Theospirex retard 300 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 300 mg Theophyllin.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

150 mg-Filmtabletten:

Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe

300 mg-Filmtabletten:

Blaue, längliche Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Theospirex retard Filmtabletten werden angewendet bei Kindern ab 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur:
Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (z.B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem).
Arzneimittel mit verzögerter Theophyllinfreisetzung, wie Theospirex retard 150/300 mg-Filmtabletten sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder dem Auftreten der akuten Bronchospastik bestimmt.
Theophyllin sollte bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale nicht als Mittel der ersten Wahl herangezogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene

Aufgrund individueller und altersabhängiger Schwankungen des Theophyllin-Metabolismus ist stets eine individuelle Dosiseinstellung erforderlich, abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit.
Die Dosierung sollte anhand der Theophyllinserumkonzentration ermittelt werden (anzustrebender Bereich 8 - 12 µg/ml, 20 µg/ml sollen nicht überschritten werden). Kontrollen des Theophyllinserumspiegels sind insbesondere bei mangelhafter Wirksamkeit oder Auftreten unerwünschter Wirkungen angezeigt.
Ohne einer Bestimmung der Theophyllinserumkonzentration sollte eine tägliche Dosis von 600 mg (bei Kindern von 6-9 Jahren), 750 mg (bei Kindern von 9-12 Jahren), 900 mg (bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen) keinesfalls überschritten 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 Dosiskorrektur sollte möglichst anhand des Theophyllin-Spiegels im Serum (Therapeutisches Drug Monitoring: TDM) ermittelt werden.Im Allgemeinen kann mit der nachstehend aufgeführten Dosierung begonnen werden. Sie kann in jeweils zweitägigen Abständen durch stufenweise Steigerung optimiert werden. Bei Patienten, die bereits mit Theophyllin behandelt werden, kann mit der zu errechnenden Tagesdosis begonnen werden, die dann - falls erforderlich - zu variieren ist.
Die folgende Tabelle liefert eine Übersicht über empfohlene Richtwerte zur Anfangsdosis:

	Körpergewicht (kg)*	mg Theophyllin /kg KG / Tag	Tagesdosis an Theospirex 300 mg Filmtabletten, verteilt auf zwei Dosen einnehmen:	Tagesdosis an Theospirex 150 mg Filmtabletten, verteilt auf zwei Dosen einnehmen:
Kinder				
6-9	20-25	10-17		2
9-12	25-40	11-15		3
Jugendliche				
12-16	40-60	8-15	1,5-2	
Erwachsene und Jugendliche (ab 16)				
Nichtraucher	60-70	8-12	2	
Patienten mit erhöhter Theophyllin-Ausscheidung (siehe Details zu diesen Patienten	60-70	15	3	

unten)				
Patienten mit erniedrigter Theophyllin-Ausscheidung (siehe Details zu diesen Patienten unten)	60-70	2-5,5		1-2,5

*) Für die Ermittlung der Dosis ist das Normalgewicht als Körpergewicht einzusetzen, da Theophyllin nicht vom Fettgewebe aufgenommen wird.
Je nach Häufigkeit und Stärke der Beschwerden am Tag oder in der Nacht kann die morgendliche oder abendliche Dosis höher gewählt werden. Theospirex retard Filmtabletten sind zur individuellen Dosierung teilbar.

Erniedrigung der Dosierung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, eingeschränkter Leberfunktion (z.B. bei chronischem Alkoholkonsum), dekompensierter Herzinsuffizienz , obstruktiver Cardiomyopathie, akutem Lungenödem, Cor pulmonale, viralen Infekten und akut fieberhaften Erkrankungen bzw. bei gleichzeitiger Verabreichung bestimmter anderer Medikamente (siehe auch Abschnitt 4.5. Wechselwirkungen) ist die Theophyllin-Ausscheidung verzögert. Bei höhergradigen Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Kumulation von Theophyllin-Metaboliten kommen.
Solche Patienten benötigen daher geringere Dosen, Steigerungen müssen mit besonderer Vorsicht erfolgen. Theophyllin-Serumspiegelmessungen sind empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab dem 60. Lebensjahr) ist die Theophyllin-Ausscheidung ebenfalls verzögert. Die Anwendung von Theospirex retard Filmtabletten muss daher besonders überwacht werden.

Erhöhung der Dosierung

Raucher

Bei Rauchern ist die Eliminationsgeschwindigkeit von Theophyllin erhöht und somit die Erhaltungsdosis in der Regel etwas höher als bei Nichtrauchern. Bei Rauchern, die das Rauchen einstellen, sollte wegen des Anstiegs des Theophyllin-Spiegels vorsichtig dosiert werden.

Bestimmte Begleiterkrankungen

Auch bei Patienten mit schweren obstruktiven Atemwegserkrankungen und Patienten mit zystischer Fibrose kann die Theophyllin-Ausscheidung erhöht und somit eine Erhöhung der Erhaltungsdosis nötig sein.

Kinder und Jugendliche:

Dieses Arzneimittel ist für Kinder ab 6 Jahren vorgesehen.

Kinder unter 6 Jahren:

Theospirex retard soll bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung:

Mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten morgens und abends einnehmen. Die Filmtabletten können geteilt werden (Bruchrille), ohne dass dies die Retardierung beeinträchtigt.

Dauer der Anwendung:

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

4.3 Gegenanzeigen

Theospirex retard Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden bei:
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Theophyllin oder einen der sonstigen Bestandteile von Theospirex retard Filmtabletten (siehe auch Abschnitt 6.1.)
- akutem Herzinfarkt
- akuten tachykarden Arrhythmien
- Kindern unter 6 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Theospirex retard Filmtabletten sollten nur bei strengster Indikation und mit Vorsicht angewendet werden bei:
- schwerer Hypertonie
- instabiler Angina pectoris
- Neigung zu tachykarden Arrhythmien
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie
- Hyperthyreose
- –Epilepsie
- Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni
- schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- Porphyrie

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

Akute fiebrige Erkrankungen:

Fieber reduziert die Clearance von Theophyllin. Es könnte notwendig werden, die Dosierung zu reduzieren um eine Überdosierung zu vermeiden.
Die Anwendung von Theospirex retard Filmtabletten 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 ungenügender Wirkung der empfohlenen Dosis und bei Auftreten von Nebenwirkungen sollten Theophyllin-Plasmaspiegel kontrolliert werden.
Bei Langzeitanwendung wird die Kontrolle der Theophyllin-Serumspiegel in 6- bis 12-monatigen Intervallen empfohlen.
Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Theospirex retard Filmtabletten, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder akuter Bronchospasmen geeignet.
Hinweis: In den meisten Fällen wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankung mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z.B. langwirksamen β-Sympathomometika und Glukokortikoiden, durchzuführen.

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 wirkt synergistisch mit β-Sympathomimetika, Koffein und methylxanthinhaltigen Medikamenten bzw. Lebensmitteln (Kaffee, Schwarztee, große Mengen dunkler Schokolade).
Beschleunigter Theophyllin-Abbau und/oder verminderte Bioverfügbarkeit und verminderte Wirksamkeit finden sich:
– bei Rauchern
– bei gleichzeitiger Behandlung mit Barbituraten (besonders Pheno- oder Pentobarbital), Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Primidon, Isoprenalin, Moracizin, Sulfinpyrazon, Ritonavir, Johanniskraut (Hyperikum 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.
Alkoholkonsum kann die Theophyllinausscheidung ebenfalls erhöhen.
Verzögerter Abbau und/oder Erhöhung des Theophyllin-Blutspiegels mit einer erhöhten Überdosierungsgefahr und vermehrtem Nebenwirkungsrisiko können bei gleichzeitiger Behandlung mit folgenden Arzneimitteln auftreten:
orale 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, Phenylpropanolamin, 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 verstärkte Wirkungen von Theophyllin beobachtet worden. Bei gleichzeitiger Behandlung sollte die individuell erforderliche Theophyllin-Dosis daher sorgfältig ermittelt werden.
Bei gleichzeitiger 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 therapiebegleitende 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 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, Imipenem oder Ketamin auftreten kann.
Bei gleichzeitiger Behandlung mit dem Raucherentwöhnungsmittel Bupropion ist das Risiko von Krampfanfällen erhöht, dies beruht auf einem additiven Effekt der Arzneimittel auf die Krampfschwelle.
Die Anwendung von Halothan kann bei Patienten, die Theophyllin erhalten, zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.
Eine Hypokaliämie, die durch β-2-Agonisten, Steroide, Diuretika oder Hypoxie hervorgerufen wird, kann durch Theophyllin verstärkt werden. Daher wird bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle des Kalium-Blutspiegels empfohlen.
Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen von Theophyllin sind Serumspiegelkontrollen bei längerfristiger Einnahme von Theophyllin mit anderen Medikamenten allgemein ratsam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Zu einer Anwendung von Theophyllin während des ersten Schwangerschaftstrimenons liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte eine Anwendung von Theospirex retard Filmtabletten 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 kann 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 zu Wehenhemmung kommen. Pränatal exponierte Neugeborene müssen sorgfältig auf Theophyllin-Wirkungen 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 und 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 abgestillt werden.
Fertilität
Es sind keine klinischen Daten zur Fertilität verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Die Wirkung auf das Zentralnervensystem (z.B. Unruhe, Kopfschmerzen, Tachykardie, Tremor) kann die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen
Ausgeprägtere Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllin-Blutspiegel über 20 µg/ml) auftreten.
Zur Einteilung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien verwendet:
Sehr häufig: ≥1/10,
Häufig: ≥1/100, <1/10,
Gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100
Selten: ≥1/10.000, <1/1.000,
Sehr selten: <1/10.000,
Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
Erkrankungen des Immunsystems:
Selten: anaphylaktische oder anaphylaktoide Überempfindlichkeitsreaktionen (u.a. Hautausschlag, Juckreiz, Urticaria, Bronchospasmen) gegenüber Theophyllin
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen:
Gelegentlich: Veränderungen der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie, Anstieg von Serum-Calcium und -Kreatinin; Hyperurikämie, Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Erregungszustände
Gelegentlich: Krampfanfälle, Tremor
Herzerkrankungen:
Häufig: Palpitationen, Extrasystolen, ventrikuläre Arrhythmien
Gelegentlich: Tachykardie, Blutdruckabfall
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:
Häufig: Nausea, Erbrechen, Diarrhoe
Gelegentlich: Magenreizung. Infolge einer Tonusverminderung im unteren Ösophagussphinkter kann ein bestehender gastroösophagaler Reflux verstärkt werden
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Gelegentlich: verstärkte Diurese
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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei Theophyllin-Serumspiegeln über 20 µg/ml können toxische Wirkungen wie Erbrechen, Störungen des Säure-/Basenhaushalts, Rhabdomyolyse, Sinustachykardie, ventrikuläre Arrhythmien, Unruhe, schwere Magen-Darmerscheinungen (u.a. gastrointestinale Blutungen), Krampfanfälle sowie ein plötzlicher Blutdruckabfall bis Herz-Kreislaufversagen auftreten. Bei Theophyllin-Serumspiegeln von mehr als 30 µg/ml nehmen zentral ausgelöste Krämpfe an Häufigkeit zu. Solche Reaktionen können auch ohne die Vorboten leichterer Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere Kinder reagieren empfindlich auf Theophyllinüberdosierungen.

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

Therapie bei Überdosierung

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:

Die Resorption von Theophyllin wird durch wiederholte Gabe von Aktivkohle vermindert. Weiters können schnell wirksame osmotische Laxantien (z.B. Glaubersalz) verabreicht werden.

Bei zentralnervösen Reaktionen (z.B. Unruhe und Krämpfe):

Diazepam i.v.

Bei vitaler Bedrohung:

Überwachung der Vitalfunktionen, Intubation, Zufuhr von Sauerstoff, bei Bedarf i.v. Volumensubstitution mit Plasmaexpandern, Kontrolle und eventuelle Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

Bei sehr hohen Theophyllin-Plasmaspiegeln ist eine Hämoperfusion oder Hämodialyse in Betracht zu ziehen.

Bei bedrohlichen Herzrhythmusstörungen:

I.v. Gabe von Verapamil (Vorsicht: Propranolol kann bei Asthmatikern schwere Bronchospasmen auslösen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, Xanthine,

ATC-Code: R03DA04.

Das breite pharmakologische Wirkungsspektrum umfasst:

Wirkungen auf das respiratorische System:

- Relaxation der glatten Muskulatur von Bronchien und Bronchiolen
- Verstärkung der Kontraktilität des Zwerchfells
- Besserung der mukoziliäre Clearance
- Hemmung von Antigen-induziertem Bronchospasmus
- Hemmung der Freisetzung von Mediatoren (z.B. Histamin) aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen

Extrapulmonale Wirkungen:

- Positive Inotropie und Chronotropie auf den Herzmuskel
- Gefäßdilation
- Steigerung der Diurese
- Minderungdes Dyspnoeempfindens
- Stimulation der Skelettmuskulatur
- Stimulation der Sekretions- und Inkretionsorgane (z.B. vermehrte Salzsäure-Sekretion im Magen, verstärkte Freisetzung von Katecholaminen aus der Nebenniere)
- Immunmodulation und antiinflammatorische Wirkung

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: Antagonismus zu Adenosin-Rezeptoren (Prostaglandin-Antagonismus), Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, Induktion von Apoptose sowie Translokation von intrazellulärem Kalzium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Effektive Plasmakonzentrationen: 8 – 12 µg/ml (20 µg/ml sollen nicht überschritten werden).

Resorption:

Theophyllin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Theophyllin beträgt 40-60 %.

Das Verteilungsvolumen beträgt bei Kindern und Erwachsenen im Durchschnitt 0,45 l/kg. Aus der Blutbahn verteilt sich die Substanz in alle Kompartimente des Körpers mit Ausnahme des Fettgewebes. Blut-Hirn-

Schranke und Plazenta werden penetriert.
Biotransformation:
Der Metabolismus von Theophyllin erfolgt durch die Aktivität von P-450 Isoenzymen in mehreren parallelen Stoffwechselwegen. Diese sind bei Neugeborenen noch unterentwickelt, wodurch es zu einer Verlängerung der Halbwertszeit kommt.
Elimination:
Die Clearance ist 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.
Die Elimination von Theophyllin erfolgt in erster Linie durch metabolischen Abbau in der Leber vorwiegend zu Xanthinderivaten. Theophyllin wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit von Theophyllin zeigt große Unterschiede. Folgende Faktoren beeinflussen die Elimination:

– Alter: Die Plasmaelimination beträgt bei Erwachsenen im Mittel 7-9 Stunden, bei Rauchern 4-5 Stunden, bei Kindern ab ca. 6 Monaten 3-5 Stunden und kann bei Frühgeborenen mehr als 24 Stunden betragen.
– Krankheit (siehe auch Abschnitt 4.2.): Herzinsuffizienz, obstruktive Atemwegserkrankung, Cor pulmonale, Pneumonie, virale Infektion der oberen Atemwege, Leberzirrhose und Fieber reduzieren die Clearance von Theophyllin.
– Ernährung: Kohlehydratarme und proteinreiche Nahrung steigert die Theophyllin- Resorption und dessen Metabolismus.
– Rauchen, Marihuanakonsum: Der Theophyllinmetabolismus ist erhöht, die Elimination beschleunigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
In Studien zur chronischen Toxizität nach oraler Gabe beim Hund und bei der Ratte wurden keine organtoxischen Effekte beobachtet.
An trächtigen Ratten wurden keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen beobachtet. An trächtigen Mäusen induzierte Theophyllin Gaumenspalten und Fehlentwicklungen der Extremitäten. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.
Theophyllin ist nicht mutagen. Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
150 mg:
Ammoniummethacrylat-Copolymer,
Povidon,
Talkum,
Magnesiumstearat,
gereinigtes Wasser,
Hypromellose,
Macrogol,
Titanoxid (E-171),
Triacetin.
300 mg:
Ammoniummethacrylat-Copolymer,
Povidon,
Talkum,
Magnesiumstearat,
gereinigtes Wasser,
Hypromellose,
Macrogol,
Titanoxid (E-171),
Indigotin I (E-132).
6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.
6.3 Dauer der Haltbarkeit
150 mg: 3 Jahre.
300 mg: 3 Jahre.
6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25 °C lagern.
Die Tabletten im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Packungsgrößen: 20, 50 Filmtabletten in PVC-Blisterpackung mit versiegelter Aluminiumfolie.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Gebro Pharma GmbH,
6391 Fieberbrunn,
Österreich

8. Zulassungsnummer
17.818

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
30. März 1984 / 17. März 2011

10. Stand der Information
Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.