina; non ci sono però esperienze sufficienti. Perciò si devono pesare criticamente l'utilità e il rischio di una terapia teofillinica durante la gravidanza.

Al termine della gravidanza il trattamento con Respicur può inibire le contrazioni uterine. Il neonato deve essere tenuto in osservazione per quanto riguarda l'eventuale comparsa degli effetti della teofillina.

Allattamento

La teofillina passa nel latte materno e le concentrazioni sieriche nel lattante possono raggiungere livelli clinicamente rilevanti.

Pertanto, nelle donne che allattano la dose terapeutica di teofillina deve essere mantenuta al livello più basso possibile e se possibile, l'allattamento deve essere effettuato immediatamente prima dell'assunzione del farmaco. Il neonato allattato al seno deve essere attentamente controllato per la presenza di eventuali effetti della teofillina. Se sono richiesti dosaggi più elevati, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

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

Respicur può modificare la velocità di reazione individuale e, quindi, alterare la capacità di guidare, di usare macchinari o di svolgere particolari attività lavorative in condizioni di equilibrio instabile. Questo fenomeno si accentua in caso di assunzione contemporanea di alcool o di altri medicinali che possono modificare 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).

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni di ipersensibilità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: ipokaliemia, ipercalcemia, iperglicemia, iperuricemia e alterazioni degli elettroliti sierici.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: mal di testa, agitazione, tremore, irrequietezza, insonnia.

Non nota: convulsioni.

Patologie cardiache

Molto comune: tachicardia e aritmia, palpitazioni, ipotensione.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea, vomito, diarrea, indebolimento del tono muscolare dello sfintere esofageo inferiore che può potenziare un preesistente reflusso gastroesofageo notturno.

Patologie renali e urinarie

Molto comune: aumento della diuresi, aumento della creatinina sierica

Questi effetti indesiderati possono essere più intensi in caso di ipersensibilità alla teofillina oppure di un sovradosaggio (concentrazione di teofillina nel plasma superiore a 20 mg/l) (vedere paragrafo 4.9).

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

Manifestazioni di sovradosaggio sono di norma attese a partire da tassi sierici di circa 20 mg/l. Intossicazioni gravi sono prevedibili in generale con concentrazioni nel siero superiori a 40 mg/l. A causa delle forti differenze interindividuali, questi dati vanno però considerati solo come valori orientativi generici.

- Sintomi di intossicazione:

A concentrazioni plasmatiche terapeutiche di teofillina fino a 20 mg/l gli effetti indesiderati noti a livello gastrointestinale, SNC e cardiaco (vedere paragrafo 4.8) sono generalmente da lievi a moderati, a seconda della suscettibilità individuale.

A concentrazioni plasmatiche 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 come convulsioni, gravi alterazioni del ritmo cardiaco, insufficienza cardiaca, improvviso calo pressorio, e gravi manifestazioni gastroenteriche (ad es. sanguinamento gastrointestinale). 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 sopradescritte.

- Trattamenti 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 Respicur 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):

In genere vengono somministrate le benzodiazepine, come il diazepam per via endovenosa.

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 (vedi sotto)

In caso di alterazioni del ritmo cardiaco che pongano il paziente in pericolo di vita:

- in pazienti non asmatici è consigliabile somministrare beta-bloccanti, come propranololo endovenoso.
- in pazienti asmatici: La somministrazione di propranololo può provocare gravi episodi di broncospasmo nei pazienti asmatici, che devono pertanto essere trattati con verapamil.

In casi di intossicazione particolarmente grave che non rispondono adeguatamente alle misure sopradescritte ed in pazienti con concentrazioni plasmatiche di teofillina molto elevate, si può ottenere una detossificazione rapida e completa mediante emoperfusione e 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: antiastmatici per uso sistemico, codice ATC: R03D A04

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

La teofillina:

- agisce quale broncospasmodico
- migliora la contrattilità del diaframma affaticato
- stimola direttamente il centro midollare del respiro
- riduce le resistenze vascolari del circolo polmonare
- indebolisce le reazioni asmatiche immediate e ritardate
- esercita un'azione inotropica e cronotropica positiva sul cuore
- incrementa la diuresi
- inibisce la liberazione di mediatori dai mastociti
- aumenta la clearance mucociliare

Queste molteplici azioni sono attribuibili ad un aumento della concentrazione intracellulare di cAMP a motivo della inibizione della fosfodiesterasi e/o dell'antagonismo nei confronti dell'adenosina endogena. E' stata anche ipotizzata la traslocazione del calcio intracellulare quale base cellulare dell'azione della teofillina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La teofillina è completamente assorbita dopo somministrazione orale.

Distribuzione

A causa di un legame con le proteine plasmatiche del 40-60%, che si riduce nei neonati o negli adulti con disfunzione epatica, la teofillina viene distribuita dal sangue in tutto l'organismo ad eccezione del tessuto adiposo.

La teofillina attraversa la barriera placentare. Al progredire della gravidanza, il volume di distribuzione di teofillina può aumentare, con diminuzione attesa del legame alle proteine e della clearance, che può richiedere una riduzione della dose per evitare effetti negativi.

La teofillina passa nel latte materno.

Metabolismo

La teofillina viene metabolizzata per circa il 90% nel fegato ad acido 1,3-dimetilurico (circa il 40%), acido 1-metilurico (circa il 17%), e 3-metilxantina (circa il 36%). Di questi, la 3-metilxantina è quella farmacologicamente attiva, anche se meno della teofillina.

Modificazioni concomitanti e determinate abitudini alimentari e del bere possono avere influenza sul metabolismo della teofillina.

Biodisponibilità

La liberazione della sostanza attiva dalla capsula a rilascio prolungato di Respicur è regolata in modo che nei pazienti a metabolismo normale a seguito della monosomministrazione serale si ottengano

concentrazioni plasmatiche comprese nel range terapeutico (8-20 mg/l) per la maggior parte degli intervalli liberi da somministrazioni. L'entità delle fluttuazioni plasmatiche è ridotta.

La biodisponibilità assoluta di Respicur è in media del 101%.

La biodisponibilità relativa in confronto ad una compressa di teofillina ritardo per assunzione unica è del 93%.

La biodisponibilità di Respicur con l'assunzione prima di una cena calda o fredda rispetto al valore con l'assunzione 30 minuti dopo rimane del tutto invariata.

Eliminazione

I metaboliti vengono eliminati per biotrasformazione nel fegato e per via renale insieme al 7-13% di teofillina immodificata negli adulti. Nei neonati, invece, circa il 50% è escreto immodificato insieme ad un apprezzabile quantitativo sotto forma di caffeina.

La teofillina è principalmente escreta dai reni.

La velocità di eliminazione è inizialmente concentrazione-dipendente, ma a concentrazioni sieriche nell'estremità superiore del range terapeutico, la clearance è soggetta ad un effetto di saturazione, così che anche un lieve incremento della dose può causare un aumento sproporzionato nelle concentrazioni di teofillina.

Popolazioni speciali

L'emivita plasmatica di teofillina varia in modo considerevole.

Nei forti fumatori si modifica il tempo di dimezzamento della teofillina probabilmente per l'induzione di enzimi metabolizzanti nel fegato. Con una quantità di 1-2 pacchetti al giorno (corrispondente a circa 20-40 sigarette), il tempo di dimezzamento in media è ridotto da 5-10 ore a 4-5 ore.

L'emivita plasmatica può inoltre essere prolungata nei pazienti con gravi affezioni polmonari o malattie concomitanti (ridotta funzione cardiaca/epatica, infezione virale, febbre elevata).

L'accumulo dei metaboliti di teofillina farmacologicamente attivi, in alcuni casi potrebbe verificarsi in pazienti con disturbi della funzionalità renale.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Concentrazioni plasmatiche efficaci: 8-12 µg/ml.

La concentrazione plasmatica terapeutica ottimale per la broncodilatazione è pari a 08- 20 mg /l (5-12 mg/l nel bambino) (vedere paragrafo 4.2). Concentrazioni superiori a 20 mg /l aumentano il rischio di effetti collaterali.

Popolazione pediatrica

L'emivita plasmatica è 3-5 h nei bambini, e più di 24 ore nei neonati prematuri.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La LD₅₀ per topi e ratti è, a seconda delle vie di introduzione, fra i 184 e i 310 mg/Kg. La dose letale per gatti, conigli e cavie è, a seconda della via di somministrazione, fra i 100 e i 200 mg/Kg.

Nel cane si è trovata una dose di 100 mg/Kg dopo somministrazione endovenosa, una dose di 760 mg/Kg dopo somministrazione per via orale. Gli animali osservati morirono essenzialmente durante convulsioni. Ad eccezione dei cani, che manifestarono vomito, nessuna alterazione del quadro clinico e del comportamento precedette le convulsioni.

Tossicità cronica

In studi di tossicità cronica (cane 20 mg/Kg di teofillina-etilendiamina al giorno per 12 settimane endovena, per os; ratto 9-34 mg/Kg di teofillina-etilendiamina al giorno per os per 40 giorni) non è stata osservata alcuna alterazione correlabile alla teofillina rispetto al gruppo di controllo.

Potere cancerogeno

Non sono disponibili dati a lungo termine sul potere cancerogeno della teofillina.

Potere mutageno

La teofillina non ha azione mutagena nel mammifero in vivo (micronucleotest) e nelle prove in vitro, tenuto conto del metabolismo dei mammiferi (Ames-test, Host mediated assay).

Reperti positivi in vitro sono stati descritti in prove che prescindevano dal metabolismo dei mammiferi. Poiché è noto che la teofillina nelle condizioni in vivo viene rapidamente demetilata, questi risultati in vitro sono di scarsa rilevanza per l'uomo.

Tossicità fetale ed effetti sulla fertilità

La teofillina a dosi elevate (100-120 mg/Kg) ha evidenziato azione teratogena in numerose specie animali (ratto, topo, cane). Alcune evidenze suggeriscono un potenziale effetto teratogeno cardiovascolare in soggetti con aumentata sensibilità.

La teofillina è in grado di attraversare la placenta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Talco, metilcellulosa, cellulosa microcristallina, carmellosa sodica, cellulosa acetato, trietilcitrato, lattosio monoidrato. *Componenti della capsula* : gelatina, titanio biossido.

Residuo dell'inchiostro di stampa: shellac, ossido di ferro nero , propilene glicole, ammoniaca soluzione concentrata.

6.2. Incompatibilità

Nessuna

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-Alluminio. Astuccio in cartone litografato contenente 30 capsule.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Respicur 200 mg, Respicur 300 mg e Respicur 400 mg devono essere assunti con sufficiente quantità di liquidi. I pazienti che hanno difficoltà a inghiottire le capsule a rilascio prolungato intere, possono aprire le capsule ed inghiottirne il contenuto senza masticarlo, con sufficiente quantità di liquidi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Italia SpA, Via Elio Vittorini 129, 00144 Roma

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

Respicur 200 mg: 30 capsule rigide a rilascio prolungato A.I.C. n. 027435080

Respicur 300 mg: 30 capsule rigide a rilascio prolungato A.I.C. n. 027435155

Respicur 400 mg: 30 capsule rigide a rilascio prolungato A.I.C. n. 027435078

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO