

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Theophyllin retard-ratiopharm® 125 mg Retardkapseln
Theophyllin retard-ratiopharm® 250 mg Retardkapseln
Theophyllin retard-ratiopharm® 375 mg Retardkapseln
Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Theophyllin

Jede Retardkapsel enthält 125 mg Theophyllin.

Jede Retardkapsel enthält 250 mg Theophyllin.

Jede Retardkapsel enthält 375 mg Theophyllin.

Jede Retardkapsel enthält 500 mg Theophyllin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Theophyllin retard-ratiopharm® 125 mg Hartkapsel mit transparentem Unterteil und weiß-opakem Oberteil, gefüllt mit weißen Mikrokapseln.

Theophyllin retard-ratiopharm® 250 mg Hartkapsel mit transparentem Unterteil und blau-transparentem Oberteil, gefüllt mit weißen Mikrokapseln.

Theophyllin retard-ratiopharm® 375 mg Transparente Hartkapsel gefüllt mit Mikrokapseln.

Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg Blau-opake Hartkapsel gefüllt mit Mikrokapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Bronchospasmolytikum/Antiasthmaticum

Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem).

Hinweis:

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

Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie **Theophyllin retard-ratiopharm®**, 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

Theophyllin retard-ratiopharm® 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 bei mangelhafter Wirksamkeit oder dem Auftreten unerwünschter Wirkungen angezeigt.

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

Für die Ermittlung der Dosis ist das Normalgewicht als Körpergewicht 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 körpereigenschaftsbezogene Theophyllin-Dosis, da die Eliminationsrate erhöht ist. 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 unter 4.5) ist die Theophyllin-Ausscheidung sehr häufig verlangsamt. Weiterhin ist über eine reduzierte Theophyllin-Ausscheidung 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 Theophyllinmetaboliten kommen.

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

Kinder und Jugendliche

Theophyllin darf bei Kindern unter 6 Monaten nicht angewendet werden.

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

Theophyllin retard-ratiopharm® 125 mg sollte bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden. Es stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung, die bei Kindern unter 6 Jahren besser geeignet sind.

Theophyllin retard-ratiopharm® 250 mg ist aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet für Kinder unter 6 Jahren.

Hierfür stehen besser geeignete Zubereitungsformen zur Verfügung.

Theophyllin retard-ratiopharm® 375 mg ist für Kinder unter 12 Jahren aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Hierfür stehen besser geeignete Zubereitungsformen zur Verfügung.

heophyllin retard-ratiopharm® 500 mg ist für Kinder unter 16 Jahren aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Hierfür stehen besser geeignete Zubereitungsformen zur Verfügung.

Ältere Patienten

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

Die Anwendung von **Theophyllin retard-ratiopharm®** 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 auch Abschnitt 4.4).

Empfohlenes Dosierungsschema

Je nach Lebensalter sind folgende Erhaltungsdosierungen zu empfehlen:

Siehe Tabellen auf Seite 2

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 Theophyllinserumspiegel 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.

Art und Dauer der Anwendung

Theophyllin retard-ratiopharm® soll nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Im Bedarfsfall können die Retardkapseln durch gleichzeitiges Drehen und Ziehen geöffnet und der Inhalt kann unzerkaut eingenommen werden, ohne dass die erwünschte verzögerte Wirkstoff-Freisetzung verloren geht.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Theophyllin retard-ratiopharm® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

Theophyllin retard-ratiopharm® 125 mg

Alter in Jahren	Körpergewicht/ kg ⁽¹⁾	mg Theophyllin/ kg KG/Tag	mg Theophyllin/ Tag	Anzahl der Retardkapseln/ Tag
Kinder				
1–5*	5–20	24		
6–8	20–25	24	480–600	3–4
8–12	25–40	20	500–800	4–6
12–16*	40–60	18		
Erwachsene Nichtraucher*	60–70	11–13		
Raucher*	60–70	18		

⁽¹⁾: bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen

* Für diese Patientengruppe stehen geeignetere Präparate zur Verfügung.

Theophyllin retard-ratiopharm® 250 mg

Alter in Jahren	Körpergewicht/ kg ⁽¹⁾	mg Theophyllin/ kg KG/Tag	mg Theophyllin/ Tag	Anzahl der Retardkapseln/ Tag
Kinder				
1–5*	5–20	24		
6–8	20–25	24	480–600	1–2
8–12	25–40	20	500–800	2–3
12–16	40–60	18	720–1080	2–4
Erwachsene Nichtraucher	60–70	11–13	660–910	2–3
Raucher*	60–70	18		

⁽¹⁾: bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen

* Für diese Patientengruppe stehen geeigneter Präparate zur Verfügung.

Theophyllin retard-ratiopharm® 375 mg

Alter in Jahren	Körpergewicht/ kg ⁽¹⁾	mg Theophyllin/ kg KG/Tag	mg Theophyllin/ Tag	Anzahl der Retardkapseln/ Tag
Kinder				
1–5*	5–20	24		
6–8*	20–25	24		
8–12*	25–40	20		
12–16	40–60	18	720–1080	1–2
Erwachsene Nichtraucher	60–70	11–13	660–910	1–2
Raucher	60–70	18	1080–1260	2–3

⁽¹⁾: bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen

* Für diese Patientengruppe stehen geeigneter Präparate zur Verfügung.

Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg

Alter in Jahren	Körpergewicht/ kg ⁽¹⁾	mg Theophyllin/ kg KG/Tag	mg Theophyllin/ Tag	Anzahl der Retardkapseln/ Tag
Kinder				
1–5*	5–20	24		
6–8*	20–25	24		
8–12*	25–40	20		
12–16*	40–60	18		
Erwachsene Nichtraucher	60–70	11–13	660–910	1–2
Raucher	60–70	18	1080–1260	2

⁽¹⁾: bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen

* Für diese Patientengruppe stehen geeigneter Präparate zur Verfügung.

- frischem Herzinfarkt,
- akuten tachykarden Arrhythmien.
- Kindern unter 6 Monaten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Theophyllin retard-ratiopharm® 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 *Theophyllin retard-ratiopharm®* 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 auch 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.

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 retard-ratiopharm® wirkt synergistisch mit anderen xanthinhaltigen Medikamenten, β -Sympathikomimetika, 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, Sulfinpyrazon, 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), Chinolone (Gyrase-Hemmstoffe, s. u.), Isonikotinsäurehydrazid, Tiabendazol, Calcium-Antagonisten (z. B. Verapamil, Diltiazem), Propranolol, Propafenon, Mexiletin, Ticlopidin, Cimetidin, Allopurinol, α -Interferon, Rofecoxib, Pentoxifyllin, Fluvoxamin, Viloxazin, Disulfiram, Zileuton, Phenylpropranolamin, Influenza- und BCG-Vakzinen. Hierbei kann eine Dosisverminderung von Theophyllin angezeigt sein.

Einzelnen Berichten zufolge sind auch bei gleichzeitiger Behandlung mit Ranitidin, Aciclovir oder Zafirlukast 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-Dosis auf maximal 60 %, bei Anwendung von Enoxacin auf maximal 30 % und bei Anwendung von Grepafloxacin oder Clinafloxacin auf 50 % der empfohlenen Dosis zu reduzieren. Auch andere Chinolone (z. B. Pefloxacin, Pipemidsäure) können die Wirkung von Theophyllin-Arzneimitteln verstärken. Es wird daher dringend empfohlen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Chinolonen therapiebegleitend engmaschige Theophyllin-Konzentrationsbestimmungen 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 retard-ratiopharm*® 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 Fluorochinolonen oder Imipenem auftreten kann.

Die Anwendung von Halothan kann bei Patienten, die *Theophyllin retard-ratiopharm*® erhalten, zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.

Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen von Theophyllin sind Serumspiegelkontrollen bei längerfristiger Einnahme von *Theophyllin retard-ratiopharm*® mit anderen Medikamenten allgemein ratsam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zu einer Anwendung von Theophyllin während des ersten Schwangerschaftstrimenons liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte eine Anwendung von *Theophyllin retard-ratiopharm*® 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 sympathikomimetisch 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 Theophyllin-Wirkungen überwacht werden.

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 Theophyllin-Wirkungen hin überwacht werden. Sollten höhere therapeutische Dosen notwendig sein, muss abgestellt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit 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

Stoffwechsel, Elektrolyte

Veränderungen der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokalämie, Anstieg von Serumcalcium und -Kreatinin sowie Hyperglykämie und Hyperurikämie.

Immunsystem

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Theophyllin (u. a. Hautausschlag, Juckreiz, Urticaria, Bronchospasmen) einschließlich anaphylaktischer Reaktionen.

Nervensystem

Kopfschmerzen, Erregungszustände, Tremor, Unruhe, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, Schwindel.

Herz-Kreislauf-System

Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Blutdruckabfall.

Magen-Darm-Trakt

Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Stimulation der Magensäuresekretion.

Infolge der Tonusminderung im unteren Ösophagussphinkter kann ein bestehender gastroösophagealer Reflux in der Nacht verstärkt werden.

Urogenitaltrakt

Verstärkte Diurese.

Ausgeprägtere Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllin-Blutspiegel über 20 $\mu\text{g/ml}$) 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 der Intoxikation

Bei Theophyllin-Serumspiegeln zwischen 20 und 25 $\mu\text{g/ml}$ finden sich in der Regel die bekannten Theophyllin-Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) mit gesteigerter Intensität. Vor allem bei Theophyllin-Serumspiegeln von mehr als 25 $\mu\text{g/ml}$ können toxische Wirkungen wie Krampfanfälle, plötzlicher Blutdruckabfall, ventrikuläre Arrhythmien, Herz-Kreislaufversagen, Rhabdomyolyse und schwere Magen-Darmercheinungen (u. a. gastrointestinale Blutungen) auftreten.

Solche Reaktionen können auch ohne die Vorboten leichter Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere Kinder reagieren empfindlich auf Theophyllin-Überdosierungen. Bei einer Vergiftung mit retardierten Theophyllinpräparaten können die Symptome verzögert auftreten.

Bei erhöhter individueller Theophyllin-Empfindlichkeit sind schwerere Überdosierungsercheinungen auch schon unterhalb der genannten Serumkonzentrationen möglich.

Therapie bei Intoxikationen

Bei leichten Überdosierungsercheinungen:

Das entsprechende Präparat sollte abgesetzt und der Theophyllin-Serumspiegel 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 Krämpfe):
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 sollte deshalb Verapamil verabreicht werden.

Bei besonders schweren Intoxikationen, die auf die genannten Maßnahmen nicht ausreichend ansprechen, sowie bei sehr hohem Theophyllin-Serumspiegel 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 weitere Behandlung einer Vergiftung mit **Theophyllin retard-ratiopharm®** richtet sich nach dem Ausmaß, dem Verlauf sowie den vorliegenden Symptomen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 Salzsäuresekretion im Magen, verstärkte Freisetzung von Katecholaminen 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 Kalzium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 Plasmakonzentration im Steady state ($C_{max/ss}$) von **Theophyllin retard-ratiopharm® 375 mg** wurde im Nüchternzustand mit 10,0 µg/ml bestimmt.

Die maximale Plasmakonzentration nach Einmalgabe (C_{max}) von **Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg** wurde im Nüchternzustand mit 6,5 µg/ml und nach Nahrungsaufnahme mit 8,1 µg/ml bestimmt.

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

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. CYP1A2, 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 Coffein 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 sind (siehe Abschnitt 4.2):

- Lebensalter,
- Körpergewicht,
- Ernährung,
- Rauchgewohnheiten (bei Rauchern wird Theophyllin bedeutend schneller metabolisiert),
- Einnahme 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-Serumspiegels 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 sie kann bei Frühgeborenen und Patienten mit Lungen-erkrankungen, 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 Serumspiegel für eine Akkumulation beim gestillten Säugling ausreichen kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Akute Toxizität**

Siehe unter 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 vivo*- und bei *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 demethyliert 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 die gleiche Konzentration wie im maternalen Serum. Untersuchungen zeigen einen Milch/Plasma-Quotienten von 0,6–0,89, was je nach mütterlichem Plasma-spiegel 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

Theophyllin retard-ratiopharm® 125 mg
Ethylcellulose, Talkum, Gefälltes Siliciumdioxid, Gelatine, Titandioxid (E 171).

Drucktinte:
Schellack
Eisen(II,III)-oxid
Propylenglykol
Ammoniaklösung
Kaliumhydroxid

Theophyllin retard-ratiopharm® 250 mg
Ethylcellulose, Talkum, Gefälltes Siliciumdioxid, Gelatine, Indigocarmin (E 132).

Drucktinte:
Schellack
Eisen(II,III)-oxid
Propylenglykol
Ammoniaklösung
Kaliumhydroxid

Theophyllin retard-ratiopharm® 375 mg
Ethylcellulose, Talkum, Gefälltes Siliciumdioxid, Gelatine.

Drucktinte:
Schellack
Eisen(II,III)-oxid
Propylenglykol
Ammoniaklösung
Kaliumhydroxid

Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg
Ethylcellulose, Talkum, Gefälltes Siliciumdioxid, Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132).

Drucktinte:
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglykol
oder zusätzlich:
Ammoniumhydroxid
oder zusätzlich:
Kaliumhydroxid
Ammoniak

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Theophyllin retard-ratiopharm® 125 mg/375 mg/500 mg
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Theophyllin retard-ratiopharm® 250 mg
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Retardkapseln
Packung mit 50 Retardkapseln
Packung mit 100 Retardkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

45311.00.00
45311.01.00
45311.02.00
45311.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Juni 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg Retardkapseln

Im Jahr 2003 wurde eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung von *Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg Retardkapseln* (Testpräparat) dokumentiert, welche an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurde. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche *In-vitro*-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Die Studie erbrachte folgende Ergebnisse: Pharmakokinetische Parameter von Theophyllin nach Einmalgabe (postprandial) von 1 Retardkapsel *Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg Retardkapseln* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg Retardkapseln</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	8,26 ± 1,34	8,14 ± 1,68
t_{max} [h]	8,00 ± 1,47	7,50 ± 1,59
AUC [h × µg/ml]	139,20 ± 35,94	144,94 ± 36,67

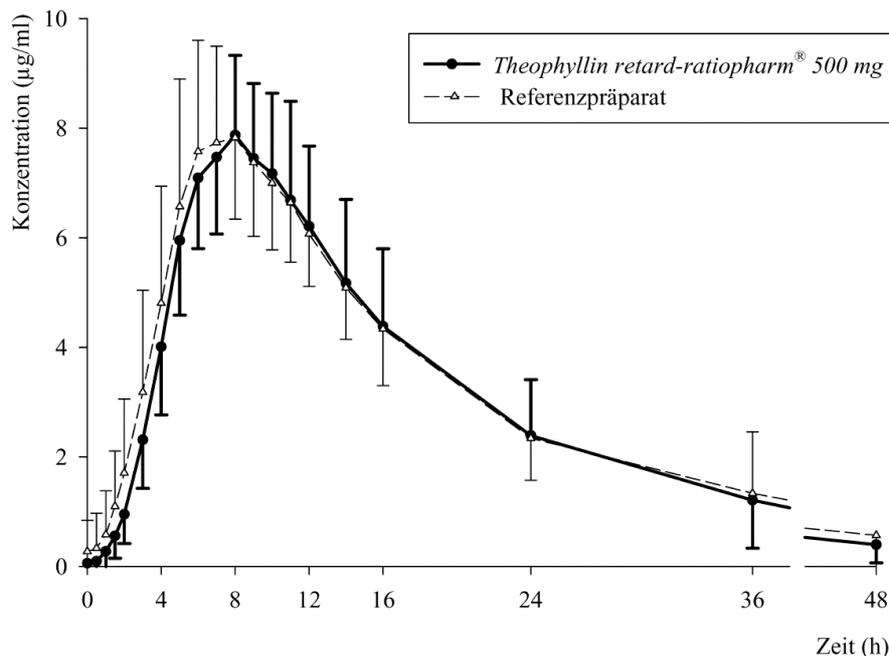
C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg Retardkapseln* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 96,04 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.



Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Theophyllin nach Einmalgabe (postprandial) von 1 Retardkapsel *Theophyllin retard-ratiopharm® 500 mg Retardkapseln* bzw. Referenzpräparat.