

afpred® forte-THEO 200 mg, Injektionslösung

1. Bezeichnung des Arzneimittels

afpred® forte-THEO 200 mg
Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Theophyllin

Eine Ampulle mit 5 ml Lösung enthält 200 mg Theophyllin. 1 ml enthält 40 mg Theophyllin.

Sonstige Bestandteile:

Enthält Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1. Anwendungsgebiete

Bronchospasmolytikum/
Antiasthmikum

Zur Akutbehandlung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven (einengenden) Atemwegserkrankungen (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem).

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

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

afpred® forte-THEO 200 mg ist individuell nach Wirkung zu dosieren. Die Dosierung sollte möglichst anhand der Theophyllin-Serumkonzentration ermittelt werden (anzustrebender Bereich: 8 - 20 µg / ml). Kontrollen des Theophyllin-Serumspiegels sind insbesondere bei mangelhafter Wirksamkeit oder dem Auftreten unerwünschter Wirkungen angezeigt.

Zur Bestimmung der Initialdosis ist eine eventuelle Vormedikation mit Theophyllin oder seinen Verbindungen hinsichtlich einer Dosisverminderung zu berücksichtigen. Um das Risiko unerwünschter Wirkungen bei der intravenösen Gabe von afpred® forte-THEO 200 mg zu vermindern, sollte eine Dosis von 0,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute, entsprechend 0,00625 ml afpred® forte-THEO 200 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute, nicht überschritten werden.

Für die Ermittlung der Dosis ist das Normalgewicht als Körpergewicht einzusetzen, da Theophyllin nicht vom Fettgewebe aufgenommen wird.

Raucher benötigen im Vergleich zu nicht rauchenden Erwachsenen eine höhere körperlgegewichtsbezogene Theophyllin-Dosis infolge einer erhöhten Eliminationsrate. Bei Rauchern, die das Rauchen einstellen, sollte wegen des Anstiegs des Theophyllin-Spiegels vorsichtig dosiert werden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerem Sauerstoffmangel, Lungenentzündung, Virusinfektion (insbesondere Influenza), sowie bei der Behandlung mit bestimmten anderen Medikamenten (siehe unter 4.5. "Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten") 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 Anhäufung (Kumulation) von Theophyllin-Metaboliten kommen.

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

Kinder

afpred® forte-THEO 200 mg 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 körperlgegewichtsbezogene Theophyllin-Dosis, da bei dieser Patientengruppe die Eliminationsrate höher ist. Im Gegensatz hierzu ist bei Säuglingen unter 6 Monaten die Theophyllinausscheidung verlangsamt.

Ältere Patienten

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

Die Anwendung von afpred® forte-THEO 200 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 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

Empfohlenes Dosierungsschema:

In Abhängigkeit von Lebensalter und Begleiterkrankungen ist folgendes Dosierungsschema für die intravenöse Gabe von afpred® forte-THEO 200 mg zu empfehlen:

KG₁: Bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen.

Initialdosis

- ohne Vorbehandlung mit Theophyllin:
Dosis/kg KG₁ i.v.: 4 – 5 mg (= 0,1 ml - 0,125 ml afpred® forte-THEO/kg KG) innerhalb von 20 – 30 Minuten
- wenn eine Vorbehandlung mit Theophyllin bekannt bzw. nicht sicher auszuschließen ist: Dosis/kg KG₁ i.v.: 2 – 2,5 mg (= 0,05 ml - 0,063 ml afpred® forte-THEO/kg KG) innerhalb von 20 – 30 Minuten

Erhaltungsdosis

Kinder 6 Monate bis 9 Jahre

- stündliche Dosis in mg/kg KG Theophyllin i.v.:
1. – 12. Std.: 1,0
ab 13. Std.: 0,8
- tägliche Erhaltungsdosis in mg/kg KG₁ Theophyllin i.v.: 19 (= 0,475 ml afpred® forte-THEO/kg KG₁)

Kinder 9 – 16 Jahre

- stündliche Dosis in mg/kg KG Theophyllin i.v.:
1. – 12. Std.: 0,8
ab 13. Std.: 0,65
- tägliche Erhaltungsdosis in mg/kg KG₁ Theophyllin i.v.: 15 (= 0,375 ml afpred® forte-THEO/kg KG₁)

Erwachsene

Raucher

- stündliche Dosis in mg/kg KG Theophyllin i.v.:
1. – 12. Std.: 0,8
ab 13. Std.: 0,65
- tägliche Erhaltungsdosis in mg/kg KG₁ Theophyllin i.v.: 15 (= 0,375 ml afpred® forte-THEO/kg KG₁)

Nichtraucher

- stündliche Dosis in mg/kg KG Theophyllin i.v.:
1. – 12. Std.: 0,55
ab 13. Std.: 0,4

- tägliche Erhaltungsdosis in mg/kg KG₁
Theophyllin i.v.: 9,5 (= 0,238 ml
afpred® forte-THEO/kg KG₁)

Alter über 60 Jahre o./u. Cor pulmonale

- stündliche Dosis in mg/kg KG
Theophyllin i.v.:
1.– 12. Std.: 0,5
ab 13. Std.: 0,25
- tägliche Erhaltungsdosis in mg/kg KG₁
Theophyllin i.v.: 5,5 (= 0,138 ml
afpred® forte-THEO/kg KG₁)

bei obstruktiver CMP o. schwerer Leberfunktionsstörung

- stündliche Dosis in mg/kg KG
Theophyllin i.v.:
1.– 12. Std.: 0,4
ab 13. Std.: 0,1 – 0,15
- tägliche Erhaltungsdosis in mg/kg KG₁
Theophyllin i.v.: 2,0 – 4,0 (= 0,05 –
0,1 ml afpred® forte-THEO /kg KG₁)

Art und Dauer der Anwendung

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.

Der Inhalt der Injektionslösung ist zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste der Injektionslösung sind zu vernichten
Zur i.v. Injektion

Langsam über mindestens 10 Minuten in eine ausreichend große Vene injizieren. Diese Anwendung ist Notfällen vorbehalten und muss unbedingt langsam (s.o.) erfolgen, da sonst schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können. Todesfälle nach zu rascher Injektion sind beschrieben.

Zur i.v. Kurzinfusion:

Innerhalb von 20 – 30 Minuten in 50 – 100 ml kompatibler Infusionslösung i.v. infundieren. afpred® forte-THEO 200 mg ist mit 5 %iger und 10 %iger Glucoselösung, isotonischer Natriumchloridlösung, Ringerlösung und Glucose 5 %/NaCl 0,9 %- Lösung kompatibel (siehe auch Abschnitte 6.2. und 6.6.).

Zur i.v. Dauertropfinfusion:

In 250 ml kompatibler Infusionslösung applizieren.
Bei der Therapie von Säuglingen und Kleinkindern ist eine Begrenzung der zu infundierenden Flüssigkeitsmenge zu beachten.

Der Patient sollte nach erfolgter Infusion kurze Zeit ruhen und überwacht werden. Bei bekannter oder zu vermutender vorheriger Gabe von Methylxanthin-haltigen Arzneimitteln muss die Infusion besonders überwacht und bei Anzeichen von Unverträglichkeit abgebrochen werden (siehe auch Abschnitte 6.2. und 6.6.).

Orale Anwendung

Im Notfall und auf unmittelbare Anweisung des Arztes kann der Patient den Inhalt von 1 – 2 Ampullen afpred® forte-THEO 200 mg (Dosierung wie bei i.v. Applikation) verdünnt in Flüssigkeit einnehmen. Ein Mindestabstand von 8 Stunden zwischen zwei Einzeldosen ist einzuhalten.

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

4.3. Gegenanzeigen

afpred® forte-THEO 200 mg darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Theophyllin oder einem weiteren Bestandteil von afpred® forte-THEO 200 mg
- Kindern unter 6 Monaten (siehe auch Abschnitt 4.2)
- frischem Herzinfarkt
- akuten tachykarden Arrhythmien

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

afpred® forte-THEO 200 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 fieberige Erkrankungen:

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

Die Anwendung von afpred® forte-THEO 200 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 4.2 "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.

Eine Ampulle afpred® forte-THEO 200 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle à 5 ml.

Eine Anwendung von afpred® forte-THEO 200 mg während des ersten Schwangerschaftstrimenons sollte vermieden werden.

Während des zweiten und dritten Trimenons sollte Theophyllin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Theophyllin wird in der Leber unter anderem über das Enzym CYP1A2 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses Enzym beeinflussen, kann zu Änderungen des Theophyllin-Abbaus führen.

afpred® forte-THEO 200 mg wirkt synergistisch mit anderen Xanthin-haltigen Medikamenten, β -Sympathomimetika, Coffein und ähnlichen Stoffen.

Ein beschleunigter Theophyllin-Abbau und/oder eine verminderte Bioverfügbarkeit sowie eine verminderte Wirksamkeit können:

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

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: orale Kontrazeptiva, Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Spiramycin), Chinolone (Gyrase-Hemmstoffe, s. u.), Isonicotinsäurehydrazid, Tiabendazol, Calcium-Antagonisten (z. B. Verapamil, Diltiazem), Propranolol, Propafenon, Mexiletin, Ticlopidin, Cimetidin, Allopurinol, α -Interferon, Rofecoxib, Pentoxifyllin, Fluvoxamin, Viloxazin, Disulfiram, Zileu-

ton, Phenylpropanolamin, Influenza- und BCG-Vakzine. Hierbei kann eine Dosisverminderung von Theophyllin angezeigt sein.

Einzeln 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 Clinafloxacin auf 50 % der empfohlenen Dosis zu reduzieren. Auch andere Chinolone (z. B. Pefloxacin, Pipemidsäure) können die Wirkung von Theophyllin-Arzneimitteln verstärken. Es wird daher dringend empfohlen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Chinolonen therapiebegleitend engmaschige Theophyllin-Konzentrationsbestimmungen durchzuführen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Isoniazid kann der Theophyllinspiegel steigen oder auch abfallen. Theophyllinspiegelkontrollen sind angezeigt.

Die Wirkung von Lithiumcarbonat, β -Rezeptorenblockern, Adenosin und Benzodiazepinen kann durch gleichzeitige Gabe von afpred® forte-THEO 200 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 afpred® forte-THEO 200 mg erhalten, zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.

Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen von Theophyllin sind Serumspiegelkontrollen bei längerfristiger Anwendung von afpred® forte-THEO 200 mg mit anderen Medikamenten allgemein ratsam.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zu einer Anwendung von Theophyllin während des ersten Schwangerschaftstrimenons liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor. Daher sollte eine Anwendung von afpred® forte-THEO 200 mg 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 Plasma-proteinbindung sowie die Clearance von Theophyllin abnehmen, so dass eine Dosisreduktion 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.

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.

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

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

4.8. Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Veränderung der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Calcium sowie Hyperglykämie und Hyperurikämie

Erkrankungen des Immunsystems

- Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Theophyllin

Erkrankungen des Nervensystems

- Kopfschmerzen, Tremor, Krampfanfälle

Psychiatrische Erkrankungen

- Erregungszustände, Unruhe, Schlaflosigkeit

Herzerkrankungen

- Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

- Blutdruckabfall

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

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

Erkrankungen der Niere und der Harnwege

- Verstärkte Diurese
- Anstieg von Serum-Kreatinin

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

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 µg/ml finden sich in der Regel die bekannten Theophyllinnebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) mit gesteigerter Intensität. Vor allem bei Theophyllin-Blutspiegeln über 25 µg/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 Vorboten leichter Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere Kinder reagieren empfindlich auf Theophyllinüberdosierungen.

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

Therapie bei Intoxikationen

Bei leichten Überdosierungserscheinungen:

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

Therapie aller Theophyllinintoxikationen:

Zur Gifftentfernung sollte, auch bei Intoxikation mit intravenös verabreichtem Theophyllin, 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 Herzrhythmusstörungen:

- i.v. Gabe von Propranolol bei Nicht-Asthmatikern (1 mg bei Erwachsenen, 0,02 mg/kg KG bei Kindern). Diese Dosis kann alle 5 – 10 Minuten bis zur Rhythmus-Normalisierung oder bis zur Höchstdosis von 0,1 mg/kg wiederholt werden.

Vorsicht: Propranolol kann bei Asthmatikern schwere Bronchospasmen auslösen. Bei Asthma-Patienten sollte deshalb Verapamil verabreicht werden.

Bei besonders schweren Intoxikationen, die auf die genannten Maßnahmen nicht ausreichend ansprechen sowie bei sehr hohem Theophyllin-Serumspiegel kann durch Hämo-perfusion oder Hämodialyse eine schnelle und vollständige Entgiftung erreicht werden. Im Allgemeinen kann hiervon jedoch abgesehen werden, da Theophyllin ausreichend rasch metabolisiert wird.

Die weitere Behandlung einer Vergiftung mit afpred® forte-THEO 200 mg richtet sich nach dem Ausmaß, Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

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 und Gastro-Intestinaltrakt)
- 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 offensichtlich 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

Die bronchodilatatorische Wirkung von Theophyllin korreliert mit der Serumkonzentration. Wirksame

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

Die Wirkung tritt innerhalb von Minuten ein, sobald ein Theophyllin-Serumspiegel von ca. 5 µg/ml erreicht ist.

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.

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

Die Hauptmetaboliten sind 1,3-Dimethyl-Harnsäure (ca. 40 %), 3-Methyl-Xanthin (ca. 36 %) und 1-Methyl-Harnsäure (ca. 17 %). Davon ist noch das 3-Methyl-Xanthin pharmakologisch aktiv, jedoch schwächer als Theophyllin.

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

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Theophyllin-Clearance sind (siehe 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 Ziffer 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Mitteln")
- Erkrankungen und/oder Funktionsstörungen von Herz, Lunge, Leber
- Virusinfektionen

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

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist zunächst konzentrationsabhängig. Bei Serumkonzentrationen im oberen therapeutischen Bereich tritt ein Sättigungseffekt der Clearance auf, so dass schon geringe Dosiserhöhungen einen überproportionalen Anstieg des Theophyllin-Serumspiegels verursachen. Auch die Plasma-Halbwertszeit von Theophyllin zeigt große Unterschiede. Sie beträgt bei nichtrauchenden, ansonsten gesunden, 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.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe unter Ziffer 4.9 Intoxikationen.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Hunden und Ratten erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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 Potenzial 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

Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2. Inkompatibilitäten

Um mögliche Inkompatibilitäten zu vermeiden, sollten Theophyllin-Infusionen vorzugsweise mit isotonischer Natriumchloridlösung (physiologische Kochsalzlösung) 5 %iger Glucoselösung, 10 %iger Glucoselösung oder Ringer-Lösung ohne Zusatz weiterer Substanzen vorgenommen werden (siehe auch Abschnitt 6.6.).

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von afpred® forte-THEO 200 mg beträgt 48 Monate. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Dauer der Haltbarkeit von afpred® forte-THEO 200 mg nach Öffnen des Behältnisses bzw. der Zubereitung nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität von afpred® forte-THEO 200 mg und dessen Zubereitung nach Verdünnung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte afpred® forte-THEO 200 mg und dessen Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn afpred® forte-THEO 200 mg nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Klarglasampullen der Glasart I

Packungsgrößen

Originalpackungen mit 5, 6, 10 bzw. 12 Ampullen

Musterpackungen mit 3 Ampullen

Anstaltspackungen mit 10 x 6 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung wird mit einer Injektions-spritze das notwendige Volumen afpred® forte-THEO 200 mg Lösung einer Ampulle entnommen und umgehend der entsprechenden Infusionsflüssigkeit hinzugefügt. Als Infusionsflüssigkeit empfiehlt sich 5 %ige bzw. 10 %ige Glucoselösung, isotonische Kochsalzlösung oder Ringerlösung.

Das Volumen der Infusionsflüssigkeit richtet sich nach der beabsichtigten Infusionsdauer.

7. Inhaber der Zulassung

Glenwood GmbH Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastraße 17
81925 München
Tel. 089 189 353 63
E-Mail: info@glenwood.de

8. Zulassungsnummer

6069569.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

31.05.1999/ 23.08.2004

10. Stand der Information

April 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig