



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aminophyllin® 125 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 125 mg Aminophyllin × H₂O (Theophyllin-Ethylendiamin Hydrat) entsprechend 101 mg Theophyllin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, s. Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

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

Hinweis:

Für die Dauertherapie bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung stehen Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zur Verfügung. In diesen Fällen wird eine Kombinationstherapie mit anderen bronchodilatativen und entzündungshemmenden Medikamenten empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Aminophyllin 125 mg ist individuell nach Wirkung zu dosieren. Die Dosierung sollte möglichst nach Bestimmung der Theophyllin-Serumkonzentration ermittelt werden (anzustrebender Bereich: 5–20 µg/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 (ca. 14–16 mg Aminophyllin × H₂O je kg Körpergewicht).

Raucher benötigen im Vergleich zu nicht-rauchenden Erwachsenen eine höhere körperlengewichts-bezogene 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, Vi-

rusinfektion (insbesondere Influenza), im höheren Lebensalter sowie bei der Behandlung mit bestimmten anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) 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

Aminophyllin 125 mg darf bei Kindern unter 6 Monaten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Aminophyllin 125 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.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 60. Lebensjahr) ist die Theophyllin-Ausscheidung verlangsamt. Die Anwendung von Aminophyllin 125 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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Empfohlenes Dosierungsschema

Je nach Lebensalter sind folgende Erhaltungsdosen zu empfehlen:

Siehe Tabelle

Wird von einem nicht retardierten auf ein retardiertes Theophyllin-Präparat gewechselt, so ist zu beachten, dass die angege-

bene Tagesdosis evtl. reduziert werden kann.

Bei Überdosierungserscheinungen sollte je nach Schweregrad die nächste Dosis aus- gelassen oder um 50 % vermindert werden. Eine notwendige Dosiskorrektur sollte mög- lichst anhand des Theophyllin-Spiegels im Serum (TDM) ermittelt werden.

Art der Anwendung

Aminophyllin 125 mg soll nach den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einge- nommen werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Aminophyllin 125 mg darf nicht ange- wendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Theophyllin und/oder Ethylendiamin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Be- standteile,
- frischem Herzinfarkt,
- akuten tachykarden Arrhythmien,
- Kindern unter 6 Monaten (siehe auch Ab- schnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aminophyllin 125 mg sollte nur bei strengster Indikation und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- instabiler Angina pectoris,
- Neigung zu tachykarden Arrhythmien,
- schwerem Bluthochdruck,
- hypertropher obstruktiver Kardiomyo- pathie,
- Hyperthyreose,
- epileptischem Anfallsleiden,
- Magen- und/oder Zwölffingerdarm- geschwür,
- Porphyrie,
- schweren Leber- oder Nierenfunktions- störungen.

Die Anwendung von Aminophyllin 125 mg bei alten, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensiv-medizinisch therapierten

Alter in Jahren	Körpergewicht in kg*	tägliche Dosis Aminophyllin in mg je kg Körpergewicht*	Anzahl der Tabletten**
Kinder 6–8	20–25	30 (± 24 mg Theophyllin)	3-mal täglich 1–2 Tabletten
8–12	25–40	25 (± 20 mg Theophyllin)	3- bis 4-mal täglich 1–2 Tabletten
Jugendliche 12–16	40–60	22 (± 18 mg Theophyllin)	3- bis 4-mal täglich 1–2 Tabletten
Erwachsene	50–70	14–16 (± 11–13 mg Theophyllin)	3- bis 4-mal täglich 1–2 Tabletten

* 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.

** Falls die Anzahl der einzunehmenden Tabletten zu groß ist, stehen andere, höher dosierte Darreichungsformen zur Verfügung.

Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

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.

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.

Aminophyllin 125 mg 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 Medikamenten (Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)).

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

Eine Anhebung der Theophyllin-Dosis ist evtl. angezeigt.

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, s. u.*),
- 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-Vakzinen,
- Etintidin,
- Idrocilamid,
- Zileuton,
- Aciclovir.

Hierbei 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.

Die Wirkung folgender Arzneimittel kann durch die gleichzeitige Gabe von Aminophyllin 125 mg abgeschwächt werden:

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

Die Wirkung und das Nebenwirkungsrisiko kann bei der gleichzeitigen Einnahme folgender Arzneimittel 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).

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 Aminophyllin 125 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 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 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 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 (siehe Abschnitt 5.3. „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Zu einer Anwendung von Ethylendiamin am Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor.

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 und zum Arbeiten ohne sicheren 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 ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Mögliche Nebenwirkungen

Theophyllin

Siehe Tabelle Seite 3

Verstärkte Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllin-Blutspiegel über 20 $\mu\text{g/ml}$) auftreten (siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“).

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



Organ-System	Häufigkeit	Sehr häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Theophyllin*)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Veränderungen der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Calcium sowie Hyperglykämie und Hyperurikämie		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Erregungszustände, Gliederzittern, Unruhe, Schlaflosigkeit, Schwindel		Krampfanfälle
Herzerkrankungen		Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Blutdruckabfall		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall		Stimulation der Magensäuresekretion**)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Verstärkte Diurese, Anstieg von Serum-Kreatinin		

*) Bei bestehender Sensibilisierung gegen Ethylendiamin sind allergische Hautreaktionen, generalisierter Pruritus, Urtikaria, Bronchospasmen sowie generalisierte Reaktionen mit hohem Fieber und Thrombozytopenie möglich.

***) Infolge der Tonusminderung im unteren Ösophagus sphinkter kann ein bestehender gastro-ösophagealer Reflux in der Nacht verstärkt werden.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Theophyllin

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

Vor allem bei Theophyllin-Blutspiegeln 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 erhöhter individueller Theophyllin-Empfindlichkeit sind schwerere Überdosierungsercheinungen auch schon unterhalb der genannten Serumkonzentrationen möglich.

Therapie bei Intoxikationen

Bei leichten Überdosierungsercheinungen:
Das entsprechende Präparat sollte abgesetzt und der Theophyllin-Serumspiegel bestimmt werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosis entsprechend vermindert 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 Gabe von Verapamil.

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 Theophyllin richtet sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den vorliegenden Symptomen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminophyllin × H₂O (Theophyllin-Ethylendiamin Hydrat) gehört zur Gruppe der Methylxanthine (Purin-Derivate).

ATC-Code: R03DA05.

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).

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 am oberen Ende des therapeutisch genutzten Bereichs liegen. Andere diskutierte Mechanismen umfassen einen Antagonismus zu Adenosin-Rezeptoren (Prostaglandin-Antagonismus), Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, sowie eine Translokation von intrazellulärem Kalzium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Aminophyllin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert.

Verteilung

Die bronchodilatatorische Wirkung von Theophyllin korreliert mit der Plasmakonzentration, ein optimaler therapeutischer Effekt bei kalkulierbarem 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.

In wässrigen Lösungen dissoziiert Aminophyllin zu seinen Wirkstoffen Theophyllin und Ethylendiamin.

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

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

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 „Dosierung und Art der Anwendung“):

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

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

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist zunächst konzentrationsabhängig, jedoch tritt bei Serumkonzentrationen am oberen Ende des therapeutischen Bereichs 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 Leber-erkrankungen 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 2005 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
Max. Plasmakonzentration (C _{max}) (µg/ml)	2,76 (18,8)	2,83 (18,9)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}) (h)	0,63 (0,25–1,50)	0,75 (0,25–1,50)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) (mg × h/l)	27,1 (36,0)	27,9 (34,1)

Angabe als Mittelwerte (mit Variationskoeffizient) und Median (Minimum, Maximum) für t_{max}

Siehe Abbildung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Hund und Ratte erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Theophyllin

Theophyllin wirkt am Säuger *in vivo* und in *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.

Ethylendiamin

In vitro- und *in vivo*-Untersuchungen mit Ethylendiamin lieferten keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

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

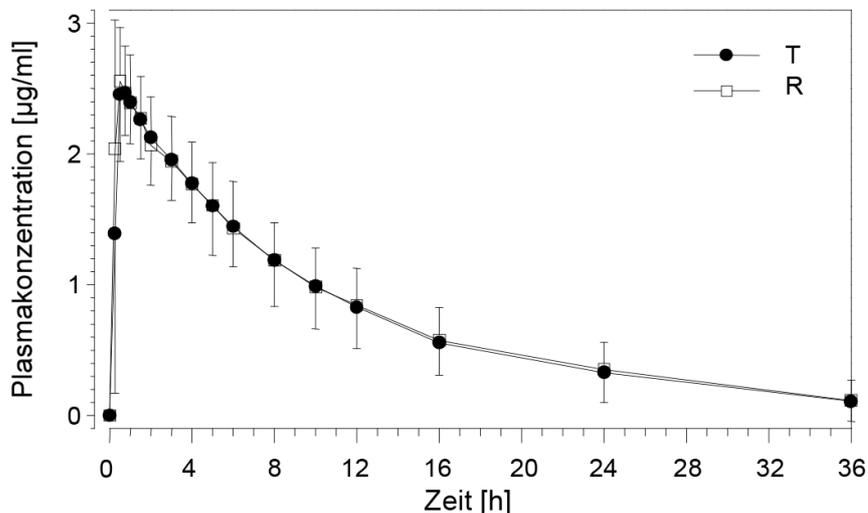
Reproduktionstoxizität

Theophyllin erreicht im Nabelschnurblut ungefähr gleiche Konzentrationen 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 werden teratogene Effekte (u. a. Gaumenspalten und

Theophyllin



Mittlere Serumspiegelverläufe des Testpräparates im Vergleich zum Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (Mittelwerte ± Standardabweichung; T = Testpräparat; R = Referenzpräparat).



Zehenmissbildungen) nach intraperitonealer Gabe beobachtet.

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

Ethylendiamin zeigte nach Verabreichung mit dem Futter bei der Ratte keine Hinweise auf teratogene Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kartoffelstärke; Talkum; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), (Ph. Eur.)

Hinweis für Diabetiker:

1 Tablette enthält 111,2 mg Kartoffelstärke und 5,59 mg Carboxymethylstärke-Natrium ($\approx 0,01\text{BE}$).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von Aminophyllin 125 mg beträgt 5 Jahre.

Aminophyllin 125 mg soll 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 μm , weiß opak

Deckfolie: Hart-Aluminiumfolie 20 μm , heißsiegelfähig gegen PVC, PVDC

Packungsgrößen:

Packungen mit 100 Tabletten

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

Telefon: 0800 825332 5

Telefax: 0800 825332 9

E-mail: medinfo@takeda.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000023.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

1107100568

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt