



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Euphylong® 125 mg, Hartkapsel, retardiert
Euphylong® 200 mg, Hartkapsel, retardiert
Euphylong® 250 mg, Hartkapsel, retardiert
Euphylong® 300 mg, Hartkapsel, retardiert
Euphylong® 375 mg, Hartkapsel, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Theophyllin.

1 Hartkapsel 125 mg, enthält 125 mg Theophyllin.
 1 Hartkapsel 200 mg, enthält 200 mg Theophyllin.
 1 Hartkapsel 250 mg, enthält 250 mg Theophyllin.
 1 Hartkapsel 300 mg, enthält 300 mg Theophyllin.
 1 Hartkapsel 375 mg, enthält 375 mg Theophyllin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bronchospasmolytikum/Antiasthmikum

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

Zusätzlich für Euphylong 250 mg und Euphylong 375 mg:

Zentrale Atemregulationsstörungen (z. B. Schlafapnoe)

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

Hinweis:

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

Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung wie Euphylong 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 mg sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Euphylong 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 mg ist individuell nach Wirkung zu dosieren. Die Dosierung sollte anhand der Theophyllin-Plasmakonzentration ermittelt werden (anzustrebender Bereich: 5–20 μ g/ml). Kontrollen des Theophyllin-Serumspiegels sind insbesondere auch bei reduzierter

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. Dies ist insbesondere bei adipösen Patienten zu beachten.

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 körperfunktionsbezogene 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 Abschnitt 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 Theophyllin-Metaboliten kommen.

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

Kinder und Jugendliche

Euphylong 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 mg darf bei Kindern unter 6 **Monaten** nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Euphylong 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 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.

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist Euphylong 300 mg bei Kindern unter 12 **Jahren** und Euphylong 375 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 16 **Jahren** nicht geeignet.

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab dem 60. Lebensjahr) ist die Theophyllin-Ausscheidung verlangsamt.

Die Anwendung von Euphylong 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 mg 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

Je nach Lebensalter sind folgende Erhaltungsdosen zu empfehlen:

Alter in Jahren	Körpergewicht in kg ¹	tägliche Dosis Theophyllin in mg je kg Körpergewicht
Kinder		
6–8	20–25	24
8–12	25–40	20
Jugendliche		
12–16	40–60	18
Erwachsene		
Nichtraucher	50–70	11–13
Raucher	50–70	18

¹ Bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen.

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

Die Wirkstärke richtet sich nach Alter, Gewicht und Clearance-Rate der Patienten.

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 Theophyllin-Präparat 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, 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

Euphylong 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 mg soll unzerkaut nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Patienten, die beim Schlucken der Hartkapsel Schwierigkeiten haben, können die Hartkapseln öffnen und den Inhalt unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

Zu Beginn der Behandlung sollte die Einnahme möglichst am Abend kurz vor dem Schlafengehen erfolgen und langsam über 2–3 Tage gesteigert werden.

Anschließend wird die Tagesdosis aufgeteilt auf morgens zum Frühstück und abends vor dem Schlafengehen eingenommen.

Patienten mit zentralen Atemregulationsstörungen (bei Einnahme von Euphylong 250 mg und 375 mg):

Patienten mit zentralen Atemregulationsstörungen wie z.B. Schlafapnoe können die Tagesdosis (maximal 2 Hartkapseln) auch abends als Einmalgabe einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Euphylong 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 mg darf nicht angewendet werden:

- Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei frischem Herzinfarkt.
- Bei akuten tachykarden Arrhythmien.
- Von Kindern unter 6 Monaten (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Theophyllin darf 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.

Theophyllin darf auch nur mit Vorsicht (Dosisanpassung siehe Abschnitt 4.2) angewendet werden bei:

- Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.

Die Anwendung von Theophyllin bei älteren Menschen, 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 fieberige Erkrankungen:

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

Hinweis

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Euphylong 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 mg nicht einnehmen.

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:

- Anderen xanthinhaltigen Arzneimitteln.
- β -Sympathomimetika.
- Coffein und ähnlichen Stoffen.

Ein beschleunigter Theophyllin-Abbau und/oder eine verminderte Bioverfügbarkeit sowie eine verminderte Wirksamkeit können bei gleichzeitiger Einnahme von folgenden Arzneimitteln auftreten:

- Barbituraten wie z.B. Phenobarbital, Pentobarbital und Primidon.
- Carbamazepin.
- Phenytoin und Phosphenytoin.
- Rifampicin und Rifapentin.
- Sulfipyrazon.
- Ritonavir.
- Aminoglutethimid.
- Hypericin-haltigen Arzneimitteln [Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)].

Beschleunigter Abbau und/oder verminderte Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit von Theophyllin kann auch bei Rauchern auftreten.

Eine Erhöhung der Theophyllin-Dosis ist eventuell erforderlich.

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.

Ein verzögerter Abbau und/oder eine Erhöhung des Theophyllin-Blutspiegels mit einer erhöhten Überdosierungsgefahr und vermehrtem Nebenwirkungsrisiko können bei gleichzeitiger Behandlung mit folgenden Arzneimitteln auftreten:

- Oralen Kontrazeptiva.
- Makrolid-Antibiotika (besonders Erythromycin und Troleandomycin; Clarithromycin, Josamycin, Spiramycin).
- Chinolonen und Fluorochinolonen (Gyrase-Hemmstoffe, besonders Ciprofloxacin, Enoxacin, Pefloxacin, siehe unten*).
- Imipenem (besonders Nebenwirkungen des Zentralen Nervensystems wie Krämpfe sind zu erwarten: Senkung der Krampfschwelle des Gehirns).
- Isonicotinsäurehydrazid.
- Thiabendazol.
- Calcium-Antagonisten (z.B. Verapamil, Diltiazem).
- Propranolol.
- Mexiletin.
- Propafenon.
- Ticlopidin.
- Cimetidin, Ranitidin.
- Allopurinol, Febuxostat.
- Fluvoxamin.
- α -Interferon, Peginterferon α .
- Rofecoxib.
- Pentoxifyllin.
- Viloxazin.
- Disulfiram.

- Phenylpropanolamin.
- Zafirlukast.
- Influenza- und BCG-Vakzine.
- Etintidin.
- Idrocilamid.
- Zileuton.
- Aciclovir.

In diesen Fällen kann eine Dosisverminderung von Theophyllin angezeigt sein.

* 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 therapiebegleitende engmaschige Theophyllin-Konzentrationsbestimmungen durchzuführen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Isoniazid kann der Theophyllin-Spiegel steigen oder auch abfallen. Theophyllin-Spiegelkontrollen sind angezeigt.

Die Wirkung folgender Arzneimittel kann durch die gleichzeitige Gabe von Theophyllin abgeschwächt werden:

- Lithiumcarbonat.
- β -Rezeptorenblocker.
- Adenosin.
- Benzodiazepin.

Die Wirkung und das Nebenwirkungsrisiko kann bei der gleichzeitigen Einnahme folgender Arzneimittel mit Theophyllin erhöht werden:

- Diuretika (z.B. Furosemid, die senkende Wirkung von Theophyllin und Furosemid auf Kaliumspiegel wird gegenseitig verstärkt).
- Halothan (kann bei Patienten, die Theophyllin erhalten, zu schweren Herzrhythmusstörungen führen).

Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen von Theophyllin sind Serumspiegelkontrollen bei längerfristiger Einnahme von Euphylong 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 mg mit anderen Arzneimitteln 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 Theophyllin 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 einer 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 hin 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 Theophyllin-Wirkungen hin überwacht werden. Sollten höhere therapeutische Dosen notwendig sein, muss abgestillt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)
Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/100)
Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten: (< 1/10.000)
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Ausgeprägtere Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllin-Blutspiegel über 20 µg/ml) auftreten (siehe Abschnitt 4.9).

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

53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei Theophyllin-Plasmaspiegeln bis zu 20 µg/ml treten in der Regel die bekannten Theophyllin-Nebenwirkungen (u. a. Magen-Darm-Beschwerden, zentralnervöse Erregbarkeit, Herzrhythmusstörungen) (siehe Abschnitt 4.8) mit gesteigerter Intensität auf.

Vor allem bei Theophyllin-Plasmapiegeln 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 Theophyllin-Überdosierungen. Bei einer Vergiftung mit retardierten Theophyllin-Präparaten können die Symptome verzögert auftreten.

Bei erhöhter individueller Theophyllin-Empfindlichkeit sind schwerere Überdosierungs-

erscheinungen auch schon unterhalb der genannten Serumkonzentrationen möglich.

Todesfälle in Zusammenhang mit schweren Theophyllin-Intoxikationen wurden berichtet.

Therapie bei Intoxikationen

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

Therapie aller Theophyllinintoxikationen

Bis zu 2 Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Zur weiteren Giftdtenuierung sollte wiederholt Aktivkohle, ggf. in Kombination mit einem schnell wirkenden 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 (siehe unten).

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

β-Blocker wie Propranolol können 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

Systemorganklasse	Sehr häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Theophyllin (u. a. Hautausschlag, Juckreiz, Urticaria, Bronchospasmen) einschließlich anaphylaktischer Reaktionen.	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Veränderungen der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Calcium, Hyperglykämie, Hyperurikämie.		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Agitation, Tremor, Unruhe, Schlaflosigkeit, Schwindel.		Krampfanfälle.
Herzerkrankungen	Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Hypotonie.		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.		Stimulation der Magensäuresekretion.*)
Nieren und Harnwege	Verstärkte Diurese, Anstieg von Serum-Kreatinin.		

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

Theophyllin-Plasmaspiegel kann durch Hämodialyse 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 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.

Wirkmechanismus

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 am oberen Ende des therapeutisch genutzten Bereichs 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

Resorption

Theophyllin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert.

In einer im Jahre 2000 durchgeführten Crossover-Studie an $n = 18$ Probanden konnte gezeigt werden, dass keine Abhängigkeit der Bioverfügbarkeit von der Nahrungsaufnahme bestand. Die Konzentrations-Zeit-Profile mit und ohne Nahrung waren bioäquivalent.

Verteilung

Die bronchodilatatorische Wirkung von Theophyllin korreliert mit der Plasmakonzentration, ein optimaler therapeutischer Effekt bei niedrigem Nebenwirkungsrisiko wird mit Plasmaspiegeln von 5–20 µg/ml erzielt.

Die Plasmaproteinbindung von Theophyllin beträgt im therapeutischen Konzentrationsbereich ca. 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.

Wirksame Serumkonzentrationen: 5–12 Mikrogramm/ml (20 Mikrogramm/ml sollen nicht überschritten werden).

Metabolismus

Die Hauptmetabolite 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.

Elimination

Theophyllin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

Beim Erwachsenen werden ca. 7–13 % der Substanz unverändert im Harn ausgeschieden. Beim Neugeborenen werden hingegen ca. 50 % unverändert und erhebliche Teile in Form von Coffein eliminiert.

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 am oberen Ende des therapeutischen Bereichs tritt ein Sättigungseffekt der Clearance auf, so dass schon geringe Dosiserhöhungen einen überproportionalen Anstieg des Theophyllin-Serumspiegels verursachen.

Pharmakokinetische Eigenschaften in besonderen Patientengruppen

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 einer 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. Es kann also je nach kindlicher Clearance-Rate und mütterlichem Serumspiegel zu einer Akkumulation beim gestillten Säugling kommen.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1985 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
Max. Plasmakonzentration (C_{max}) (µg/ml)	13,4 ± 2,8	17,8 ± 4,3
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) (h)	7,9 ± 3,1	7,1 ± 2,9
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) (µg × h/ml)	234,5 ± 59,4	258,3 ± 92,7

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite (Standardabweichung)

Siehe Abbildung 1 und Abbildung 2 auf Seite 5.

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 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.

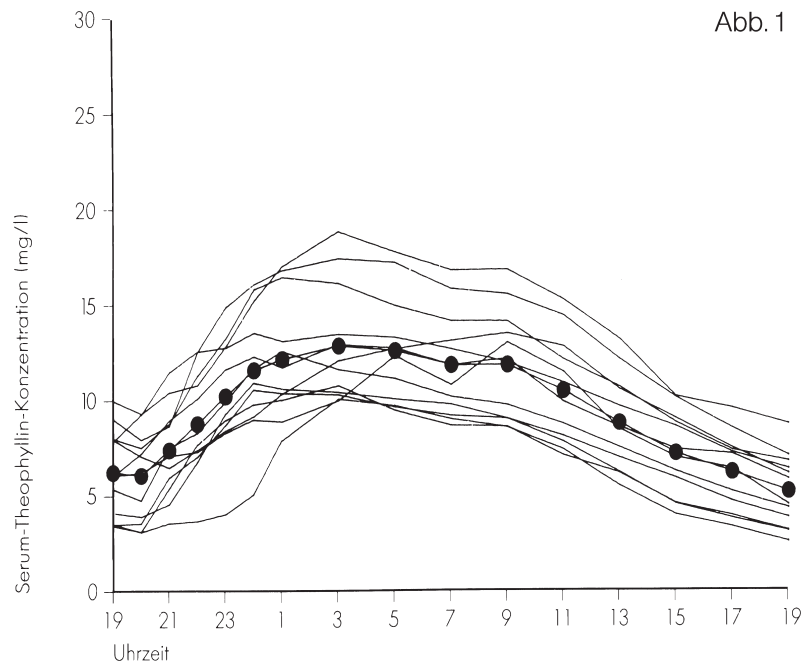
Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Theophyllin wurden bisher nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

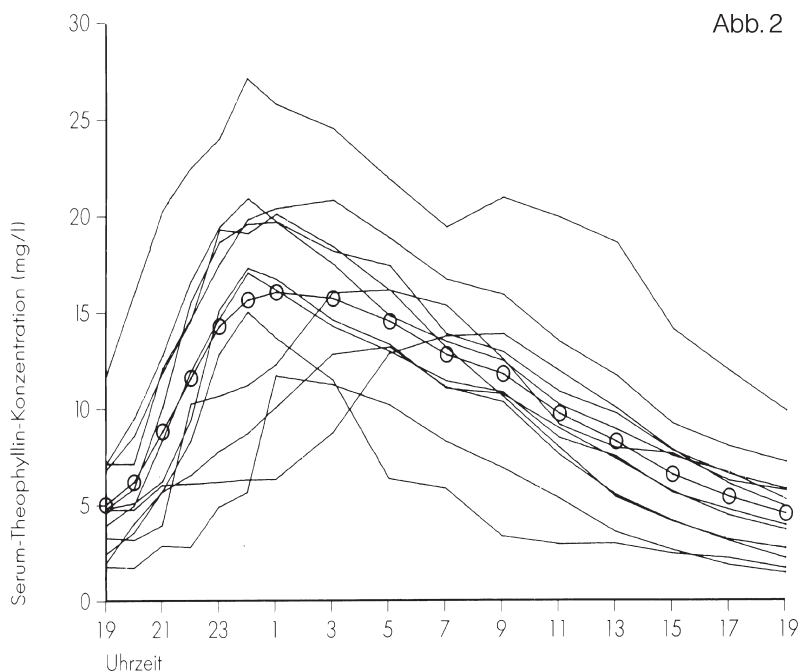
Theophyllin erreicht im Nabelschnurblut ungefähr die gleiche Konzentration wie im maternalen Serum. Untersuchungen zeigen einen Milch/Plasma-Quotienten von



Mittlere Serumspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Mittlere (●, ○) und individuelle Serumkonzentration nach Euphylong (Abb.1) und einem Referenzpräparat (Abb.2) bei wiederholter Gabe von täglich 800 mg Theophyllin ohne Anpassung an die individuelle Clearance bei gesunden Probanden.



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 Hinweise, dass Theophyllin möglicherweise bei Individuen mit erhöhter Suszeptibilität kardiovaskuläre Missbildungen erzeugt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Talkum, Methylcellulose (E 461), mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Celluloseacetat, Triethylcitrat, Lactose-Monohydrat, Gelatine, gereinigtes Wasser, Titan(IV)-oxid (E 171), Schellack, schwarzes Eisenoxid (E 172), Propylenglycol, konzentrierte Ammoniaklösung.

Zusätzlich Euphylong 125 mg/250 mg/375 mg: Indigocarmin (E 132).

Hinweis für Diabetiker:

1 Euphylong 125 mg Hartkapsel, retardiert enthält 8,4 mg Lactose-Monohydrat (Δ 0,0007 BE).

1 Euphylong 200 mg Hartkapsel, retardiert enthält 13,5 mg Lactose-Monohydrat (Δ 0,001 BE).

1 Euphylong 250 mg Hartkapsel, retardiert enthält 16,8 mg Lactose-Monohydrat (Δ 0,001 BE).

1 Euphylong 300 mg Hartkapsel, retardiert enthält 20,2 mg Lactose-Monohydrat (Δ 0,001 BE).

1 Euphylong 375 mg Hartkapsel, retardiert enthält 25,2 mg Lactose-Monohydrat (Δ 0,002 BE).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tiefziehfolie: Hart-PVC-Folie 250 μ m, 40 g/m², PVDC beschichtet, farblos.
 Deckfolie: Hart-Aluminiumfolie 20 μ m, heißsiegelfähig gegen PVC, PVDC.
 Packungen mit 100 Hartkapseln, retardiert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda GmbH
 Byk-Gulden-Straße 2
 78467 Konstanz
 Tel.: 0800 8253325
 Fax: 0800 8253329
 E-Mail: medinfo@takeda.de

Mitvertreiber:
 AstraZeneca GmbH
 22876 Wedel
 Telefon: 04103 7080
 Produktanfragen: 0800 2288660
 Telefax: 04103 7083293
 E-mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Euphylong 125 mg: 24676.02.00
 Euphylong 200 mg: 3003022.01.00
 Euphylong 250 mg: 9689.00.00
 Euphylong 300 mg: 3003022.00.00
 Euphylong 375 mg: 9689.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Euphylong 125 mg: 20.11.1996/24.11.2004
 Euphylong 200 mg: 03.09.2004/03.09.2004

Euphylong 250 mg: 02.08.1988/24.11.2004
Euphylong 300 mg: 03.09.2004/ 03.09.2004
Euphylong 375 mg: 02.08.1988/24.11.2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Art.-Nr. 1107100900

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt