

1. BEZEICHUNG DES ARZNEIMITTELS

Uniphyllin® 300 mg
Uniphyllin® 400 mg
Uniphyllin® 600 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Theophyllin

- 1 Retardtablette Uniphyllin 300 mg enthält 300 mg Theophyllin wasserfrei.
1 Retardtablette Uniphyllin 400 mg enthält 400 mg Theophyllin wasserfrei.
1 Retardtablette Uniphyllin 600 mg enthält 600 mg Theophyllin wasserfrei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

Uniphyllin sind weiße bis gelb-weiße, oblonge Retardtabletten.

Uniphyllin 300 mg Retardtabletten haben eine Zierkerbe auf der einen Seite und die Prägung „U 300“ auf der anderen Seite.

Uniphyllin 400 mg Retardtabletten haben eine Zierkerbe auf der einen Seite und die Prägung „UNIPHYLLIN“ auf der anderen Seite.

Uniphyllin 600 mg Retardtabletten haben eine Zierkerbe auf beiden Seiten und die Prägung „UNI 600“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bronchospasmolytikum/Antiasthmikum

Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund einer 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. langwirksamen β -Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen.

Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Uniphyllin 300/400/600 mg, 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

Uniphyllin 300/400/600 mg 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 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 nichtrauchenden Erwachsenen eine höhere körperlgegewichtsbezogene Theophyllindosis, da die Eliminationsrate erhöht ist. Bei Rauchern, die das Rauchen einstellen, sollte wegen des Anstiegs des Theophyllinspiegels 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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) 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 Theophyllinausscheidung 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

Uniphyllin 300 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.

Uniphyllin 400 mg und 600 mg ist aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren.

Kinder ab 6 Monate benötigen im Vergleich zu nichtrauchenden Erwachsenen eine höhere körperlgegewichtsbezogene Theophyllin-

dosis, da bei dieser Patientengruppe die Eliminationsrate höher ist.

Ältere Patienten

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

Die Anwendung von Uniphyllin 300/400/600 mg bei alten, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensivmedizinisch therapierten Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe auch 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Empfohlenes Dosierungsschema

Soweit nicht anders verordnet, sind je nach Lebensalter folgende Erhaltungsdosierungen zu empfehlen:

	Körpergewicht in kg	tägliche Dosis Theophyllin in mg/kg Körpergewicht
Kinder 6–8	20–25	24
Kinder 8–12	25–40	20
Kinder 12–16	40–60	18
Erwachsene Nichtraucher	60–70	11–13
Raucher	60–70	18

Bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen.

Dosierungsanleitung

siehe Tabelle unten

Wird von einem nicht retardierten auf ein retardiertes Theophyllinpräparat 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 Theophyllinspiegels im Serum ermittelt werden.

Dosierungsanleitung

	Körpergewicht (kg)	tägliche Dosis Theophyllin in mg/kg Körpergewicht	Anzahl Uniphyllin 300 mg Retardtabletten/Tag	Anzahl Uniphyllin 400 mg Retardtabletten/Tag	Anzahl Uniphyllin 600 mg Retardtabletten/Tag
Kinder 6–8	20–25	24	1–2	–	–
Kinder 8–12	25–40	20	1–3	–	–
Kinder 12–16	40–60	18	2–3	–	–
Erwachsene Nichtraucher	60–70	11–13	2–3	1–2	1
Raucher	60–70	18	3–4	2–3	1–2

Art der Anwendung

Uniphyllin 300/400/600 mg soll nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Um die Retardwirkung zu erhalten, dürfen die Tabletten nicht zerkaut oder zerrieben werden. Die Einnahme von zerkauten oder zerriebenen Retardtabletten führt zu einer raschen Freisetzung von Theophyllin und einer potenziell toxischen Dosis.

Zur Teilbarkeit der Retardtabletten liegen keine klinischen Daten vor.

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

Eine einmal tägliche Gabe abends ist bei Patienten angezeigt, die vorwiegend unter nächtlichen und frühmorgendlichen Atemnotzuständen leiden. Bei Patienten, bei denen eine zweimal tägliche Gabe angezeigt ist, wird die Erhaltungsdosis auf eine morgendliche und eine abendliche Gabe verteilt.

Zur Dosiseinstellung sollte Uniphyllin 300 mg verwendet werden, da Uniphyllin 400 mg und Uniphyllin 600 mg wegen des hohen Wirkstoffgehaltes zur Einstellung nicht geeignet sind.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Theophyllin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Frischer Herzinfarkt
- Akute tachykarde Arrhythmien
- Kinder unter 6 Monaten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Uniphyllin 300/400/600 mg 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.

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.

Die Anwendung von Uniphyllin 300/400/600 mg bei alten, polymorbiden, schwer-

kranken und/oder intensivmedizinisch therapierten Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe auch 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

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

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 Theophyllinabbaus führen.

Uniphyllin 300/400/600 mg wirkt synergistisch mit anderen xanthinhaltigen Medikamenten, β -Sympathomimetika, Coffein und ähnlichen Stoffen.

Ein beschleunigter Theophyllinabbau und/oder eine verminderte Bioverfügbarkeit und verminderte Wirksamkeit können sich finden:

- bei Rauchern,
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Barbituraten (besonders Pheno- oder Pentobarbital), Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Primidon, Sulfapyrazon, Ritonavir, Johanniskraut (Hyperikum perforatum) und Aminoglutethimid.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem dieser Arzneimittel sollte der Theophyllinspiegel kontrolliert und gegebenenfalls eine Dosisanpassung durchgeführt werden. Dies gilt auch nach dem Absetzen eines dieser Medikamente.

Verzögerter Abbau und/oder Erhöhung des Theophyllinserumspiegels 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, 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 Überdosierungserscheinungen von Theophyllin beobachtet worden. Bei gleichzeitiger Behandlung sollte die individuell erforderliche Theophyllindosis daher sorgfältig ermittelt werden.

Bei paralleler Behandlung mit Ciprofloxacin ist die Theophyllindosis 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 theophyllinhaltigen Arzneimitteln verstärken. Es wird daher dringend empfohlen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Chinolonen therapiebegleitende engmaschige Theophyllinkonzentrationsbestimmungen 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 Uniphyllin 300/400/600 mg 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 Uniphyllin 300/400/600 mg erhalten, zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.

Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen von Theophyllin sind Serumspiegelkontrollen bei längerfristiger Einnahme von Uniphyllin 300/400/600 mg mit anderen Medikamenten allgemein ratsam.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zu einer Anwendung von Theophyllin während des ersten Schwangerschaftstrimesters liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte eine Anwendung von Uniphyllin 300/400/600 mg in dieser Zeit vermieden werden.

Während des zweiten und dritten Trimesters sollte Theophyllin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da es die Plazenta passiert und im Fetus 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.

Theophyllin geht in die Muttermilch über, es können therapeutische Serumkonzentrationen beim Kind erreicht werden. Aus diesem Grund ist die therapeutische Theophyllindosis 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

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 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 Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Kalzium und -Kreatinin sowie Hyperglykämie und Hyperurikämie

Immunsystem

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Theophyllin (u.a. Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, 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 Magensäure-Sekretion

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

Urogenitaltrakt

Verstärkte Diurese

Ausgeprägtere Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllinserumspiegel 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 der Intoxikation

Bei Theophyllinserumspiegeln zwischen 20 und 25 µg/ml finden sich in der Regel die bekannten Theophyllin Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) mit gesteigerter Intensität.

Vor allem bei Theophyllinserumspiegeln von mehr als 25 µg/ml können toxische Wirkungen wie Krampfanfälle, plötzlicher Blutdruckabfall, ventrikuläre Arrhythmien, Herz-

Kreislaufversagen, Rhabdomyolyse und schwere Magen-Darmerscheinungen (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 Theophyllinempfindlichkeit sind schwerere Überdosierungserscheinungen auch schon unterhalb der genannten Serumkonzentrationen möglich.

Therapie bei Intoxikationen

Bei leichten Überdosierungserscheinungen

Das entsprechende Präparat sollte abgesetzt und der Theophyllinserumspiegel 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 Herzrhythmustörungen:

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 Asthmapatienten sollte deshalb Verapamil verabreicht werden.

Bei besonders schweren Intoxikationen, die auf die genannten Maßnahmen nicht ausreichend ansprechen, sowie bei sehr hohem Theophyllinserumspiegel 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 Uniphyllin 300/400/600 mg 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 Salzsäure-Sekretion 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 sind: Adenosin-Rezeptor-Antagonismus, Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, Stimulation der Katecholaminfreisetzung, Induktion von Apoptose und Hemmung der intrazellulären Kalziumfreisetzung.

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 Konzentration im Steady-state ($C_{max/ss}$) von Uniphyllin 400 mg wurde bei zweimal täglicher Gabe im Nüchternzustand mit 11,57 µg/ml und nach Nahrungsaufnahme mit 11,73 µg/ml bestimmt. Für Uniphyllin 600 mg wurde bei einmal täglicher Gabe nach Nahrungsaufnahme $C_{max/ss}$ mit 9,92 µg/ml bestimmt.

Die bronchodilatatorische Wirkung von Theophyllin korreliert mit der Serumkonzentration. Wirksame Serumkonzentrationen: 8–12 Mikrogramm/ml (20 Mikrogramm/ml sollen nicht überschritten werden).

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 Theophyllinmetabolisierung schwankt beträchtlich interindividuell, so dass Clearance, Serumkonzentrationen und Eliminationshalbwertszeiten erheblich variieren.

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Theophyllinclearance sind (siehe auch Ziffer 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung):

- Lebensalter,
- Körpergewicht,
- Ernährung,
- Rauchgewohnheiten (bei Rauchern wird Theophyllin bedeutend schneller metabolisiert),
- Einnahme von bestimmten Medikamenten (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“),
- Erkrankungen und/oder Funktionsstörungen von Herz, Lunge, Leber,
- Virusinfektionen.

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

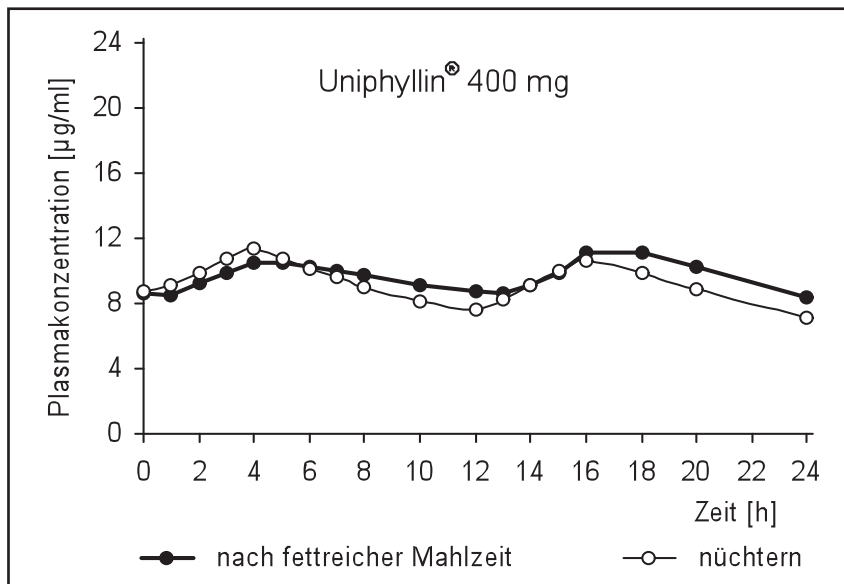
Die Eliminationsgeschwindigkeit ist zunächst konzentrationsabhängig. Bei Serumkonzentrationen im oberen therapeutischen Bereich tritt ein Sättigungseffekt der Clearance auf, so dass schon geringe Dosiserhöhungen einen überproportionalen Anstieg des Theophyllinserumspiegels verursachen.

Auch die Plasmahalbwertszeit 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 Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz oder Lebererkrankungen mehr als 24 Stunden betragen.

		UNIPHYLLIN® 400 mg, nüchtern	UNIPHYLLIN® 400 mg, nach Nahrungs- aufnahme	UNIPHYLLIN® 600 mg, nach Nahrungs- aufnahme
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC, µg/ml · h)	abends	113.35	114.68	-
		65.42–190.34	63.00–200.61	-
	morgens	107.58	118.17	-
		76.48–189.03	80.07–202.38	-
	gesamt	220.93	232.85	167.47
		141.90–379.37	143.07–402.99	124.24–267.32
Maximale Plasmakonzentration (C _{max/SS} , µg/ml)	abends	11.57	11.08	9.92
		7.06–19.14	6.22–18.74	7.84–13.90
	morgens	10.69	11.73	-
		7.79–17.79	8.41–18.50	-
	abends	7.28	7.57	3.81
		4.44–13.26	4.14–15.10	1.04–9.37
Minimale Plasmakonzentration (C _{min/SS} , µg/ml)	morgens	7.00	7.74	-
		4.44–13.26	5.23–14.28	-
Prozentuale Peak-trough-Fluktuation (PTF, %)	abends	46.05	37.51	92.05
		20.40–75.56	21.46–58.42	40.65–140.74
	morgens	43.02	42.03	-
		27.58–75.74	14.31–69.58	-
Mittlere Plasmakonzentration (C _{av} , µg/ml)	abends	9.45	9.56	6.98
		5.45–15.86	5.25–16.72	5.18–11.14
	morgens	8.96	9.85	-
		6.37–15.75	6.67–16.86	-

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



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.

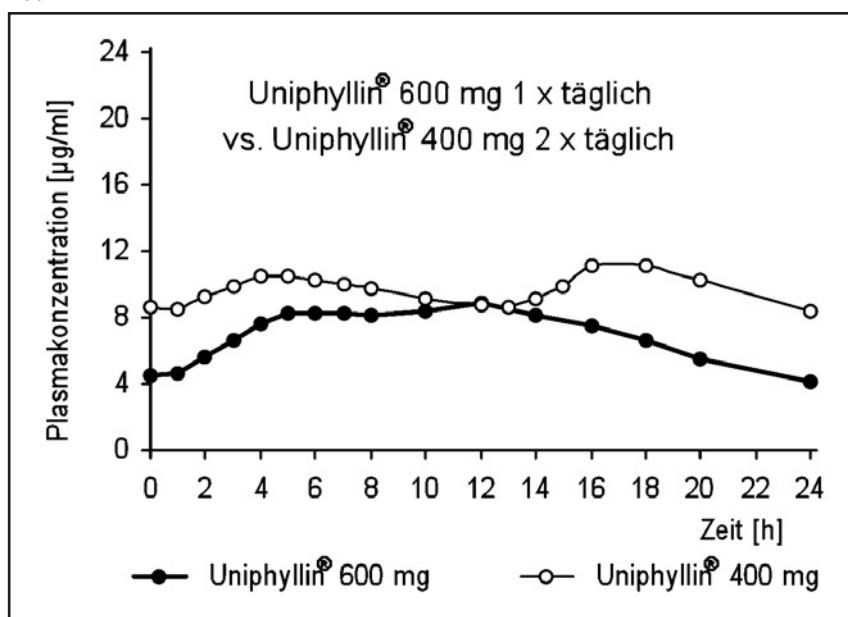
Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1996 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 Probanden mit Uniphyllin® 400 mg, 2 × täglich, nüchtern oder nach Nahrungsaufnahme, sowie Uniphyllin® 600 mg, 1 × täglich, nach Nahrungsaufnahme ergab:

Siehe Tabelle und Abbildung 1 oben, Abbildung 2 auf Seite 5.

Eine im Jahr 2002 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden mit Uniphyllin® 400 mg und Uniphyllin® 600 mg ergab im Vergleich zum Referenzpräparat: Siehe Tabelle und Abbildung 3 auf Seite 5.

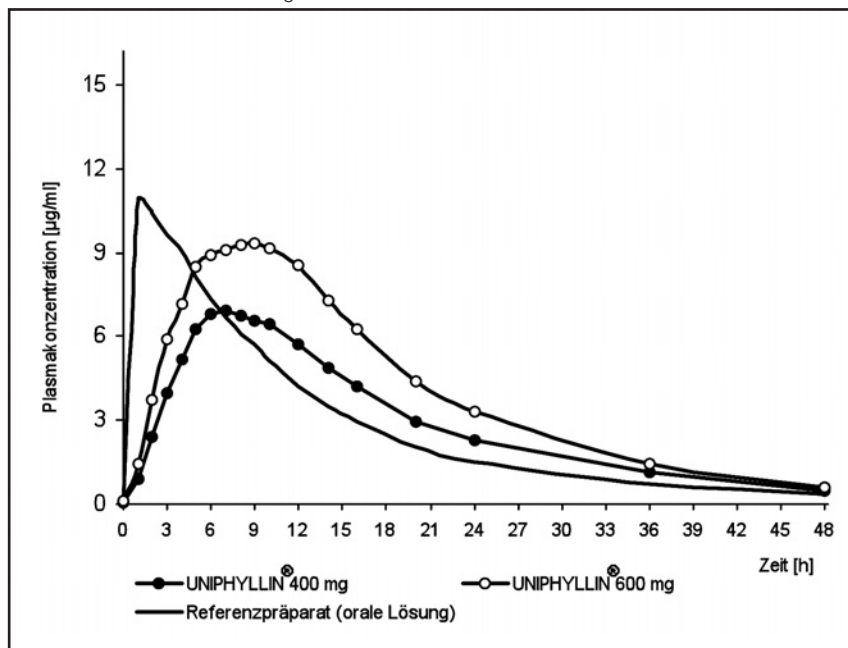
Abb. 2:



	UNIPHYLLIN 400 mg	UNIPHYLLIN 600 mg	Referenz- präparat
Fläche unter der Konzentrations-Zeit- Kurve (AUC, µg/ml · h)	142,8 79,9–232,4	201,3 130,0–292,9	142,6 72,1–216,5
Maximale Plasmakonzentration (C _{max} , µg/ml)	7,58 4,82–14,62	10,26 6,33–14,74	11,13 8,02–16,64
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max} , h)	7,29 4,0–10,0	8,65 5,0–16,0	1,25 1,0–2,0

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite

Abb. 3: Mittlere Serumspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat (orale Lösung) in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

S. unter Ziffer 4.9 Überdosierung

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 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

Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Talkum, Macrogol 6000, Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.), Hyetellose, Povidon (K 25), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Uniphyllin 300 mg – PVC/PVDC Blisterpackungen mit Aluminium-Rückfolie.

Uniphyllin 400 mg, Uniphyllin 600 mg – PVC Blisterpackungen mit Aluminium-Rückfolie.

50 Retardtabletten
100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

Uniphyllin® 300/400/600 mg

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg
Telefon: (0 64 31) 701-0
Telefax: (0 64 31) 7 42-72

8. ZULASSUNGSNUMMER

Uniphyllin 300 mg – 25497.00.00
Uniphyllin 400 mg – 2738.00.00
Uniphyllin 600 mg – 2738.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung
Uniphyllin 300 mg 07/06/1991
Uniphyllin 400 mg 01/11/1982
Uniphyllin 600 mg 27/08/1985

Datum der Verlängerung der Zulassung
Uniphyllin 300 mg 23/02/2005
Uniphyllin 400 mg 29/04/2009
Uniphyllin 600 mg 24/01/2001

10. STAND DER INFORMATION

11/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Angaben:

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

- Gebührenfreie Info-Line: (0800) 8 55 11 11
- E-Mail: medinfo@mundipharma.de
- Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt