



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1867**

BUENOS AIRES, **15 MAR 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001006-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PHOENIX S.A.I.C y F solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TEOSONA SOL / TEOFILINA MONOETANOLAMINA 400mg - TEOFILINA ANHIDRA 100mg forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada autorizado por el Certificado Nº 44.925.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 60 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1867**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 6 a 26 para la Especialidad Medicinal denominada TEOSONA SOL / TEOFILINA MONOETANOLAMINA 400mg - TEOFILINA ANHIDRA 100mg forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada propiedad de la firma PHOENIX S.A.I.C y F anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.925 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

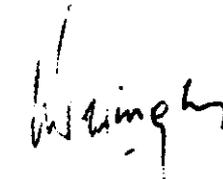
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-001006-11-2

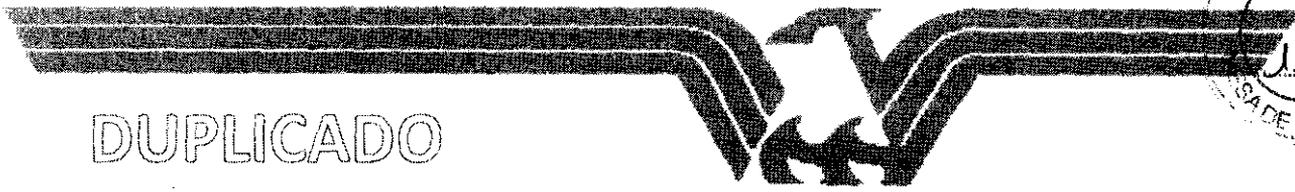
DISPOSICION Nº

1867

gg


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





DUPLICADO

PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

TEOSONA SOL
TEOFILINA

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada como Sistema Osmótico de Liberación

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada como sistema osmótico de liberación contiene: Teofilina monoetanolamina 400 mg (equivalente a 300 mg de Teofilina Anhidra); Teofilina anhidra 100 mg.

Excipientes: manitol 34,506 mg; povidona 50 mg; dióxido de silicio coloidal 8,271 mg; polietilenglicol 400 5,60 mg; polietilenglicol 6000 5,176 mg; polietilenglicol 1500 20 mg; estearato de magnesio 3 mg; talco 38,506 mg; acetato de celulosa 64,717 mg; polisorbato 20 2,188 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 23,024 mg; dióxido de titanio 7,988 mg; crospovidona 11,529 mg; copovidona 48,80 mg; rojo purizo 4R laca aluminica 0,553 mg.

Acción terapéutica

Broncodilatador. Anti-inflamatorio bronquial. Estimulante de la contractilidad del diafragma.
Código ATC: R03DA04

Indicaciones

Para el tratamiento y profilaxis del broncoespasmo asociado con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquitis crónica.

Propiedades farmacológicas

Tecnología nueva y exclusiva para medicamentos de acción prolongada: sistema SOL

El SOL está constituido por un núcleo sólido, recubierto por una membrana semipermeable (permeable sólo al agua e impermeable a los iones del medio) y un orificio realizado por iluminación con rayo láser. Cuando el sistema entra en contacto con el agua a nivel del tracto gastrointestinal, ésta ingresa al núcleo permeando a través de la membrana. Debido a la fuerza osmótica que se genera en el interior del comprimido, se libera su contenido a través del orificio perforado dejando libre el principio activo. La tasa de liberación es constante y demostró ser independiente del pH y la motilidad gastrointestinal respecto a la disponibilidad de la teofilina.

Estudios de laboratorio:

La disolución de Teosona SOL demuestra la disponibilidad progresiva de la teofilina (tabla)

MUESTREO (horas)	PORCENTAJE DISUELTO (%)
1	20 - 35
4	25 - 45
10	45 - 65
15	75 - 90

Disolución progresiva de Teosona Sol

[Signature]
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.E.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

DUPLICADO

PHOENIX

Acción farmacológica

La teofilina es un broncodilatador. Además tiene efectos sobre la función de numerosas células que intervienen en los procesos inflamatorios asociados con el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. De mayor importancia es su efecto supresor de la actividad de los linfocitos T y la reducción de la función de los eosinófilos y neutrófilos. Estas acciones contribuyen a la actividad anti-inflamatoria profiláctica en el asma y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

También se ha demostrado que la teofilina tiene un potente efecto sobre la contractibilidad diafragmática en las personas normales y puede entonces ser capaz de reducir la fatiga del músculo diafragma y así mejorar la ventilación pulmonar en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La teofilina estimula el miocardio y produce una disminución de la presión venosa en insuficiencia cardíaca congestiva llevando a un marcado incremento del gasto cardíaco. Además la teofilina posee otras acciones típicas de las xantinas, tales como vasodilatador coronario, acciones diuréticas, estimulante cerebral y muscular.

El mecanismo de acción de la teofilina es desconocido aunque han sido implicadas numerosas acciones farmacológicas. Las principales son:

- Inhibición de la enzima fosfodiesterasa llevando a un aumento de los niveles de AMP cíclico.
- Antagonista de los receptores de adenosina.
- Inhibición de la liberación intracelular de calcio.
- Estimulación de la liberación de catecolaminas.
- Acción anti-inflamatoria probablemente envolviendo la inhibición de la acción submucosa.

Farmacocinética

Absorción

La teofilina tiene buena absorción luego de su administración vía oral.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 60%.

Metabolismo

El metabolismo es hepático (90% aproximadamente), con una importante variación interindividual.

Eliminación

La teofilina se excreta en orina, principalmente en forma de metabolitos: 1,3-dimetil ácido úrico y 3-metilxantina. Aproximadamente el 10% de la teofilina es excretada sin cambios en la orina. Han sido reportadas variaciones en la vida media plasmática desde 3 a 9 horas y en la concentración plasmática entre 5 - 20 µg/ml.

Características en grupos especiales de pacientes

La vida media de la teofilina está influenciada por una cantidad de variables conocidas. Se prolonga en los alcohólicos crónicos, especialmente aquellos con enfermedades hepáticas (cirrosis o enfermedad hepática alcohólica), en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y en aquellos pacientes que están tomando ciertas drogas.

Los recién nacidos y los neonatos poseen coeficientes de eliminación extremadamente lentos si se les compara con niños más grandes, o sea, mayores de 1 año. Los niños más grandes poseen una velocidad de eliminación rápida mientras que los adultos no fumadores poseen velocidades de eliminación entre estos dos extremos. En los neonatos prematuros la eliminación lenta está relacionada con las vías oxidativas que aún deben establecerse.

DUPLICADO

PHOENIX

En los fumadores de cigarrillos, la vida media es más corta que en los no fumadores. El aumento en la eliminación asociada con el tabaquismo se debe presumiblemente a la estimulación de la vía metabólica hepática debido a componentes del humo del cigarrillo. La duración de este efecto, luego de dejar de fumar, se desconoce pero puede requerir entre 6 meses y 2 años antes que el tiempo de eliminación se aproxime al de los no fumadores.

Estudios de biodisponibilidad en humanos

La administración de un comprimido por día (unidosis) de Teosona SOL (teofilina 400 mg) asegura un nivel plasmático promedio de 7,8 mcg/ml durante 24 horas, hacia el 5° día de tratamiento.

La administración de Teosona SOL en dosis de dos comprimidos juntos (800 mg de teofilina) asegura un nivel plasmático promedio de 10,1 mcg/ml. Los valores máximos tras la toma a las 7 de la tarde se obtienen entre las 2 y 8 de la mañana, por lo cual esta dosis es especialmente útil en pacientes con asma nocturna.

Teosona SOL (teofilina 400 mg sistema SOL) es el único medicamento que asegura niveles estables de teofilina durante 24 horas con una sola toma por día. Este nivel plasmático estable brinda a Teosona SOL una mejor tolerancia y efectividad. En efecto, elimina los picos de teofilina que se relacionan con efectos secundarios y los valles o concentraciones bajas que reducen la efectividad.

Posología y modo de administración

Teosona SOL está destinado a pacientes adultos mayores de 18 años. El tratamiento se inicia con un comprimido por día, por la mañana o por la noche. Esta dosis se mantiene durante 5 a 7 días y luego puede aumentarse según evolución y/o sintomatología clínica, a dos comprimidos por día, que se administran en una sola toma por la mañana o hacia las 19 ó 20 horas en la tarde.

Este medicamento puede ingerirse con las comidas o bien alejado de ellas, ya que esta circunstancia no modifica sus efectos terapéuticos. La concentración en plasma recomendada para efecto broncodilatador es de 5 a 20 mcg/ml; sin embargo la experiencia clínica demuestra que el efecto broncodilatador adicional que se obtiene con concentraciones superiores a 12 ó 13 mcg/ml es poco significativo.

IMPORTANTE: los comprimidos deben ingerirse enteros, sin cortarlos ni fragmentarlos ni triturarlos con los dientes.

Los comprimidos no se disuelven totalmente en el aparato digestivo, sino que liberan su contenido sin cambiar su aspecto exterior. Por esa razón puede observarse la cubierta externa en la materia fecal; esto no significa que el medicamento no se ha absorbido o está inactivo; se trata simplemente, de la cubierta externa que se elimina sin modificaciones.

Contraindicaciones

Porfiria. Hipersensibilidad a la teofilina u otras xantinas o a los excipientes. Administración concomitante con efedrina en niños.

Advertencias y precauciones

La respuesta terapéutica de los pacientes debe ser cuidadosamente monitoreada, el empeoramiento de los síntomas requiere atención médica.

Úsese con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, úlcera péptica, hipertiroidismo, hipertensión severa, disfunción hepática, alcoholismo crónico y enfermedad febril aguda.

La vida media de la teofilina puede estar prolongada en pacientes con insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática o con infecciones virales. Puede ocurrir una acumulación tóxica del producto.

La hipopotasemia resultante del tratamiento con agonistas β2-adrenérgicos, glucocorticoides, diuréticos y la hipoxia pueden ser potenciados por las xantinas. Especial cuidado es aconsejado en

DUPLICADO



PHOENIX

pacientes con asma severa. Esta recomendado monitorear los niveles de potasio plasmático en esa situación.

Eventos adversos severos (hipertensión, convulsiones, taquicardia supra ventricular) pueden indicar que la concentración de teofilina sérica se encuentra sobre niveles terapéuticos. Debe dosarse la concentración sérica de teofilina inmediatamente. Una disminución en la dosis de teofilina puede ser necesaria.

Se aconseja un tratamiento alternativo para pacientes con antecedentes de convulsiones.

No es posible garantizar bioequivalencia entre diferentes productos de teofilina de liberación prolongada. Por lo tanto, una vez que los pacientes fueron titulados hasta una dosis efectiva, no deberían cambiar de una preparación de teofilina de liberación prolongada a otra preparación de teofilina de liberación prolongada sin re-titular la dosis y recibir apropiado asesoramiento médico.

En el caso de que un paciente que recibe teofilina de acción prolongada como parte de su tratamiento de base, tenga un ataque de asma agudo debe tenerse gran precaución si se administra teofilina intravenosa. Se recomienda administrar la mitad de la dosis usual de carga endovenosa en estos casos (ejemplo: en lugar de 6 mg/kg administrar 3 mg/kg).

No debe usarse teofilina concomitantemente con otras preparaciones que contengan derivados de xantinas.

No se conocen efectos sobre la habilidad para conducir u operar maquinaria.

La presencia concomitante de enfermedades tiroideas o su tratamiento puede alterar los niveles plasmáticos de teofilina.

Interacciones medicamentosas

Los siguientes fármacos aumentan el clearance de teofilina y puede ser consecuentemente necesario aumentar la dosis para asegurar adecuados niveles terapéuticos: carbamazepina, isoprenalina, moracizina, fenitoína, rifampicina, ritonavir, sulfonpirazona, barbitúricos e hipérico. Las concentraciones plasmáticas de teofilina pueden ser reducidas por el uso concomitante de la hierba de San Juan (*hypericum perforatum*).

Los siguientes fármacos reducen el clearance de teofilina y puede ser consecuentemente necesario una disminución en la dosis total diaria para evitar la aparición de efectos adversos: allopurinol, carbimazol, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, diltiazem, disulfiram, eritromicina, fluconazol, interferón, isoniazida, metotrexato, mexiletina, nizatidina, norfloxacina, pentoxifilina, propafenona, propranolol, ofloxacina, tiabendazol, verapamilo, viloxazina y anticonceptivos orales. El uso concomitante de teofilina y fluvoxamina debe ser evitado; cuando esto no sea posible, los pacientes deben recibir la mitad de la dosis de teofilina y las concentraciones plasmáticas de teofilina deben ser monitoreadas rigurosamente.

Existe además interacción con adenosina, benzodiazepinas, halotano, lomustina y litio; y estas drogas deben ser empleadas con precaución. Asimismo, la teofilina puede aumentar la excreción de litio.

Hay reportes conflictivos en cuanto a la potenciación de la teofilina por la vacuna contra influenza y los médicos tratantes deben estar informados de que esa interacción tal vez ocurra.

La teofilina puede disminuir los niveles del estado de equilibrio de la fenitoína.

Las xantinas pueden potenciar la hipopotasemia resultante del tratamiento con agonistas β_2 adrenérgicos, glucocorticoides, diuréticos y la hipoxia. Particular precaución se debe tener en casos de asma severo. Está recomendado que los niveles de potasio sérico sean adecuadamente monitoreado en esos casos.

La co-administración de β -bloqueantes puede causar antagonismo en el efecto broncodilatador; con ketamina puede causar la disminución del umbral convulsivo; con doxapram puede aumentar la estimulación del sistema nervioso central.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Garrague

Co-Directora Técnica MP. 15571

APODERADA

DUPLICADO

PHOENIX



Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

El consumo de alcohol y/o tabaco puede aumentar el clearance de teofilina y puede ser necesaria una dosis mayor.

Efectos teratogénicos

Se ha reportado que la teofilina, administrada durante el periodo de organogénesis, dio lugar a efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos.

Embarazo

No hay datos adecuados de estudios controlados sobre el uso de teofilina en mujeres embarazadas. Se ha reportado que la teofilina dio lugar a efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos. El potencial riesgo para los seres humanos es desconocido. La teofilina no debe ser administrada a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

La teofilina es secretada en la leche materna, y puede estar asociada con irritabilidad en el infante. Por lo tanto debe administrarse a mujeres que amamantan solo cuando los beneficios anticipados superen el riesgo para el feto.

Uso en pediatría

Está contraindicado el uso concomitante de teofilina y efedrina en dicha población.

Uso en ancianos

Úsese con precaución en personas mayores con obstrucción parcial pre existente de flujo urinario, como por ejemplo aumento del tamaño prostático, debido al riesgo de retención urinaria. La vida media de teofilina puede estar disminuida en dicha población. Una reducción en la dosis puede ser necesaria en personas mayores.

Uso en insuficiencia hepática y renal

La vida media de la teofilina puede estar prolongada en pacientes con insuficiencia hepática.

Reacciones adversas

Durante la comercialización de teofilina se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Alteraciones del sistema inmune	Reacción anafiláctica
	Reacción anafilactoide
	Hipersensibilidad
Alteraciones metabólicas y nutricionales	Hiperuricemia
Desordenes psiquiátricos	Agitación
	Ansiedad
	Insomnio
Alteraciones en el sistema nervioso central	Convulsiones
	Mareos
	Cefalea
	Temblores
Alteraciones cardiacas	Taquicardia auricular
	Palpitaciones
	Taquicardia sinusal

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

Página 5 de 7

DUPLICADO

PHOENIX

Alteraciones gastrointestinales	Dolor abdominal *
	Diarrea
	Irritación gástrica
	Reflujo gastroesofágico
	Náuseas
Alteraciones en la piel y tejido celular subcutáneo	Vómitos
	Prurito
Alteraciones renales y urinarias	Rash
	Diuresis
	Retención urinaria

Sobredosificación

Más de 3 g puede ser serio en adultos (40 mg/kg en un niño). La dosis letal puede ser tan poco como 4,5 g en un adulto (60 mg/kg en un niño), pero generalmente son mayores.

Síntomas

Advertencia: eventos adversos serios pueden tardar en aparecer hasta 12 horas con las fórmulas de liberación prolongada.

Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos (que son a menudo severos), dolor epigástrico y hematemesis. Si el dolor abdominal persiste considerar posible pancreatitis.

Alteraciones neurológicas: inquietud, hipertonia, reflejos exagerados y convulsiones. En casos muy serios puede llegar hasta el coma.

Alteraciones cardiovasculares: la taquicardia sinusal es común. Pueden aparecer extrasístoles y taquicardia supra ventricular y ventricular.

Alteraciones metabólicas: puede aparecer rápidamente hipopotasemia debido a que el potasio ingresa a las células y abandona el plasma; y puede ser una condición severa. También pueden aparecer hiperglucemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica. Puede desarrollarse rabdomiólisis.

Tratamiento

Debe considerarse el uso de carbón activado y lavado gástrico, si la sobredosis ocurrió una o dos horas antes. Dosis repetidas de carbón activado administradas oralmente pueden mejorar la eliminación de la teofilina. El nivel de potasio plasmático debe ser medido urgentemente y monitoreado constantemente. La hipopotasemia debe ser corregida. ¡Cuidado! Si se administran grandes cantidades de potasio, durante la recuperación se puede desarrollar una hiperpotasemia. Si el nivel de potasio plasmático es bajo, se debe medir el nivel sérico de magnesio lo antes posible.

En el tratamiento de las arritmias ventriculares, los agentes antiarrítmicos tradicionales como por ejemplo la lidocaína, deben ser evitados por el riesgo de causar o exacerbar convulsiones.

Medir las concentraciones plasmáticas de teofilina regularmente cuando una intoxicación severa es sospechada, hasta que las concentraciones empiecen a disminuir. Los vómitos deberían ser tratados con un antiemético como metoclopramida u ondasetron.

Es preferible no tratar la taquicardia con un buen gasto cardiaco. Los β-bloqueantes se pueden dar en casos extremos pero no a pacientes asmáticos. Las convulsiones aisladas se pueden tratar con diazepam intravenoso, excluyendo la hipopotasemia como causa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247

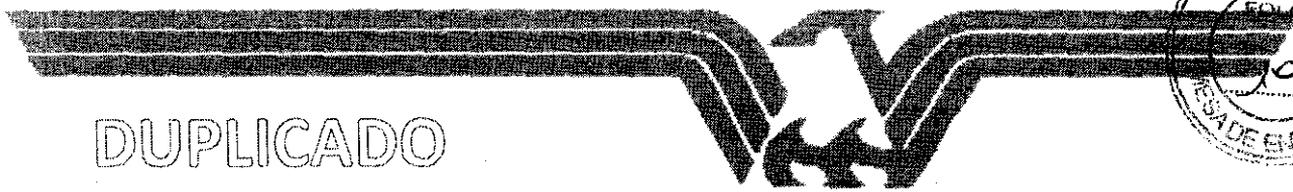
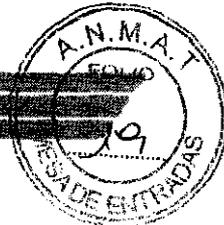
Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Carrague
Co-Directora Técnica/ MP. 15571
APODERADA

Página 6 de 7



DUPLICADO

PHOENIX

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Conservación

Conservar en lugar fresco y seco a temperatura entre 4 °C y 30 °C.

Presentación

Envases con 15, 20, 30, 40, 50, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación controlada como sistema osmótico de liberación, siendo estos dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Producto desarrollado por Osmótica Pharmaceutical Argentina S.A.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.925

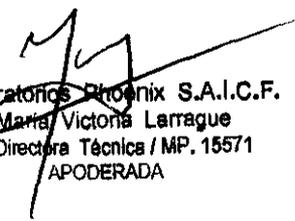
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. De Buenos Aires

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: .../.../...


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA