Bronchoretard® 100 junior

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bronchoretard 100 junior
100 mg Hartkapsel, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel, retardiert enthält 100 mg Theophyllin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Hartgelatinekapsel, schwarz bedruckt mit „Th 100“ (Kapseloberteil blau/opak, Kapselunterteil weiß/opak), gefüllt mit weißen Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Bronchospasmolytikum/Antiasthmatikum.

Bronchoretard 100 junior wird angewendet bei Kindern und Erwachsenen zur 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. langwirksamen β-Sympathomimetika und Glukocortikoiden, durchzuführen.

Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Bronchoretard 100 junior, 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Bronchoretard 100 junior ist individuell nach Wirkung zu dosieren. Die Dosierung sollte anhand der Theophyllin-Serumkonzentration ermittelt werden (wirksame Serumkonzentrationen: 5 – 12 Mikrogramm/ml; 20 Mikrogramm/ml sollen nicht überschritten werden). Kontrollen des Theophyllin-Serumspiegels sind insbesondere auch bei nicht ausreichender Wirksamkeit oder dem Auftreten unerwünschter Wirkungen angezeigt.

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

Für die Ermittlung der Dosis ist 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 körpergewichtsbezogene 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 Abschnitt 4.5) ist die Theophyllinausscheidung sehr häufig verlangsamt. Weiterhin ist über eine reduzierte Theophyllinausscheidung nach Influenza- und BCG-Impfung berichtet worden, so dass bei gleichzeitiger Behandlung ebenfalls eine Dosisminderung erforderlich sein kann.

◆ Patienten mit Leber und/oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Theophyllin-Ausscheidung sehr häufig verlangsamt.
Bei höhergradigen Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Anhäufung (Kumulation) von Theophyllinmetaboliten kommen.
Solche Patienten benötigen daher geringere Dosen und Steigerungen müssen mit besonderer Vorsicht erfolgen.

◆ Kinder und Jugendliche

Bronchoretard 100 junior darf bei Kindern unter 6 Monaten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
Kinder ab 6 Monate benötigen im Vergleich zu nichtrauchenden Erwachsenen eine höhere körpergewichtsbezogene Theophyllin-Dosis, da bei dieser Patientengruppe die Eliminationsrate höher ist. Im Gegensatz hierzu ist bei Säuglingen unter 6 Monaten die Theophyllinausscheidung verlangsamt.
Bronchoretard 100 junior sollte bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden. Es stehen andere Arzneimittel in anderen Darreichungsformen zur Verfügung, die bei Kindern unter 1 Jahr besser geeignet sind.

◆ Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 60. Lebensjahr) ist die Theophyllinausscheidung verlangsamt.
Die Anwendung von Bronchoretard 100 junior 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:

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

Je nach Lebensalter sind folgende Erhaltungsdosierungen zu empfehlen:

Siehe Tabelle unten

Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 5 – 20 kg sowie Patienten mit individuell sehr niedrigem Theophyllinbedarf erhalten an den ersten 3 Behandlungstagen alle 12 Stunden morgens und abends eine Kapsel. Am 3. Tag ist die Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Dosierung beurteilbar. Bei ausreichender Wirksamkeit und guter Verträglichkeit kann als Erhaltungsdosis weiterhin alle 12 Stunden eine Kapsel Bronchoretard 100 junior appliziert werden.
Bei Auftreten von Überdosierungserscheinungen ist eine Dosisreduzierung angezeigt.
Bei unzureichender Wirksamkeit und guter Verträglichkeit kann eine Erhöhung der Tagesdosis angezeigt sein.

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

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

Hinweis:
Bei Patienten mit vorwiegend nächtlichen Atembeschwerden kann sich eine Einzelgabe vor dem Schlafengehen mit einer geeigneten Dosisstärke als sinnvoll erweisen.

Art und Dauer der Anwendung

Bronchoretard 100 junior soll nach den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

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

Der Inhalt der Bronchoretard 100 junior-Kapseln kann auch mit einem Speisebrei vermischt verabreicht werden, doch ist darauf zu achten, dass die Arzneikügelchen unzerkaut verschluckt werden und die Mischung unmittelbar nach Zubereitung der entsprechenden Dosis eingenommen wird.

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

Alter in Jahren	Körpergewicht/ kg[1]	mg Theophyllin/ kg KG/d	mg Theophyllin/d
Kinder 1 – 5	5 – 20	24	120 – 480

[1] Bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen.

Hinweis:
Nach der Einnahme von Bronchoretard 100 junior können die leeren Arzneistoffträger (Kügelchen) aus den Kapseln mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Sie können dann gelegentlich als weiße Körnchen wahrgenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bronchoretard 100 junior darf nicht angewendet werden bei
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Theophyllin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- frischem Herzinfarkt,
- akuten tachykarden Arrhythmien,
- Kindern unter 6 Monaten (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bronchoretard 100 junior sollte nur bei strengster Indikation und mit Vorsicht angewendet werden bei:
- instabiler Angina pectoris,
- Neigung zu tachykarden Arrhythmien,
- schwerem Bluthochdruck,
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie,
- Hyperthyreose,
- epileptischem Anfallsleiden,
- Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwür,
- Porphyrie,
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.

Die Anwendung von Bronchoretard 100 junior 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 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.

Kinder und Jugendliche
Mit *Bronchoretard 100 junior* (= 100 mg Theophyllin) sollten nicht behandelt werden:
Kinder unter 1 Jahr.

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.

Bronchoretard 100 junior wirkt synergistisch mit anderen xanthinhaltigen Medikamenten, β-Sympathomimetika, Coffein und ähnlichen Stoffen.

Ein beschleunigter Theophyllin-Abbau und/oder eine verminderte Bioverfügbarkeit sowie eine verminderte Wirksamkeit finden sich
- bei Rauchern,
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Barbituraten (besonders Pheno- oder Pentobarbital), Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Primidon, Sulfinpyrazon, Ritonavir, Johanniskraut (Hypericum perforatum) und Aminoglutethimid.

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

Verzögerter Abbau und/oder Erhöhung des Theophyllin-Plasmaspiegels mit einer erhöhten Überdosierungsgefahr und vermehrtem Nebenwirkungsrisiko können bei gleichzeitiger Medikation 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, 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 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 Clinfloxacin 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 Bronchoretard 100 junior 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 Bronchoretard 100 junior erhalten, zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.

Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen von Theophyllin sind Serumspiegelkontrollen bei längerfristiger Einnahme von Bronchoretard 100 junior 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 Bronchoretard 100 junior in dieser Zeit vermieden werden.

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Stoffwechsel, Elektrolyte

Veränderungen der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Calcium 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 Tonusverminderung 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 Mikrogramm/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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei Theophyllin-Serumspiegeln zwischen 20 und 25 Mikrogramm/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 Mikrogramm/ml können toxische Wirkungen wie Krampfanfälle, plötzlicher Blutdruckabfall, ventrikuläre Arrhythmien, Herz-Kreislauf-Versagen, Rhabdomyolyse und schwere Magen-Darm-Erscheinungen (u. a. gastrointestinale Blutungen) auftreten.

Solche Reaktionen können auch ohne die Vorboten leichterer Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere Kinder reagieren empfindlich auf Theophyllinüberdosierungen. Bei einer Vergiftung mit retardierten Theophyllinpräparaten können die Symptome verzögert auftreten.

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

Therapie von Intoxikationen

Bei leichten Überdosierungserscheinungen:
Bronchoretard 100 junior 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 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,
- Hämoperfusion (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 Hämoperfusion 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 Bronchoretard 100 junior 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

Pharmakodynamische Wirkungen

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).

Wirkmechanismus

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

Resorption

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 nach Einmalgabe von Bronchoretard 350 wurde im Nüchternzustand mit 3,84 Mikrogramm/ml und nach Nahrungsaufnahme mit 4,04 Mikrogramm/ml bestimmt.

Verteilung

Die bronchodilatatorische Wirkung von Theophyllin korreliert mit der Serumkonzentration. Wirksame Serumkonzentrationen: 5 – 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.

Biotransformation

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.

Elimination

Hauptsächlich wird Theophyllin über die Nieren ausgeschieden.

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

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Theophyllin-Clearance sind (siehe auch 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.

Pharmakokinetische Eigenschaften bei 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 Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz oder Lebererkrankungen mehr als 24 Stunden betragen.

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

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

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahre 1989 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung nach Mehrfachdosierung von 1 × täglich 750 mg Theophyllin an 18 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Siehe Tabelle und Abbildung unten

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.

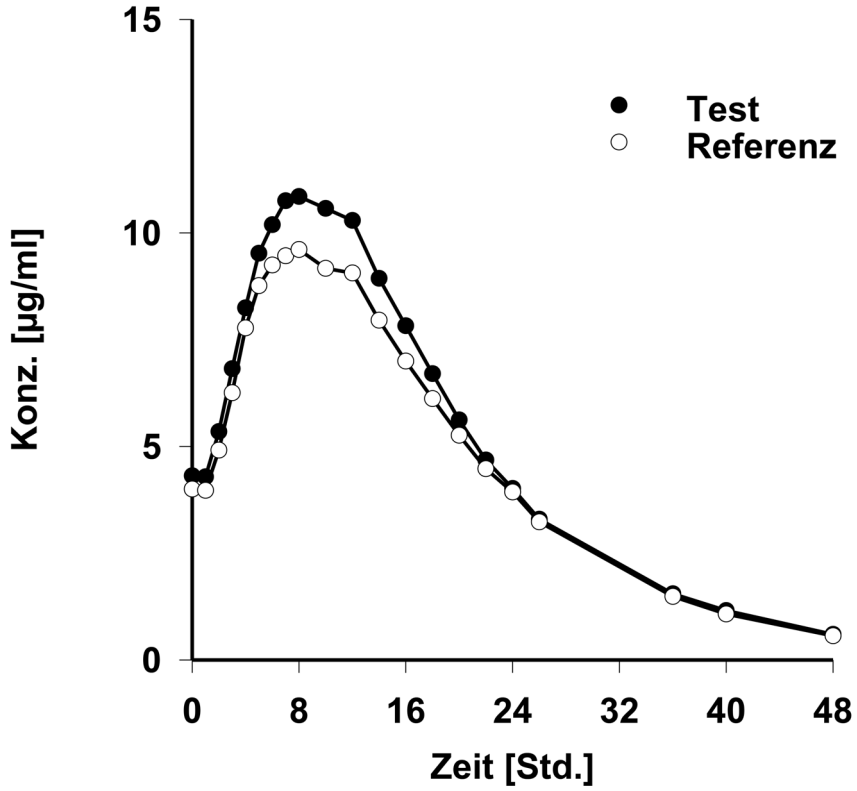
Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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.

	Testpräparat Bronchoretard	Referenzpräparat
maximale Serumkonzentration ($C_{max/ss}$) (µg/ml)	11,3 ± 2,2	10,1 ± 2,1
minimale Serumkonzentration ($C_{min/ss}$) (µg/ml)	3,8 ± 0,8	3,6 ± 0,8
prozentuale Peak-trough-Fluktuation (PTF) (%)	97,2 ± 11,8	91,1 ± 14,7
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) (h*µg/ml)	186,9 ± 36,8	169,0 ± 32,5

* Angaben der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Std. Abw.)

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



Quelle: G. Pabst, W. Weber, M. F. Barkworth, R. Theodor, K. D. Rehm: Pharmakokinetik von zwei Theophyllin-Präparaten für einmal tägliche Dosierung; Pharm. Ztg. Wiss., 5; 1989

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

Gelatine, Talkum, Titandioxid (E171), Povidon (K 25), Indigocarmin (E132), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A und Typ B) (Ph.Eur.), Triethylcitrat, hochdisperses Siliciumdioxid.

Drucktinte:
Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung:

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blisterstreifen (PVC/Aluminium-Blister).

20 Hartkapseln, retardiert
50 Hartkapseln, retardiert
100 Hartkapseln, retardiert
500 Hartkapseln, retardiert (10 × 50 und 25 × 20 Stück) Klinikpackung

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

Glenwood GmbH
Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr. 17
81925München
Deutschland
Tel.: 0 89 189 353-63
E-Mail: info@glenwood.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

5809.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 04.06.1985
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 10.07.2001

10. STAND DER INFORMATION

10/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt