

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Theospirex-Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle (10 ml) enthält 200 mg Theophyllin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 27,3 mg Natrium/Ampulle (10 ml)
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose Injektionslösung
pH-Wert: $9,0 \pm 0,5$

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bronchospasmolytikum/Antiasthmikum

Theospirex-Ampullen werden angewendet zur Akutbehandlung von Atemnotzuständen aufgrund einer Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Asthma bronchiale und anderen obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Theospirex-Ampullen werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Monaten.

Theophyllin sollte bei der Behandlung von Kindern mit Asthma nicht als Mittel der ersten Wahl herangezogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden. Der Inhalt der Ampulle ist zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste der Injektionslösung sind zu vernichten.

Intravenöse Anwendung

- ***für die Initialdosis***
- als langsame Injektion, über mindestens 10 Minuten in eine ausreichend große Vene verabreichen. Eine Dosis von 25 mg Theophyllin pro Minute, oder 1,25 ml pro Minute sollte nicht überschritten werden. Diese Anwendung ist Notfällen vorbehalten und muss unbedingt langsam (s.o.) erfolgen, da sonst schwerwiegende Nebenwirkung auftreten können. Todesfälle nach zu rascher Injektion sind beschrieben.
- als Kurzinfusion (ca. 20 - 30 min/Ampulle in 50 – 100 ml einer Trägerlösung).
- ***für die Erhaltungsdosis***
- als Dauertropf (kontinuierlich in 250 ml Infusionslösung, Perfusor).

In akuten Ausnahmesituationen kann die Injektionslösung oral verabreicht werden.

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 einer Unverträglichkeit abgebrochen werden.

Aufgrund der individuellen und altersabhängigen Schwankungen des Theophyllin-Metabolismus ist eine individuelle Doseinstellung erforderlich, abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit. Dies gilt vor allem für Kinder und Jugendliche.

Wenn möglich, sollten Theophyllin-Serumspiegelmessungen durchgeführt werden (anzustrebender Bereich 8 - 12 (20) µg/ml). Dies ist insbesondere auch bei mangelhafter Wirksamkeit oder Auftreten unerwünschter Wirkungen angezeigt.

Bei Patienten, die bereits mit Theophyllin (auch oral, insbesondere Präparate mit verzögerter Freisetzung) vorbehandelt wurden oder wenn dies vermutet wird, ist eine reduzierte Initialdosis nötig (siehe Dosierungsschema, „Erniedrigung der Dosis“).

Ferner sind Dosisanpassungen nötig aufgrund von cardio-pulmonalen Erkrankungen, bestimmten Wechselwirkungen (inkl. Impfungen) bzw. dem Rauchverhalten.

Die Dosierung gliedert sich in eine Initial- und eine Erhaltungsdosis.

Die Initialdosis wird im Akutfall langsam i.v. gegeben bzw. infundiert (siehe „Art der Anwendung“ am Beginn dieses Abschnittes 4.2).

Anschließend wird die Erhaltungsdosis, bevorzugt als Dauertropf, infundiert.

Die nachstehenden Dosierungsangaben in mg beziehen sich stets auf wasserfreies Theophyllin.

Bei adipösen Patienten ist als Körpergewicht das Normalgewicht einzusetzen, da Theophyllin nicht vom Fettgewebe aufgenommen wird.

Initialdosis	mg Theophyllin/kg Körpergewicht innerhalb von 20-30min*	ml Injektionslösung/kg Körpergewicht innerhalb von 20- 30min*
Ohne Theophyllinvorbehandlung: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Monaten	4–5	0,2–0,25
Mit Theophyllinvorbehandlung Bei Patienten, denen in den vorausgegangenen 12-24 Stunden bereits Theophyllin oder ein Theophyllin-Derivat verabreicht wurde, ist in Abhängigkeit vom Umfang der vorausgegangenen Theophyllin-Medikation die intravenös zu verabreichende Initialdosis zu reduzieren. Falls Theophyllin-Blutspiegelwerte des Patienten bekannt sind, ist die Dosis entsprechend anzupassen (grobe Annahme: Die Gabe von 0,5 mg Theophyllin pro kg Körpergewicht erhöht den Theophyllin-Blutspiegel um ca. 1 µg/ml).	2–2,5	0,1–0,125

*Als Kurzinfusion; nur in Ausnahmefällen als langsame Injektion; siehe am Anfang des Abschnittes 4.2

Erhaltungsdosis	Stündliche Dosis 1. –12. Stunden nach Gabe der Initialdosis		Stündliche Dosis ab der 13. Stunde		Erhaltungsdosis pro 24 Stunden ab der 13. Stunde
	mg Theophyllin/ kg KG/h	ml /kg KG/h	mg Theophyllin/ kg KG/h	ml /kg KG/h	
Erwachsener Nichtraucher:	0,55	0,0275	0,4	0,02	9,6 (0,48)
Erwachsene Raucher:	0,8	0,04	0,64	0,032	15,36 (0,77)
Kinder von 6 Monate bis -9 Jahre:	1,0	0,05	0,8	0,04	19,2 (0,96)
Kinder ab 9 Jahren und Jugendliche:	0,8	0,04	0,64	0,032	15,36 (0,77)
Patienten mit - dekompensierter Herzinsuffizienz - eingeschränkter Leberfunktion (z.B. chronischer Alkoholkonsum) - akutem Lungenödem - Cor pulmonale - viralen Infekten und akut fieberhaften Erkrankungen - und häufig auch bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Verabreichung bestimmter anderer Medikamente (siehe 4.5 Wechselwirkungen)	0,5	0,025	0,25	0,0125	6 (0,3)
Patienten mit - schwerer Leberfunktionsstörung - obstruktiver Cardiomyopathie	0,4	0,02	0,09 - 0,16	0,0045 - 0,008	2,16 (0,108) - 3,84 (0,192)

Art der Anwendung:

Zur intravenösen Anwendung.

Zum Einnehmen

Im Notfall und auf unmittelbare Anweisung des Arztes kann der Patient den Inhalt von 1 bis 2 Ampullen (Dosierung wie zur i.v. Applikation) mit Flüssigkeit verdünnt trinken. Ein Mindestabstand von 8 Stunden zwischen 2 Einzeldosen ist einzuhalten.

Erniedrigung der Erhaltungsdosis

Bei den in der Tabelle angegebenen Patienten mit Begleiterkrankungen bzw. bestimmten Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen") ist aufgrund der verzögerten Theophyllin-Elimination eine niedrigere Dosierung zu wählen, um unerwünscht hohe Plasmakonzentrationen zu vermeiden. Theophyllin-Serumspiegelmessungen sind empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab dem 60. Lebensjahr) ist die Theophyllin-Ausscheidung verlangsamt. Die Anwendung von Theospirex-Ampullen muss daher bei alten, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensivtherapierten Patienten besonders überwacht werden.

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.

Erhöhung der Dosierung

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

Auch bei Patienten mit schweren obstruktiven Atemwegserkrankungen und Patienten mit zystischer Fibrose kann aus dem gleichen Grund eine Erhöhung der Erhaltungsdosis nötig sein. Die **Dauer der Behandlung** richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung und wird vom behandelnden Arzt bestimmt.

Kinder unter 6 Monate:

Theospirex-Ampullen dürfen bei Kindern unter 6 Monaten nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Theospirex-Ampullen dürfen nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Theophyllin, andere Xanthinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akutem Herzinfarkt,
- Schock, Kollaps,
- akuten tachykarden Arrhythmien,
- Kindern unter 6 Monaten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Theospirex-Ampullen sollten nur bei strengster Indikation und mit Vorsicht angewendet werden bei

- schwerer Hypertonie,
- instabiler Angina pectoris,
- Neigung zu tachykarden Arrhythmien,
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie,
- Hyperthyreose,
- Epilepsie,
- Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni,
- schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen,
- Porphyrie.

Akute fiebrige Erkrankungen:

Fieber reduziert die Clearance von Theophyllin. Es könnte notwendig werden, die Dosierung zu reduzieren, um eine Überdosierung zu vermeiden.

Bei ungenügender Wirkung der empfohlenen Dosis und bei Auftreten von Nebenwirkungen sollten Theophyllin-Plasmaspiegel kontrolliert werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält 27,3 mg Natrium pro Ampulle (10 ml), entsprechend 1,4% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Theophyllin wirkt synergistisch mit β -Sympathikomimetika, Coffein und methylxanthinhaltigen Medikamenten bzw. Lebensmitteln (Kaffee, Schwarztee, große Mengen dunkler Schokolade).

Beschleunigter Theophyllin-Abbau und/oder verminderte Bioverfügbarkeit und verminderte Wirksamkeit können bei Rauchern und gleichzeitiger Behandlung mit Barbituraten (besonders Pheno- oder Pentobarbital), Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Primidon, Sulfinpyrazon, Ritonavir, Johanniskraut (*Hyperikum 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.

Verzögerter Abbau und/oder Erhöhung des Theophyllin-Blutspiegels mit einer erhöhten Überdosierungsgefahr und vermehrtem Nebenwirkungsrisiko können bei gleichzeitiger Behandlung mit folgenden Arzneimitteln auftreten: orale Kontrazeptiva, Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Spiramycin), Chinolone (Gyrase-Hemmstoffe, s.u.), Isonikotinsäurehydrazid, Tiabendazol, Calcium-Antagonisten (z.B. Verapamil, Diltiazem), Propranolol, Propafenon, Mexiletin, Ticlopidin, Cimetidin, Allopurinol, α -Interferon, Rofecoxib, Pentoxifyllin, Fluvoxamin, Viloxazin, Disulfiram, Phenylpropanolamin, Influenza- und BCG-Vakzinen. Hier kann eine Dosisverminderung von Theophyllin angezeigt sein.

Einzelnen Berichten zufolge sind auch bei gleichzeitiger Behandlung mit Ranitidin, Aciclovir oder Zafirlukast verstärkte Wirkungen von Theophyllin beobachtet worden. Bei gleichzeitiger Behandlung sollte die individuell erforderliche Theophyllin-Dosis daher sorgfältig ermittelt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciprofloxacin ist die Theophyllin-Dosis auf maximal 60 %, bei Anwendung von Enoxacin auf maximal 30 % und bei Anwendung von Grepafloxacin oder Clinafloxacin auf 50 % der empfohlenen Dosis zu reduzieren. Auch andere Chinolone (z.B. Pefloxacin, Pipemidsäure) können die Wirkung von Theophyllin-Arzneimitteln verstärken. Es wird daher dringend empfohlen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Chinolonen therapiebegleitende engmaschige Theophyllin-Konzentrationsbestimmungen durchzuführen.

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

Die Wirkung von Lithiumcarbonat, β -Rezeptorenblockern, Adenosin und Benzodiazepinen kann durch gleichzeitige Gabe von Theophyllin abgeschwächt werden.

Theophyllin verstärkt die harntreibende Wirkung von Diuretika.

Es liegen Hinweise vor, dass eine Senkung der Krampfschwelle des Gehirns bei gleichzeitiger Gabe von bestimmten Fluorochinolonen oder Imipenem auftreten kann.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit dem Raucherentwöhnungsmittel Bupropion ist das Risiko für Krampfanfälle erhöht. Diese Interaktion beruht auf einem additiven Effekt der betroffenen Arzneimittel auf die Krampfschwelle.

Die Anwendung von Halothan kann bei Patienten, die Theophyllin erhalten, zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Zu einer Anwendung von Theophyllin während des ersten Schwangerschaftstrimenons liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte eine Anwendung von Theospirex-Ampullen in dieser Zeit vermieden werden.

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

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

Wird eine Patientin am Ende der Schwangerschaft mit Theophyllin behandelt, kann es zu Wehenhemmung kommen. Pränatal exponierte Neugeborene müssen sorgfältig auf Theophyllin-Wirkungen überwacht werden.

Stillzeit:

Theophyllin geht in die Muttermilch über, es können therapeutische Serumkonzentrationen beim Kind erreicht werden. Aus diesem Grund ist die therapeutische Theophyllin-Dosis bei einer stillenden Patientin so niedrig wie möglich zu halten und das Stillen sollte möglichst unmittelbar vor der Gabe des Arzneimittels erfolgen.

Das gestillte Kind muss sorgfältig auf ein mögliches Auftreten von Theophyllin-Wirkungen hin überwacht werden. Sollten höhere therapeutische Dosen notwendig sein, muss abgestillt werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Ausgeprägtere Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllin-Blutspiegel über 20 Mikrogramm/ml) bzw. bei zu schneller intravenöser Gabe auftreten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt (es ist zu berücksichtigen, dass die Nebenwirkungsfrequenz insbesondere vom Theophyllin-Blutspiegel abhängt):

- Sehr häufig: $\geq 1/10$
- Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$
- Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$
- Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
- Sehr selten: $< 1/10.000,$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Bei zu schneller intravenöser Gabe häufig Atemfrequenzsteigerung, Flush.		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Verstärkte Diurese	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea, Erbrechen, Diarrhoe	Magenreizung. Infolge einer Tonusverminderung im unteren Ösophagussphinkter kann ein bestehender gastroösophagealer Reflux verstärkt werden.	

Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Theophyllin (u.a. Hautausschlag, Juckreiz, Urticaria, Bronchospasmen) einschließlich anaphylaktischer Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Erregungszustände	Krampfanfälle, Tremor; bei zu schneller intravenöser Gabe häufig Unruhe	
Gefäßerkrankungen			In seltenen Fällen kann besonders bei zu schneller intravenöser Gabe Blutdruckabfall und Tachykardie auftreten.
Herzerkrankungen	Palpitation, Extrasystolen, ventrikuläre Arrhythmien		
Untersuchungen		Veränderungen der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie, Anstieg von Serum-Calcium und -Kreatinin; Hyperurikämie, Hyperglykämie	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

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

Therapie bei Überdosierung

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

Therapie aller Theophyllinintoxikationen:

Zur Giftentfernung 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 Krämpfe): Atemwege freihalten, Sauerstoffzufuhr, Diazepam i.v. (0,1–0,3 mg/kg KG bis zu 10 mg insgesamt).

Bei vitaler Bedrohung: Überwachung der Vitalfunktionen, Intubation, Zufuhr von Sauerstoff, bei Bedarf i.v. Volumensubstitution mit Plasmaexpandern, Kontrolle und eventuelle Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Bei sehr hohen Theophyllin-Plasmaspiegeln ist eine Hämo-perfusion oder Hämodialyse in Betracht zu ziehen.

Bei bedrohlichen Herzrhythmusstörungen: i.v. Gabe von Verapamil (Propranolol kann bei Asthmatikern schwere Bronchospasmen auslösen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: R03DA04.

Theophyllin gehört zur Gruppe der Methylxanthine (Purin-Derivate).

Theophyllin bewirkt eine ausgeprägte, dosisabhängige Relaxation der glatten Muskulatur von Bronchien und Bronchiolen (aber auch z.B. des Gastrointestinaltraktes). Die Kontraktilität des Zwerchfells wird unterstützt, die mukoziliäre Clearance verbessert und der periphere Widerstand des Pulmonalkreislaufes gesenkt.

Theophyllin hemmt ferner einen Antigen-induzierten Bronchospasmus sowie die Freisetzung von Mediatoren (z.B. Histamin) aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen, stimuliert das Atemzentrum, wirkt positiv inotrop und positiv chronotrop auf den Herzmuskel, vasodilatatorisch auf Koronargefäße und periphere Gefäße, sowie leicht diuretisch.

Theophyllin mindert das Dyspnoeempfinden, stimuliert die Skelettmuskulatur sowie Sekretions- und Inkretionsorgane (führt z.B. zu einer vermehrten Salzsäure-Sekretion im Magen, verstärkt die Freisetzung von Katecholaminen aus der Nebenniere), und besitzt immunmodulatorische und antiinflammatorische Eigenschaften.

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

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

Die Plasmaproteinbindung von Theophyllin beträgt im therapeutischen Konzentrationsbereich etwa 60 % (bei Neugeborenen und Erwachsenen mit Leberzirrhose etwa 40 %). Aus der

Blutbahn verteilt sich die Substanz in alle Kompartimente des Körpers mit Ausnahme des Fettgewebes. Blut-Hirnschranke und Plazenta werden penetriert.

Die Clearance ist bei körperlicher Belastung und ausgeprägter Hypothyreose vermindert und bei schwerer Psoriasis erhöht. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist zunächst konzentrationsabhängig. Bei Serumkonzentrationen im oberen therapeutischen Bereich tritt ein Sättigungseffekt der Clearance auf, so dass schon geringe Dosiserhöhungen einen überproportionalen Anstieg des Theophyllin-Serumspiegels verursachen.

Die Plasmahalbwertszeit von Theophyllin zeigt große Unterschiede. Sie beträgt bei Erwachsenen im Mittel 7-9 Stunden, bei Rauchern 4-5 Stunden, bei Kindern ab ca. 6 Monaten 3-5 Stunden und kann bei Frühgeborenen und Patienten mit Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz oder Lebererkrankungen mehr als 24 Stunden betragen.

Die Elimination von Theophyllin erfolgt in erster Linie durch metabolischen Abbau in der Leber vorwiegend zu Xanthinderivaten. Theophyllin wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen Toxizität nach oraler Gabe bei Hund und Ratte wurden keine organotoxischen Effekte beobachtet.

An trächtigen Ratten wurden keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen beobachtet.

An trächtigen Mäusen induzierte Theophyllin Gaumenspalten und Fehlentwicklungen der Extremitäten. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Theophyllin ist nicht mutagen. Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid, Glycin

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6. "Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung" angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Zur einmaligen Entnahme bestimmt. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 OPC-Glasampullen (Typ I) zu 10 ml verpackt in Faltschachteln, Bündelverpackung mit 10 x (5 x 10 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden. Der Inhalt der Ampulle ist zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste der Injektionslösung sind zu vernichten.

Für die Bereitung von Infusionslösungen ist Folgendes zu beachten

Bei der Mischung mit Trägerlösungen ist insbesondere auf Färbung, Trübungen und Ausfällungen zu achten.

Am besten eignen sich als Trägerlösungen physiologische NaCl-Lösung und Ringer-Lactat-Lösung. Bei der Mischung von Theophyllin-haltigen Injektionslösungen mit Glucose-Infusionslösungen einzelner Hersteller können gelegentlich leichte Gelbfärbungen auftreten. Diese gelten im Allgemeinen als für die Dauer einer Infusion tolerierbar.

Mischungen mit anderen Trägerlösungen sollen nicht ohne Vorliegen von Kompatibilitätsdaten mit betreffenden Handelsprodukten hergestellt werden.

So wie die meisten Injektionslösungen sollen Theospirex-Ampullen keinesfalls direkt mit anderen Injektionslösungen in ein und derselben Einmalspritze gemischt werden, da Ausfällungen oder chemische Veränderungen auftreten können.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18867

9. DATUM DER ERTEILUNG ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Januar 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.