

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Theophyllin STADA® 400 mg Hartkapseln, retardiert

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel, retardiert enthält 400 mg Theophyllin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Hartkapsel enthält 60 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert

Blaue, opake, transparente Hartkapsel mit weißen bis leicht gebrochen weißen Pellets.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Hinweis

Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien-erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z.B. langwirksamen β -Sympathomimetika und Glukocortikoiden, durchzuführen.

Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Theophyllin STADA® sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt.

Theophyllin sollte nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Asthma bei Kindern angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Allgemeine Dosierungsempfehlungen

Theophyllin STADA® ist individuell nach Wirkung zu dosieren. Die Dosierung sollte anhand der Theophyllin-Serumkonzentration ermittelt werden (anzustrebender Bereich: 8–20 $\mu\text{g/ml}$). Kontrollen des Theophyllin-Serumspiegels sind insbesondere auch bei mangelhafter Wirksamkeit oder dem Auftreten unerwünschter Wirkungen angezeigt.

Zur Bestimmung der Initialdosis ist eine eventuelle Vormedikation mit Theophyllin oder seinen Verbindungen hinsichtlich einer Dosisminderung zu berücksichtigen.

Für die Ermittlung der Dosis ist als Körpergewicht das Normalgewicht einzusetzen, da Theophyllin nicht vom Fettgewebe aufgenommen wird.

Für Erwachsene beträgt die tägliche Erhaltungsdosis von Theophyllin ca. 11–13 mg je kg Körpergewicht.

Raucher benötigen im Vergleich zu nicht-rauchenden Erwachsenen eine höhere körpertgewichtsbezogene Theophyllin-Dosis infolge einer erhöhten Eliminationsrate. Bei Rauchern, die das Rauchen einstellen, sollte

wegen des Anstiegs des Theophyllin-Spiegels vorsichtig dosiert werden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerem Sauerstoffmangel, Lungenentzündung, Virusinfektion (insbesondere Influenza) sowie bei der Behandlung mit bestimmten anderen Medikamenten (siehe Abschnitt 4.5) ist die Theophyllinausscheidung sehr häufig verlangsamt. Weiterhin ist über eine reduzierte Theophyllinausscheidung nach Influenza- und BCG-Impfung berichtet worden, so dass bei gleichzeitiger Behandlung ebenfalls eine Dosisminderung erforderlich sein kann.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Theophyllin-Ausscheidung sehr häufig verlangsamt.

Bei höhergradigen Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Kumulation von Theophyllin-Metaboliten kommen.

Solche Patienten benötigen daher geringere Dosen und Steigerungen müssen mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Kinder

Kinder ab 6 Monate benötigen im Vergleich zu nicht-rauchenden Erwachsenen eine höhere körpertgewichtsbezogene Theophyllin-Dosis da bei dieser Patientengruppe die Eliminationsrate höher ist. Im Gegensatz hierzu ist bei Säuglingen unter 6 Monaten die Theophyllinausscheidung verlangsamt.

Theophyllin STADA® sollte bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden. Es stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung, die bei Kindern unter 6 Jahren besser geeignet sind.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 60. Lebensjahr) ist die Theophyllinausscheidung verlangsamt.

Die Anwendung von Theophyllin STADA® bei alten, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensiv-medizinisch therapierten Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlenes Dosierungsschema

Soweit nicht anders verordnet, sind je nach Lebensalter folgende Erhaltungs-Dosierungen zu empfehlen:

| Alter in Jahren | Körpergewicht (kg) | Tägliche Dosis in mg Theophyllin je kg Körpergewicht | Tägliche Dosis in mg Theophyllin nach Körpergewicht absolut | Anzahl Hartkapseln täglich Theophyllin STADA® 400 mg |
|--|--------------------|--|---|--|
| Kinder 6–8 J | 20–25 | 24 | 480–600 | – |
| Kinder 8–12 J | 25–40 | 20 | 500–800 | – |
| Kinder und Jugendliche 12–16 J | 40–60 | 18 | 720–1080 | – |
| Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene Nichtraucher | 60–70 | 11–13 | 660–910 | 1–2 |
| Raucher | 60–70 | 18 | 1080–1260 | 2–3 |

Siehe Tabelle

Die Tagesdosis soll auf eine morgendliche und eine abendliche Dosis verteilt werden.

Wird von einem nicht-retardierten auf ein retardiertes Theophyllin-Präparat gewechselt, so ist zu beachten, dass die angegebene Tagesdosis evtl. reduziert werden kann. Bei der Umstellung von einem retardierten Theophyllinpräparat auf ein anderes sollte der Theophyllin-Serumspiegel kontrolliert werden, da sich die Präparate in ihrer Bioverfügbarkeit unterscheiden können. Dies ist ebenfalls bei der Verabreichung von hohen Dosen empfehlenswert.

Sollte es zu Überdosierungserscheinungen kommen, so sollte je nach Schweregrad die nächste Dosis ausgelassen oder um 50% vermindert werden. Eine notwendige Dosis-korrektur sollte möglichst anhand des Theophyllin-Spiegels im Serum (TDM) ermittelt werden.

Theophyllin STADA® 400 mg ist aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren. Hierfür stehen Arzneimittel in anderen Zubereitungsformen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Theophyllin STADA® soll nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Behandlung sollte möglichst am Abend kurz vor dem Schlafengehen beginnen und langsam über 2–3 Tage gesteigert werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung und wird vom behandelnden Arzt bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- frischer Herzinfarkt,
- akute tachykarde Arrhythmien,
- Kinder unter 6 Monate (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Theophyllin STADA® sollte nur bei strengster Indikation und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- instabiler Angina pectoris,
- Neigung zu tachykarden Arrhythmien,
- schwerem Bluthochdruck,
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie,
- Hyperthyreose,
- epileptischem Anfallsleiden,
- Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwür,
- Porphyrie,
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.

Die Anwendung von Theophyllin STADA® bei alten, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensiv-medizinisch therapierten Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die eine Elektrokrampftherapie erhalten, ist besondere Vorsicht geboten, da Theophyllin die Anfälle verlängern kann. Das Auftreten eines Status epilepticus ist möglich.

Sollte die empfohlene Dosierung keine ausreichende Wirkung zeigen und falls Nebenwirkungen auftreten, sollte die Serumkonzentration von Theophyllin überwacht werden.

Akute fiebrige Erkrankungen:

Fieber vermindert die Clearance von Theophyllin. Um Intoxikationen zu vermeiden, kann eine Reduzierung der Dosis notwendig sein.

Sonstige Bestandteile

Sucrose: Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Theophyllin STADA® nicht einnehmen.

Natrium: Theophyllin STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Theophyllin wird in der Leber u. a. über das Enzym CYP1A2 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses Enzym beeinflussen, kann zu Änderungen des Theophyllin-Abbaus führen.

Theophyllin STADA® wirkt synergistisch mit anderen Xanthin-haltigen Medikamenten, β -Sympathomimetika, Coffein und ähnlichen Stoffen.

Ein beschleunigter Theophyllin-Abbau und/oder eine verminderte Bioverfügbarkeit sowie eine verminderte Wirksamkeit finden sich

- bei Rauchern,
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Barbituraten (besonders Pheno- oder Pentobarbital), Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Primidon, Sulfipyrazon, Ritonavir, Johanniskraut (Hypericum perforatum) und Aminoglutethimid. Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem dieser Arzneimittel sollte der Theophyllin-Spiegel kontrolliert und gegebenenfalls eine Dosisanpassung durchgeführt werden.

Dies gilt auch nach dem Absetzen eines dieser Medikamente.

Verzögerter Abbau und/oder Erhöhung des Theophyllin-Blutspiegels mit einer erhöhten Überdosierungsgefahr und vermehrtem Nebenwirkungsrisiko können bei gleichzeitiger Behandlung mit folgenden Arzneimitteln auftreten: oralen Kontrazeptiva, Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Spiramycin), Chinolonen (Gyrase-Hemmstoffe, s. u.), Isonikotinsäurehydrazid, Tiabendazol, Calcium-Antagonisten (z.B. Verapamil, Diltiazem), Propranolol, Propafenon, Mexiletin, Ticlopidin, Cimetidin, Allopurinol, Alpha-Interferon, Rofecoxib, Pentoxifyllin, Fluvoxamin, Viloxazin, Disulfiram, Zileuton, Phenylpropanolamin, BCG- und Influenza-Vakzinen. Hierbei kann eine Dosisreduzierung von Theophyllin angezeigt sein.

Einzelnen Berichten zufolge sind auch bei gleichzeitiger Behandlung mit Ranitidin, Aciclovir oder Zafirlucast Überdosierungsercheinungen von Theophyllin beobachtet worden. Bei gleichzeitiger Behandlung sollte die individuell erforderliche Theophyllin-Dosis daher sorgfältig ermittelt werden.

Bei paralleler Behandlung mit Ciprofloxacin ist die Theophyllin STADA®-Dosis auf maximal 60%, bei Anwendung von Enoxacin auf maximal 30% und bei der Anwendung von Grepafloxacin oder Clinafloxacin auf 50% der empfohlenen Dosis zu reduzieren. Auch andere Chinolone (z.B. Pefloxacin, Pimemidsäure) können die Wirkung von Theophyllin-Arzneimitteln verstärken. Es wird daher dringend empfohlen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Chinolonen therapiebegleitende engmaschige Theophyllin-Konzentrations-Bestimmungen durchzuführen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Isoniazid kann der Theophyllinspiegel steigen oder auch abfallen. Theophyllinspiegelkontrollen sind angezeigt.

Die Wirkung von Lithiumcarbonat, β -Rezeptorenblockern, Adenosin und Benzodiazepinen kann durch gleichzeitige Gabe von Theophyllin STADA® abgeschwächt werden.

Theophyllin verstärkt die harntreibende Wirkung von Diuretika.

Es liegen Hinweise vor, dass eine Senkung der Krampfschwelle des Gehirns bei gleichzeitiger Gabe von bestimmten Fluorchinolonen oder Imipenem auftreten kann.

Die Anwendung von Halothan kann bei Patienten, die Theophyllin STADA® erhalten, zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.

Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen von Theophyllin sind Serumspiegelkontrollen bei längerfristiger Einnahme von Theophyllin STADA® mit anderen Medikamenten allgemein ratsam.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zu einer Anwendung von Theophyllin während des ersten Schwangerschaftsdrittels liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte eine Einnahme von

Theophyllin STADA® in dieser Zeit vermieden werden.

Während des zweiten und dritten Trimenons sollte Theophyllin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da es die Plazenta passiert und im Feten sympathomimetisch wirken kann.

Mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft können die Plasmaproteinbindung sowie die Clearance von Theophyllin abnehmen, so dass eine Dosisreduzierung zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen notwendig werden kann.

Wird eine Patientin am Ende der Schwangerschaft mit Theophyllin behandelt, kann es zur Wehenhemmung kommen. Pränatal exponierte Neugeborene müssen sorgfältig auf Theophyllinwirkungen überwacht werden.

Stillzeit

Theophyllin geht in die Muttermilch über, es können therapeutische Serumkonzentrationen beim Kind erreicht werden. Aus diesem Grund ist die therapeutische Theophyllin-Dosis bei einer stillenden Patientin so niedrig wie möglich zu halten. Das Stillen sollte möglichst unmittelbar vor der Gabe des Arzneimittels erfolgen.

Das gestillte Kind muss sorgfältig auf ein mögliches Auftreten von Theophyllinwirkungen hin überwacht werden. Sollten höhere therapeutische Dosen notwendig sein, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diese Arzneimittel können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten in größerer Höhe oder ohne festen Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Medikamenten, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei einer Behandlung mit Theophyllin-haltigen Arzneimitteln wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Herzerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit nicht bekannt: Kopfschmerzen, Tremor, Krampfanfälle, Schwindel.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit nicht bekannt: Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Stimulation der Magensäuresekretion.

Infolge der Tonusverminderung im unteren Ösophagus sphinkter kann ein bestehender gastroösophagealer Reflux in der Nacht verstärkt werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufigkeit nicht bekannt: verstärkte Diurese.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufigkeit nicht bekannt: Veränderungen der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Calcium und -kreatinin sowie Hyperglykämie und Hyperurikämie.

Gefäßerkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Blutdruckabfall.

Erkrankungen des Immunsystems
Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Theophyllin (u. a. Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Bronchospasmen) einschließlich anaphylaktischer Reaktionen.

Psychiatrische Erkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Erregungszustände, Unruhe, Schlaflosigkeit.

Verstärkte Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllin-Blutspiegel über 20 µg/ml) auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation
Bei Theophyllin-Serumspiegeln zwischen 20 und 25 µg/ml finden sich in der Regel die bekannten Theophyllinnebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) mit gesteigerter Intensität.

Vor allem bei Theophyllin-Serumspiegeln von mehr als 25 µg/ml können toxische Wirkungen wie Krampfanfälle, plötzlicher Blutdruckabfall, ventrikuläre Arrhythmien, Herz-Kreislauf-Versagen, Rhabdomyolyse und schwere Magen-Darmerkrankungen (u. a. gastrointestinale Blutungen) auftreten. Solche Reaktionen können auch ohne die Vorboten leichter Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere Kinder reagieren empfindlich auf Theophyllinüberdosierungen. Bei einer Vergiftung mit retardierten Theophyllinpräparaten können die Symptome verzögert auftreten.

Bei erhöhter individueller Theophyllin-Empfindlichkeit sind schwerere Überdosierungserscheinungen auch schon unterhalb der genannten Plasmakonzentrationen möglich.

Therapie einer Intoxikation
Bei leichten Überdosierungserscheinungen

Das Präparat sollte abgesetzt und der Theophyllin-Plasmaspiegel bestimmt werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosis entsprechend vermindert werden.

Therapie aller Theophyllinintoxikationen
Bis zu zwei Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Zur weiteren Giftentfernung sollte wiederholt Aktivkohle, ggf. in Kombination mit einem schnell wirksamen Laxans (z.B. Glaubersalz) verabreicht werden.

Bei zentralnervösen Reaktionen (z.B. Unruhe und Krämpfen)

Diazepam i.v., 0,1–0,3 mg/kg KG, bis zu 15 mg.

Bei vitaler Bedrohung:

- Überwachung lebenswichtiger Funktionen,
- Freihalten der Atemwege (Intubation),
- Zufuhr von Sauerstoff,
- bei Bedarf i.v. Volumensubstitution mit Plasmaexpandern,
- Kontrolle und evtl. Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushalts,
- Hämo-perfusion (s.u.).

Bei bedrohlichen Herzrhythmusstörungen

I.v. Gabe von Propranolol bei Nicht-Asthmatikern (1 mg bei Erwachsenen, 0,02 mg/kg KG bei Kindern), diese Dosis kann alle 5–10 Minuten bis zur Rhythmus-Normalisierung oder bis zur Höchstdosis von 0,1 mg/kg wiederholt werden.

Vorsicht:

Propranolol kann bei Asthmatikern schwere Bronchospasmen auslösen. Bei Asthma-Patienten Gabe von Verapamil.

Bei besonders schweren Intoxikationen, die auf die genannten Maßnahmen nicht ausreichend ansprechen, sowie bei sehr hohem Theophyllin-Plasmaspiegel kann durch Hämo-perfusion oder Hämodialyse eine schnelle und vollständige Entgiftung erreicht werden. Im Allgemeinen kann hiervon jedoch abgesehen werden, da Theophyllin ausreichend rasch metabolisiert wird.

Die weiteren Möglichkeiten zur Behandlung einer Vergiftung mit Theophyllin richten sich nach dem Ausmaß, Verlauf sowie den vorliegenden Symptomen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (Methylxanthine [Purin-Derivate])
ATC-Code: R03DA04

Das breite pharmakologische Wirkungsspektrum umfasst:

Wirkungen auf das respiratorische System

- Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und der Pulmonalgefäße,
- Besserung der mukoziliären Clearance,
- Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen,

- Abschwächung der provozierten Bronchokonstriktion,
- Abschwächung der asthmatischen Sofort- und Spätreaktion,
- Verstärkung der Zwerchfellkontraktion.

Extrapulmonale Wirkungen

- Minderung des Dyspnoeempfindens,
- Gefäßdilatation,
- Relaxation der glatten Muskulatur (z.B. Gallenblase, Gastrointestinaltrakt),
- Inhibierung der Kontraktilität des Uterus,
- positive Ino- und Chronotropie am Herzen,
- Stimulation der Skelettmuskulatur,
- Steigerung der Diurese,
- Stimulation von Sekretions- und Inkretionsorganen (z.B. vermehrte HCl-Sekretion im Magen, verstärkte Freisetzung von Catecholaminen aus der Nebenniere).

Die Wirkungsmechanismen von Theophyllin sind bisher noch nicht vollständig geklärt.

Eine Hemmung der Phosphodiesterase mit einem intrazellulären cAMP-Anstieg spielt möglicherweise nur bei Konzentrationen eine Rolle, die im oberen therapeutisch genutzten Bereich liegen.

Andere diskutierte Mechanismen umfassen einen Antagonismus zu Adenosin-Rezeptoren (Prostaglandin-Antagonismus), Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, Induktion von Apoptose sowie eine Translokation von intrazellulärem Calcium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Wirksame Serumkonzentrationen: 5–12 Mikrogramm/ml (20 Mikrogramm/ml sollen nicht überschritten werden). Hauptsächlich wird Theophyllin über die Nieren ausgeschieden.

Theophyllin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert.

Dabei kann bei Retardformen durch Nahrungsaufnahme sowohl die Resorptionsgeschwindigkeit (Verzögerung oder Beschleunigung, „dose-dumping“) als auch die relative Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Die maximale Konzentration im *Steady-state* ($C_{max/ss}$) von Theophyllin STADA® in einer Dosis von 2-mal 250 mg Hartkapseln pro Tag wurde im Nüchternzustand mit $6,81 \pm 1,86 \mu\text{g}/\text{mg}$ und nach Nahrungsaufnahme mit $7,91 \pm 1,74 \mu\text{g}/\text{ml}$ bestimmt.

Die bronchodilatatorische Wirkung von Theophyllin korreliert mit der Serumkonzentration, ein optimaler therapeutischer Effekt bei kalkulierbarem Nebenwirkungsrisiko wird mit Serumspiegeln von 8–20 µg/ml erzielt.

Die Plasmaproteinbindung von Theophyllin beträgt im therapeutischen Konzentrationsbereich etwa 60% (bei Neugeborenen und Erwachsenen mit Leberzirrhose ca. 40%). Aus der Blutbahn verteilt sich die Substanz in alle Kompartimente des Körpers mit Ausnahme des Fettgewebes.

Die Elimination von Theophyllin erfolgt durch Biotransformation in der Leber, durch das Cytochrom P450-Enzymsystem (u. a. CYP-

1A2, CYP2E1, CYP3A4) und durch renale Exkretion. Beim Erwachsenen werden etwa 7–13% der Substanz unverändert im Harn ausgeschieden. Beim Neugeborenen werden hingegen ca. 50% unverändert und erhebliche Teile in Form von Koffein eliminiert.

Die Hauptmetaboliten sind 1,3-Dimethyl-Harnsäure (ca. 40%), 3-Methyl-Xanthin (ca. 36%) und 1-Methyl-Harnsäure (ca. 17%). Davon ist noch das 3-Methyl-Xanthin pharmakologisch aktiv, jedoch schwächer als Theophyllin.

Die hepatische Theophyllin-Metabolisierung schwankt beträchtlich interindividuell, so dass Clearance, Serumkonzentrationen und Eliminationshalbwertszeiten erheblich variieren.

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Theophyllin-Clearance (siehe auch Abschnitt 4.2) sind

- Lebensalter,
- Körpergewicht,
- Ernährung,
- Rauchgewohnheiten (bei Rauchern wird Theophyllin bedeutend schneller metabolisiert),
- Anwendung von bestimmten Medikamenten (siehe Abschnitt 4.5),
- Erkrankungen und/oder Funktionsstörungen von Herz, Lunge, Leber,
- Virusinfektionen.

Bei Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Kumulation von z.T. pharmakologisch aktiven Theophyllin-Metaboliten kommen. Die Clearance ist außerdem bei körperlicher Belastung und ausgeprägter Hypothyreose vermindert und bei schwerer Psoriasis erhöht.

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist zunächst konzentrationsabhängig. Bei Serumkonzentrationen im oberen therapeutischen Bereich tritt ein Sättigungseffekt der Clearance auf, so dass schon geringe Dosiserhöhungen einen überproportionalen Anstieg des Theophyllin-Spiegels verursachen.

Auch die Plasma-Halbwertszeit von Theophyllin zeigt große Unterschiede. Sie beträgt bei nichtrauchenden, erwachsenen Asthmatikern ohne sonstige Begleiterkrankungen 7–9 Stunden, bei Rauchern 4–5 Stunden, bei Kindern 3–5 Stunden und kann bei Frühgeborenen und Patienten mit Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz oder Lebererkrankungen mehr als 24 Stunden betragen.

Mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft kann das Verteilungsvolumen von Theophyllin ansteigen, die Plasmaproteinbindung und die Clearance abnehmen, was eine Dosisreduzierung zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen notwendig machen kann.

Theophyllin wird diaplazentar übertragen und geht in die Muttermilch über. Untersuchungen zeigten einen Milch/Plasma-Quotienten von 0,6–0,89, was je nach kindlicher Clearance-Rate und mütterlichem Plasmaspiegel für eine Akkumulation beim gestillten Säugling ausreichen kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität
Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Hunden und Ratten erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Theophyllin wirkt am Säuger in *In-vivo*- und *In-vitro*-Versuchen mit Einbeziehung des Säugermetabolismus nicht mutagen. Positive *In-vitro*-Befunde wurden in Versuchen ohne Einbeziehung des Säugermetabolismus beschrieben. Da bekannt ist, dass Theophyllin unter *In-vivo*-Bedingungen schnell desmethyliert wird, sind diese *In-vitro*-Ergebnisse für den Menschen von geringer Relevanz. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Theophyllin wurden bisher nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität
Theophyllin erreicht im Nabelschnurblut ungefähr gleiche Konzentrationen wie im maternalen Serum.

Untersuchungen zeigen einen Milch/Plasma-Quotienten von 0,6–0,89, was je nach mütterlichem Plasmaspiegel und kindlicher Clearance-Rate zu einer Akkumulation beim gestillten Säugling führen kann.

An der Ratte zeigte Theophyllin keine teratogene Wirkung. Bei der Maus induzierte es nach i.p.-Gabe sowohl Gaumenspalten als auch Missbildungen der Zehen. Es gibt weiterhin Hinweise, dass Theophyllin möglicherweise bei Individuen mit erhöhter Suszeptibilität kardiovaskuläre Missbildungen erzeugt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylcellulose, Gelatine, Schellack, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, gereinigtes Wasser, Zuckerpellets (Maisstärke und Saccharose), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC – Blisterpackung.
Originalpackung mit 50 Hartkapseln, retardiert

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

Mitvertrieb

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

31200.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. März 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. Februar 2004

10. Stand der Information

März 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin