

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	AA-THEO LA (Teofilina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta de liberación prolongada
<b>Fortaleza:</b>	200 mg
<b>Presentación:</b>	Frasco PEAD con 100 tabletas de liberación prolongada.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	AA PHARMA INC., Toronto, Canadá.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	APOTEX INC., Ontario, Canadá. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	033-22D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	7 de junio de 2022.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta de liberación prolongada contiene:	
Teofilina anhidra	200,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar entre 15 °C y 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

AA THEO LA está indicado en el tratamiento sintomático del broncoespasmo reversible asociado con asma, bronquitis crónica, enfisema y trastornos bronco espásticos relacionados en pacientes mayores de 12 años.

Pediatría (<12 años): No se recomienda el uso de AA-THEO LA en niños menores de doce años.

Geriatría (>65 años de edad): Puede ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada

### Contraindicaciones:

AA-THEO LA está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación, incluido cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase. No debe administrarse en pacientes con:

Hipersensibilidad a la teofilina, a los derivados de las xantinas o a los excipientes utilizados en estos productos farmacéuticos, o a algún componente del envase.

Enfermedad de las arterias coronarias (donde la estimulación cardíaca podría resultar dañina)

Úlceras pépticas

Uso concomitante con efedrina en niños

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

General

En situaciones clínicas en las que se requiere una broncodilatación inmediata, como el estado asmático, AA-THEO LA no es apropiado.

Dado que la teofilina tiene un índice terapéutico estrecho, el margen de seguridad por encima de las dosis terapéuticas es pequeño. En pacientes que muestran intolerancia a la teofilina, se debe reevaluar la terapia.

Se pueden observar marcadas diferencias en los niveles séricos en pacientes que reciben la misma dosis de teofilina. Esto puede explicarse por las diferencias entre los pacientes en la tasa de metabolismo. Los fumadores y los niños suelen ser metabolizadores elevados. Por lo tanto, los regímenes de dosificación deben individualizarse.

La vida media de la teofilina es más corta en fumadores que en no fumadores. Los fumadores pueden requerir dosis más grandes o más frecuentes de teofilina.

Aunque AA-THEO LA tiene propiedades farmacocinéticas similares a otros productos de teofilina de liberación controlada, no es posible garantizar la intercambiabilidad entre diferentes productos. Se requiere un control clínico cuidadoso cuando se cambia de un medicamento a otro.

No se recomienda la administración concomitante de otros derivados de la teofilina junto con AA-THEO LA.

Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

Idealmente, los niveles séricos de teofilina deben monitorearse en todos los pacientes y calcularse una vida media de teofilina que permita adaptar las dosis y los regímenes de dosificación a cada paciente para mantener un nivel terapéutico, garantizar una respuesta clínica óptima y evitar la toxicidad.

La incidencia de toxicidad aumenta con niveles séricos de teofilina superiores a 15 mcg/mL (82,5 mcmol/L) y los niveles superiores a 20 mcg/mL (110 mcmol/L) suelen ser bastante tóxicos en la mayoría de los pacientes adultos. Se pueden observar niveles séricos elevados en algunos pacientes que reciben dosis consideradas convencionales. Por lo tanto, no se debe considerar la posibilidad de sobredosis solo con dosis altas. La sobredosis de teofilina puede causar colapso vascular periférico.

Se ha documentado un aclaramiento reducido de teofilina en los siguientes grupos fácilmente identificables:

Pacientes con insuficiencia renal o hepática;

Pacientes mayores de 55 años, particularmente hombres y aquellos con enfermedad pulmonar crónica;

Aquellos con insuficiencia cardíaca por cualquier causa;

Pacientes que toman ciertos medicamentos (es decir, antibióticos macrólidos y cimetidina). La eliminación disminuida puede estar asociada con la inmunización contra la influenza o con una infección activa con influenza.

Pacientes con una dieta alta en carbohidratos y baja en proteínas

Pacientes con hipotiroidismo (y al iniciar un tratamiento agudo para el hipotiroidismo)

Pacientes con fiebre alta sostenida

El control de laboratorio de la teofilina sérica es especialmente apropiado en los individuos antes mencionados para mantener una dosis adecuada de teofilina.

#### Cardiovascular

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva frecuentemente tienen niveles séricos marcadamente prolongados y la teofilina persiste en el suero durante períodos prolongados después de suspender el fármaco.

Muchos pacientes que requieren teofilina pueden presentar taquicardia debido a su proceso patológico subyacente, por lo que es posible que no se aprecie la relación causa/efecto con las concentraciones séricas elevadas de teofilina.

Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca grave, hipoxemia grave, hipertensión, lesión miocárdica aguda, cor pulmonale, insuficiencia cardíaca congestiva.

#### Endocrino y Metabolismo

Debido al aumento potencial del aclaramiento de teofilina, puede ser necesario aumentar la dosis y controlar las concentraciones séricas de teofilina en pacientes con hipertiroidismo (y al iniciar el tratamiento del hipertiroidismo agudo) y fibrosis quística.

#### Gastrointestinal

En ocasiones, la teofilina puede actuar como un irritante local del tracto gastrointestinal, aunque los síntomas gastrointestinales suelen estar mediados centralmente y asociados con concentraciones séricas del fármaco superiores a 20 mcg/mL (110 mcmol/L).

La teofilina aumenta la secreción gástrica y se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

#### Hepático

Usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática o porfiria.

#### Neurológico

La teofilina puede exacerbar la frecuencia y la duración de las convulsiones y, por lo tanto, se debe tener precaución.

#### Renal

Usar con precaución en hombres de edad avanzada con obstrucción parcial preexistente del tracto urinario, como agrandamiento de la próstata, debido al riesgo de retención urinaria.

#### Respiratorio

Se recomienda especial cuidado en pacientes que sufren de asma severa que requieren administración aguda de teofilina. Se recomienda monitorear las concentraciones de teofilina sérica en tales situaciones.

#### Poblaciones especiales

##### Mujeres embarazadas

La teofilina atraviesa la barrera placentaria, donde las concentraciones son similares a los niveles plasmáticos. No se ha establecido el uso seguro en el embarazo en relación con los posibles efectos adversos sobre el desarrollo fetal. AA-THEO LA no debe administrarse durante el embarazo a menos que el médico lo considere esencial. La teofilina debe administrarse a mujeres embarazadas solo cuando los beneficios anticipados superen el riesgo para el niño.

## Lactancia materna

La teofilina pasa libremente a la leche materna, donde las concentraciones son similares a los niveles plasmáticos. Por lo tanto, el uso de teofilina para el asma no controlada en madres lactantes debe sopesarse frente al riesgo de efectos potenciales en el recién nacido lactante.

## Pediatría

No se recomienda el uso de AA-THEO LA en niños menores de doce años.

## Geriatría

Puede ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada.

## Efectos indeseables:

### Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes son irritación gástrica, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, dolor de cabeza y temblor. Estos suelen ser signos tempranos de toxicidad; sin embargo, con dosis altas, las primeras señales en aparecer pueden ser arritmias cardíacas o convulsiones.

Las reacciones adversas notificadas clasificadas por sistema corporal incluyen:

Gastrointestinales: Dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hematemesis, diarrea, anorexia, reactivación de úlcera péptica, sangrado intestinal.

Sistema Nervioso Central: cefaleas, irritabilidad, inquietud, insomnio, hiperactividad, hiperexcitabilidad refleja, espasmos y temblores musculares, convulsiones generalizadas clónicas y tónicas.

Cardiovascular: palpitaciones, taquicardia auricular, extrasístoles, sofocos, hipotensión, insuficiencia circulatoria, arritmias ventriculares potencialmente mortales.

Piel y Subcutánea: Prurito y exantema.

Inmune: Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide e hipersensibilidad.

Respiratorio: taquipnea.

Psiquiátricos: Agitación, ansiedad, insomnio y trastornos del sueño.

Renales: albuminuria, diuresis, hematuria y retención urinaria.

Otros: hiperuricemia, hiperglucemia y síndrome de ADH inadecuada.

## Posología y modo de administración:

### Consideraciones de dosificación.

Los niveles séricos terapéuticos generalmente se consideran entre 10 y 20 mcg/mL (55 mcmol/L y 110 mcmol/L). Debido a las tasas variables de eliminación, existe una variación de paciente a paciente en la dosis necesaria para lograr un nivel sérico terapéutico. Debido a la variación de un paciente a otro, la variación dentro del mismo paciente y el rango terapéutico relativamente estrecho, la dosificación debe individualizarse. El control de las concentraciones séricas de teofilina también es extremadamente importante, especialmente en las etapas iniciales de la terapia (ver 7 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Es preferible monitorear las concentraciones máximas en lugar de las concentraciones mínimas. Por lo tanto, las muestras de sangre deben extraerse de 4 a 8 horas después de la administración de AA-THEO LA. Debe asegurarse de que todas las dosis se hayan tomado durante las 60 horas previas a la toma de muestras de sangre (el estado estacionario generalmente se alcanza dentro de los 3 días). Según la sensibilidad del método de ensayo utilizado, las xantinas de la dieta pueden interferir con los resultados del ensayo. Si no se tolera un aumento de la dosis, la dosis debe reducirse al nivel previamente tolerado. No intente mantener una dosis que no se tolere o que produzca concentraciones séricas por encima del rango terapéutico.

Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de sufrir efectos tóxicos graves por la teofilina que los pacientes más jóvenes. Se requiere una cuidadosa atención a la

reducción de la dosis y el control de las concentraciones séricas de teofilina en pacientes de edad avanzada debido a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados con el envejecimiento, incluido el potencial de disminución del aclaramiento de teofilina.

Dosis recomendada y ajuste de dosis.

Adultos:

La dosis inicial habitual para adultos es de 200-300 mg cada 12 horas. Esta dosis puede incrementarse en 50-100 mg cada 12 horas a intervalos de 3 días hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria o aparezcan efectos tóxicos.

Los ajustes de dosis deben basarse en la concentración de teofilina sérica y/o en la respuesta clínica del paciente. Sin embargo, no se deben administrar dosis de 450 mg cada 12 horas o más (900 mg/día) a menos que se pueda controlar la concentración de teofilina sérica. No debe ser necesario exceder una dosis diaria de 16 mg/kg en pacientes adultos. Incluso con el control de los niveles séricos, esta dosis puede provocar efectos secundarios debido a las variaciones diarias de los niveles sanguíneos en pacientes individuales.

Niños:

No se recomienda el uso de AA-THEO LA en niños menores de doce años.

Administración

Las tabletas de AA-THEO LA deben tragarse enteras. No rompa, mastique ni triture.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Descripción general de las interacciones farmacológicas

Se ha demostrado que el uso concomitante de teofilina y una serie de fármacos (p. ej., cimetidina, macrólidos, fenitoína, quinolonas) está asociado con un mayor riesgo de hospitalización. Dado que la teofilina es metabolizada por CYP1A2, se espera que el uso concomitante de medicamentos que inhiben esta enzima reduzca el aclaramiento de teofilina.

Interacciones fármaco-fármaco

A-La farmacocinética de la teofilina se ve alterada por el uso simultáneo de varios medicamentos que se enumeran a continuación:

FARMACO	TEOFILINA
Aciclovir, alopurinol, carbimazol, cimetidina, diltiazem, disulfiram, fluconazol, interferón, antibióticos quinolónicos (ciprofloxacino), antibióticos macrólidos (eritromicina), metotrexato, mexiletina, anticonceptivos orales, propranolol, pentoxifilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., fluvoxamina), terbinafina, tiabendazol, verapamilo	↑ t <sub>1/2</sub> , ↓ aclaramiento
Agentes alcalinizantes	↑ t <sub>1/2</sub> , ↓ aclaramiento
Tratamientos asociados al hipotiroidismo	↑ t <sub>1/2</sub> , ↓ aclaramiento
Tratamientos asociados al hipertiroidismo	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ aclaramiento
Vacuna contra la influenza	↑ t <sub>1/2</sub> , aclaramiento reportado como disminuido o sin cambios.
Aminoglutetimida, barbitúricos, carbamazepina, isoproterenol, fenitoína, rifampicina, ritonavir, sulfipirazona	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ aclaramiento
Alcohol, fumar (tabaco))	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ aclaramiento
Agentes acidulantes	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ aclaramiento

El uso simultáneo de teofilina influye en los efectos de ciertas drogas:

FARMACO	EFFECTOS
Agonistas del receptor de adenosina	Inhibe el efecto de los agonistas del receptor de adenosina
Benzodiazepinas	Se opone a los efectos sedantes.
Glucósidos digitálicos	↑ efecto cardiaco
Halotano	Aparición de arritmias
Tiazidas	↑ diuresis
Fármacos nefrotóxicos	↑ nefrotoxicidad
Litio	↑ Proporción de aclaramiento de litio/creatinina, por lo tanto, disminución del litio sérico
Lomustina	Resultados en trombocitopenia
Aminas simpaticomiméticas	↑ toxicidad, ↑ estimulación del SNC
anticoagulantes de cumarina	↓ actividad anticoagulante, aumentar las concentraciones sanguíneas de protrombina y fibrinógeno, acortar el tiempo de protrombina
Alopurinol	↓ acción antihiperurémica
Derivados de probenecid y pirazonol	↓ acción uricosúrica
Ketamina	↓ valor umbral para inducir convulsiones
Terbinafina	↑ exposición en un 25% (AUC y Cmax)

Para los pacientes con EPOC, generalmente se debe evitar el uso concomitante de teofilina y roflumilast.

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, glucagón y otras xantinas, ya que potenciarán los efectos de la teofilina. La incidencia de efectos tóxicos puede aumentar con el uso concomitante de efedrina.

Las xantinas pueden potenciar la hipopotasemia resultante de la terapia con agonistas  $\beta_2$ , esteroides, diuréticos e hipoxia. Se recomienda especial cuidado en pacientes con asma grave que requieran hospitalización. Se recomienda controlar las concentraciones séricas de potasio en tales situaciones. La teofilina puede disminuir los niveles de fenitoína en estado estacionario.

#### Interacciones entre medicamentos y alimentos

El aclaramiento de teofilina aumenta cuando la dieta incluye una ingesta baja en carbohidratos y alta en proteínas, o hay una ingestión crónica de carnes asadas al carbón. El aclaramiento de teofilina puede disminuir con una dieta alta en carbohidratos y baja en proteínas. Sin embargo, la administración de AA-THEO LA con las comidas no parece afectar significativamente la cantidad de teofilina liberada de las tabletas de AA-THEO LA.

#### Interacciones entre medicamentos y hierbas

El aclaramiento de teofilina aumenta con el uso concomitante de *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan).

#### Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio

En la interpretación de las pruebas bioquímicas, debe recordarse que la teofilina puede causar una elevación de las catecolaminas en orina y de los ácidos grasos libres en plasma.

Cuando los niveles plasmáticos de teofilina se miden mediante métodos espectrofotométricos, el café, el té, las bebidas de cola, el chocolate y el paracetamol contribuyen a valores falsamente altos.

Cuando se utiliza un método de cromatografía líquida de alta presión (HPLC), la cafeína, algunas cefalosporinas y sulfamidas pueden aumentar falsamente la concentración de teofilina en plasma.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

##### Mujeres embarazadas

La teofilina atraviesa la barrera placentaria, donde las concentraciones son similares a los niveles plasmáticos. No se ha establecido el uso seguro en el embarazo en relación con los posibles efectos adversos sobre el desarrollo fetal. AA-THEO LA no debe administrarse durante el embarazo a menos que el médico lo considere esencial. La teofilina debe administrarse a mujeres embarazadas solo cuando los beneficios anticipados superen el riesgo para el niño.

##### Lactancia materna

La teofilina pasa libremente a la leche materna, donde las concentraciones son similares a los niveles plasmáticos. Por lo tanto, el uso de teofilina para el asma no controlada en madres lactantes debe sopesarse frente al riesgo de efectos potenciales en el recién nacido lactante.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

A dosis terapéuticas, puede alterar la velocidad de reacción por lo que se debe informar al paciente de que puede verse alterada su capacidad de conducción de vehículos o uso de maquinaria, especialmente al inicio del tratamiento, al modificar la dosis o al administrarlo conjuntamente con otros fármacos.

#### **Sobredosis:**

Las sobredosis de teofilina pueden causar efectos secundarios graves como taquicardia, arritmias, convulsiones, colapso vascular e incluso la muerte. Estos pueden ocurrir sin previo

aviso y pueden no estar precedidos por efectos secundarios menos graves, como náuseas o inquietud.

### Síntomas

El insomnio, la inquietud, la excitación o irritabilidad leve y el pulso acelerado son síntomas tempranos que pueden progresar a un delirio leve. Las alteraciones sensoriales como tinnitus o destellos de luz son comunes. La anorexia, las náuseas y los vómitos suelen ser las primeras observaciones de la sobredosis de teofilina.

Se pueden observar fiebre, diuresis, deshidratación y sed extrema. El envenenamiento severo resulta en vómito sanguinolento, similar a un jarabe de café molido, temblores, espasmo extensor tónico interrumpido por convulsiones clónicas, extrasístoles, respiración acelerada, estupor y finalmente coma.

Los trastornos cardiovasculares y el colapso respiratorio, que conducen a shock, cianosis y muerte, siguen a sobredosis graves.

### Tratamiento

#### Monitoreo de los niveles de teofilina sérica

Después de la ingesta de tabletas de liberación sostenida de teofilina, los niveles máximos de teofilina en sangre pueden no mostrarse hasta 5 a 8 horas después de la ingestión en adultos. Los pacientes que ingieren sobredosis de formulaciones de teofilina de liberación sostenida pueden tener, después del aumento inicial de teofilina en sangre, también un aumento secundario en los niveles de teofilina. Un informe sobre autointoxicación fatal lo atribuyó a masas de tabletas compactadas en el tracto gastrointestinal. Se recomienda un control clínico y de laboratorio cuidadoso de los pacientes estabilizados.

Si se establece una sobredosis oral potencial y no ha ocurrido una convulsión:

Se ha encontrado que la administración de carbón activado por vía oral reduce las concentraciones séricas altas de teofilina. También se deben considerar múltiples dosis de carbón activado. La profilaxis de las convulsiones puede estar indicada para ciertos pacientes.

Administrar un catártico (esto es particularmente importante cuando se ha tomado una preparación de liberación sostenida). No se recomiendan dosis repetidas de catártico debido a los posibles efectos adversos.

En caso de envenenamiento grave o casos en los que la descontaminación gástrica no sea factible, se puede emplear la extracción extracorpórea (es decir, hemodiálisis, hemoperfusión en columna de carbón).

Si el paciente tiene una convulsión:

Establecer una vía aérea.

Administrar oxígeno.

Las benzodiazepinas intravenosas generalmente se consideran como terapia de primera línea, aunque algunas benzodiazepinas pueden tener una eficacia reducida en la sobredosis de teofilina debido a sospechas de interacciones farmacodinámicas. Se deben usar agentes de segunda línea si son resistentes, aunque se debe evitar la fenitoína.

Controle los signos vitales, mantenga la presión arterial y proporcione una hidratación adecuada.

Coma posterior a una convulsión:

Mantener la vía aérea y la oxigenación.

Considere las recomendaciones (B anteriores, pasos 1 a 3) para evitar la absorción del fármaco. Tenga en cuenta que una vía aérea sin protección es una contraindicación para la administración de carbón activado debido a la posibilidad de aspiración.

Continuar brindando cuidados de apoyo completos e hidratación adecuada mientras se espera que se metabolice el fármaco. En general, el fármaco se metaboliza lo suficientemente rápido como para no justificar la consideración de diálisis. Sin embargo, si los niveles séricos superan los 50 mcg/mL (257 mcmol/L), puede estar indicada la hemoperfusión con carbón.

Se estima que la dosis letal oral en humanos es de 50 a 500 mg/kg. Los niños son más susceptibles a los efectos tóxicos de la teofilina que los adultos.

La incidencia de reacciones adversas aumenta a concentraciones séricas superiores a 15 mg/l (82,5  $\mu$ mol/l). Los niveles superiores a (20 mg/L) 110  $\mu$ mol/L suelen ser bastante tóxicos en la mayoría de los pacientes, aunque algunos pacientes pueden tolerar niveles más altos sin efectos secundarios significativos. Se sabe que se produce tolerancia a algunos de los efectos tóxicos de la teofilina.

Para el manejo de una sospecha de sobredosis de drogas, comuníquese con su centro regional de control de envenenamiento.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: R03DA04

Grupo farmacoterapéutico: Sistema respiratorio, Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, Inhalatorios para uso sistémico, Xantinas

La teofilina se denomina químicamente 1,3-dimetil-xantina. Las acciones farmacológicas de la teofilina incluyen estimulación de la respiración, aumento de la inotropía y la cronotropía cardíacas, relajación de músculos lisos, incluidos los de los bronquios y los vasos sanguíneos (que no sean vasos cerebrales) y diuresis. El uso principal de la teofilina ha sido en el tratamiento de la obstrucción reversible de las vías respiratorias.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción.

La teofilina generalmente se absorbe fácilmente después de la administración oral.

Distribución:

El fármaco se une en un 55-65% a las proteínas plasmáticas en el rango de concentración plasmática terapéutica de 10 a 20 mcg/ ml (55-110 mcmol/L). No es probable que esté sujeto a un efecto de desplazamiento pronunciado. En el caso de los productos de liberación sostenida, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 3 días en la mayoría de los pacientes.

La teofilina se distribuye en todos los compartimentos del cuerpo y atraviesa la barrera placentaria produciendo altas concentraciones fetales. También se excreta en la leche materna humana. El volumen de distribución (Vd) oscila entre 0,3 y 0,7 l por kg (30-70 % del peso corporal ideal) y promedia 0,45 l por kg tanto en niños como en adultos. Sin embargo, el Vd medio para los recién nacidos prematuros, los adultos con cirrosis hepática o acidemia no corregida y los ancianos es ligeramente mayor, ya que en estos pacientes se reduce la unión a proteínas.

Metabolismo:

La teofilina se metaboliza en el hígado a 3-metilxantina, ácido 1-metilúrico y ácido 1,3-dimetilúrico.

Alrededor del 10% de una dosis se excreta sin cambios en la orina. El metabolismo de la teofilina a concentraciones terapéuticas depende principalmente de la enzima CYP1A2.

Las concentraciones séricas de ácido úrico no aumentan; por lo tanto, el fármaco no está contraindicado en presencia de gota o administración de alopurinol.

#### Eliminación

Las tabletas AA-THEO LA son tabletas de liberación sostenida que producen niveles máximos en sangre entre 5 y 8 horas después de la dosificación en adultos. Una vez que se ha alcanzado el nivel de estado estacionario (3 días), los niveles sanguíneos terapéuticos persisten durante 12 horas en la mayoría de los pacientes adultos. La semivida de eliminación media de la teofilina en adultos no fumadores es de unas 8 horas.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 7 de junio de 2022.