

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1) DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIFFUMAL 200 mg compresse a rilascio modificato

DIFFUMAL 350 mg compresse a rilascio modificato

2) COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DIFFUMAL 200 mg compresse a rilascio modificato

Ogni compressa contiene:

principio attivo: teofillina anidra 200 mg

DIFFUMAL 350 mg compresse a rilascio modificato

Ogni compressa contiene:

principio attivo: teofillina anidra 350 mg

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

3) FORMA FARMACEUTICA

Compressa 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

Adulti

Posologia media consigliata 2 compresse da 350 mg ogni 24 ore, in una sola somministrazione, preferibilmente la sera, salvo diversa indicazione del medico. Si tenga presente che le dosi massime di mantenimento somministrabili negli adulti senza misurare la concentrazione plasmatica di teofillina sono: 13 mg/kg/die oppure 900 mg (la dose più bassa tra le due).

Popolazione pediatrica

La posologia del DIFFUMAL deve essere rapportata al peso del paziente. In linea generale, salvo diversa prescrizione medica, la posologia media consigliata è la seguente:

- per bambini da 15 a 20 kg: 200 mg in una sola somministrazione ogni 24 ore (non superare i 300 mg ogni 24 ore);
- per bambini da 20 a 25 kg: 300 mg in una sola somministrazione ogni 24 ore (non superare i 400 mg ogni 24 ore);
- per bambini con peso superiore a 25 kg: 400 mg in una sola somministrazione ogni 24 ore (non superare i 500 mg ogni 24 ore).

N.B.: nei soggetti obesi il dosaggio va calcolato sulla base del peso ideale. Se è necessario somministrare dosi più elevate è indispensabile ricorrere al controllo dei livelli ematici di teofillina (valori terapeutici 10-15 mcg/ml; valori ai limiti della tossicità 20 mcg/ml).

Bambini sotto i 6 anni: DIFFUMAL non deve essere usato in bambini di età inferiore a 6 anni.

Attenzione: poiché la contemporanea assunzione di cibo può aumentare sensibilmente sia i livelli ematici di picco che l'assorbimento di teofillina della preparazione DIFFUMAL, i pazienti che richiedono l'uso di dosaggi elevati dovranno assumere la dose giornaliera a digiuno, all'incirca 2 ore prima di mangiare; se fosse impossibile al paziente seguire tale regime posologico, il medico dovrà passare ad una terapia alternativa con preparazioni che comportano due somministrazioni giornaliere.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati xantini, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Il preparato è controindicato nelle donne che allattano. Infarto miocardico acuto. Stati ipotensivi. Bambini al di sotto dei 6 anni di età.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La teofillina non dovrebbe essere somministrata contemporaneamente ad altri preparati xantini e cautela richiede l'associazione tra teofillina ed efedrina o altri simpaticomimetici broncodilatatori. La somministrazione del prodotto deve avvenire con prudenza negli anziani, nei bambini più piccoli, nei cardiopatici, negli ipertesi e in pazienti con grave ipossiemia, ipertiroidismo, cuore polmonare cronico, insufficienza cardiaca congestizia, ulcera peptica, malattie epatiche e/o renali.

L'uso delle preparazioni di teofillina ad assorbimento protratto per somministrazione unica giornaliera, quali il DIFFUMAL, va limitato ai pazienti con una clearance teofillinica normale o relativamente lenta e soggetta a mantenersi tale nel tempo.

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 ai livelli sierici superiori a 20 mcg/ml. 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 malattia febbrile acuta, la contemporanea somministrazione di molti farmaci quali eritromicina, TAO, lincomicina, clindamicina, allopurinolo, cimetidina, vaccino antiinfluenzale, propranololo. In

questi casi può essere necessario ridurre il dosaggio della teofillina 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. In caso di fattori che possono influire sulla clearance della teofillina, si raccomanda un monitoraggio della concentrazione dei livelli ematici dei farmaci ai fini del controllo del range terapeutico della 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. (vedere "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Con furosemide si ha potenziamento della diuresi. La concomitante somministrazione di reserpina può dar luogo a tachicardia.

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 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. Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

DIFFUMAL non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Con l'impiego di derivati xantini possono manifestarsi nausea, vomito, dolore epigastrico, cefalea, irritabilità, insonnia, tachicardia, extrasistolia, tachipnea ed occasionalmente albuminuria e iperglicemie.

In caso di sovradosaggio, possono comparire crisi convulsive generalizzate tonico-cloniche e aritmie ventricolari gravi.

Tali manifestazioni possono costituire i primi segni di intossicazione. La comparsa di effetti collaterali può richiedere la sospensione del trattamento che potrà essere ripreso, se necessario, 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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio recente e accertato informarsi subito della quantità ingerita e del tempo intercorso. Cercare di indurre vomito e, se necessario, effettuare lavanda gastrica. Somministrare carbone attivo per prevenire un ulteriore assorbimento della teofillina.

In caso di effetti tossici gravi, controllare la frequenza cardiaca (eventuale E.C.G.) e respiratoria e la pressione arteriosa e correggere eventuali squilibri elettrolitici.

In caso di convulsioni somministrare benzodiazepine.

5) PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati xantini, codice ATC: R03DA04

Il DIFFUMAL agisce sulla funzione respiratoria con effetti broncodilatatori e con azione sul centro respiratorio. Sul piano emodinamico il DIFFUMAL riduce la pressione arteriosa sistemica e polmonare ed esercita effetti inotropo e cronotropo positivi che si traducono in un aumento della gittata cardiaca. L'aumentato lavoro cardiaco comporta un aumento delle richieste metaboliche miocardiche, normalmente compensato da un incremento del flusso coronarico.

Nel DIFFUMAL la teofillina è presente in una preparazione farmaceutica che ne assicura la cessione protratta nel tempo, permettendo così l'efficacia terapeutica per l'intero arco delle 24 ore con una sola somministrazione giornaliera.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La teofillina è rapidamente assorbita dal tratto enterico ed il volume di distribuzione è assai ampio (0,50 l/kg), indicando che la molecola raggiunge tutti i distretti corporei.

La teofillina è principalmente escreta dai reni. Circa l'8% della teofillina è escreto immodificato con le urine, mentre il restante è metabolizzato dal sistema microsomiale epatico ed escreto per la stessa via come acido 1,3-dimetilurico e come 3-metilxantina. Concentrazioni plasmatiche efficaci: 5-12 mcg/ml (non superare 20 mcg/ml).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione di teofillina a dosi tossiche provoca ipereccitabilità, tachipnea, talvolta convulsioni.

La DL₅₀ è di 328 mg/kg nel topo e di 240 mg/kg nel ratto.

La teofillina fino a 80 mg/kg/die risulta perfettamente tollerata: per trattamento orale prolungato (6 mesi) nel ratto e nel cane non sono state messe in evidenza modificazioni dipendenti dal trattamento nel sangue e nei principali organi.

6) INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

DIFFUMAL 200 mg compresse a rilascio modificato e DIFFUMAL 350 mg compresse a rilascio modificato

Ogni compressa contiene:

Eccipienti: Diffutab base (idrossipropilmetilcellulosa + Shellac speciale), calcio fosfato bibasico, calcio fosfato tribasico, magnesio stearato, silice precipitata.

6.2. Incompatibilità

La teofillina per os non presenta incompatibilità chimica con altre sostanze eventualmente associate in terapia.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Tale validità si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente 30 compresse confezionate in blister di PVC/Alluminio.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MALESCI ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO S.p.A
Via Lungo l'Ema, 7 - Bagno a Ripoli, FI

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DIFFUMAL 350 mg compresse a rilascio modificato - AIC n. 025740097
DIFFUMAL 200 mg compresse a rilascio modificato - AIC n. 025740085

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Luglio 1985

Data del rinnovo più recente: 31 Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO