



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Euphylong® i.v. 200**, 200 mg, Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Theophyllin.

10 ml Injektionslösung enthalten 200 mg Theophyllin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 39,42 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Akutbehandlung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (*Bronchokonstriktion*) bei *Asthma bronchiale* und *chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen*.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.

Euphylong i.v. 200 ist individuell nach Wirkung zu dosieren. Die Dosierung sollte möglichst nach Bestimmung der Theophyllin-Plasmakonzentration 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. Um das Risiko unerwünschter Wirkungen bei der intravenösen Gabe von Euphylong i.v. 200 zu vermindern, sollte eine Dosis von 16,5 mg pro Minute nicht überschritten werden (siehe „*Dosierung und Art der Anwendung*“).

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.

Raucher benötigen im Vergleich zu nicht-rauchenden Erwachsenen eine höhere körpertgewichtbezogene 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 Abschnitt 4.5) ist die Theophyllin-Ausscheidung sehr häufig verlangsamt. Weiterhin ist über eine reduzierte Theophyllin-Ausscheidung nach Influenza- und BCG-Impfung berichtet worden, so dass bei gleichzeitiger Behandlung ebenfalls eine Dosisminderung erforderlich sein könnte.

#### 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-Stoffwechselprodukten kommen.

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

#### Kinder und Jugendliche

Ausschließlich in Ausnahmefällen sollten Kinder unter **1 Jahr** Theophyllin i.v. erhalten.

Kinder ab **6 Monaten** benötigen im Vergleich zu nichtrauchenden Erwachsenen eine höhere körpertgewichtbezogene Theophyllin-Dosis infolge einer erhöhten Eliminationsrate.

Euphylong i.v. 200 darf bei Kindern unter **6 Monaten** nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Ältere Patienten

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

Die Anwendung von Euphylong i.v. 200 bei alten, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensivtherapierten Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Empfohlenes Dosierungsschema**

In Abhängigkeit von Lebensalter und Begleiterkrankungen ist folgendes Dosierungsschema für die intravenöse Gabe von Euphylong i.v. 200 zu empfehlen:

| Initialdosis:  | Dosis/kg Körpergewicht* i.v.                 |
|--|--|
| ohne Vorbehandlung mit Theophyllin   | 4,0–5,0 mg, innerhalb von 20–30 Minuten i.v. |
| wenn eine Vorbehandlung mit Theophyllin bekannt bzw. nicht sicher auszuschließen ist | 2,0–2,5 mg innerhalb von 20–30 Minuten i.v.  |

\* bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen.

Gewöhnlich wird der Inhalt einer Ampulle Euphylong i.v. 200 ein- bis dreimal täglich intravenös injiziert. Euphylong i.v. 200 kann in geeigneten Fällen auch in Form einer intravenösen Infusion oder im Sonderfall durch Einnahme der Ampullenlösung oral angewendet werden.

Bei akuter Atemnot wird der Inhalt von 1–2 Ampullen Euphylong i.v. 200 gegeben. Ein Mindestabstand von 8 Stunden zwischen 2 Einzeldosen ist einzuhalten.

#### **Im Notfall**

Bei unbekannter Vormedikation und nicht verfügbarem Theophyllin-Plasmaspiegel kann eine Initialdosis von 2,0–2,5 mg Theophyllin pro kg Körpergewicht innerhalb von 20–30 Minuten i.v. gegeben werden. Hierbei ist die Gefahr von Überdosierungserscheinungen relativ gering.

Langsam über mindestens 5 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.

#### **Art und Dauer der Anwendung**

Die intravenöse Injektion wird am liegenden Patienten bewusst langsam (ca. 5 Minuten) durchgeführt.

Der Patient sollte nach erfolgter Injektion bzw. Infusion kurze Zeit ruhen und überwacht werden. Bei bekannter oder zu vermutender vorheriger Gabe von Methylxanthin-haltigen Arzneimitteln muss die Injektion bzw. Infusion besonders überwacht und bei Anzeichen von Unverträglichkeit abgebrochen werden.

| Erhaltungsdosis:  | stündliche Dosis in mg/kg Körpergewicht Theophyllin i.v. |                                   | tägliche Erhaltungsdosis in mg/kg Körpergewicht Theophyllin i.v. |
|---|--|-----------------------------------|--|
|   | 1.–12. Std.  | ab 13. Std.                       |  |
| <b>Kinder:</b><br>6 Monate–9 Jahre<br>9 Jahre–16 Jahre  | 1,00<br>0,80   | 0,80<br>0,65                      | 19<br>15   |
| <b>Erwachsene:</b><br>– Raucher<br>– Nichtraucher<br>– Alter über 60 Jahre o./u.<br>Cor pulmonale<br>– bei obstruktiver Kardiomyopathie oder schwerer Leberfunktionsstörung | 0,80<br>0,55<br>0,50<br>0,40                             | 0,65<br>0,40<br>0,25<br>0,10–0,15 | 15<br>9,5<br>5,5<br>2–4  |

Bei der Infusionstherapie können die angegebenen Mengen an Ampullen zu einer kompatiblen Infusionslösung (vorzugsweise physiologische Kochsalzlösung, Elektrolytlösung oder Glucose-Lösung) zugemischt und die der Dosierungsempfehlung entsprechende Menge innerhalb von 20 - 30 Minuten i.v. infundiert werden. Der pH-Wert einer Mischlösung sollte notiert werden.

Um das Risiko unerwünschter Wirkungen bei der intravenösen Gabe von Euphylong i.v. 200 zu vermindern, sollte eine Dosis von 16,5 mg pro Minute, entsprechend 8,9 ml pro Minute (bei einer Verdünnung mit 250 ml kompatibler Infusionslösung) bzw. 17,2 ml pro Minute (bei einer Verdünnung mit 500 ml kompatibler Infusionslösung) nicht überschritten werden.

Die Infusionsdauer kann nach o.g. Dosierungsschema ermittelt werden. Sie ist jedoch nach den individuellen Erfordernissen zu modifizieren.

Im Falle einer Infusionstherapie bei Säuglingen und Kleinkindern ist eine Begrenzung der infundierten Flüssigkeitsmenge zu beachten.

Euphylong i.v. 200 ist zur intravenösen Anwendung bestimmt und kann im Sonderfall oral verabreicht werden (siehe Dosierungsanleitung).

Im Notfall kann der Patient den Inhalt von 1-2 Ampullen verdünnt in Flüssigkeit oral einnehmen. Ein Mindestabstand von 8 Stunden zwischen zwei Einzeldosen ist einzuhalten.

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Euphylong i.v. 200 darf nicht angewendet werden bei:

- Bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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

Theophyllin darf nur bei strengster Indikation und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Instabiler Angina pectoris.
- Neigung zu tachykarden Arrhythmien.
- Schwermem Bluthochdruck.
- Hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie.
- Hyperthyreose.
- Epileptischem Anfallsleiden.
- Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwür.
- Porphyrie.

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

- Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.

Die Anwendung von Theophyllin bei älteren Menschen, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensivtherapierten Patienten ist

mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Sollte die empfohlene Dosierung keine ausreichende Wirkung zeigen und falls Nebenwirkungen auftreten, sollte die Serumkonzentration von Theophyllin überwacht werden.

#### Akute fiebrige Erkrankungen:

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

Eine Injektionsampulle (10 ml) enthält 1,71 mmol (39,42 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Theophyllin wirkt synergistisch mit:

- Anderen xanthinhaltigen Arzneimitteln.
- $\beta$ -Sympathikomimetika.
- 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.
- Sulfinpyrazon.
- Ritonavir.
- Aminoglutethimid.
- Hypericin-haltigen Arzneimitteln [Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)].

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

Eine Erhöhung der Theophyllin-Dosis ist eventuell erforderlich.

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

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

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

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

- Lithiumcarbonat.
- $\beta$ -Rezeptorenblocker.
- Adenosin.
- Benzodiazepin.

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

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



#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Zu einer Anwendung von Theophyllin während des ersten Schwangerschaftstrimenons liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor. Daher sollte eine Anwendung von Theophyllin in dieser Zeit vermieden werden.

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

Mit zunehmender Dauer einer Schwangerschaft können die Plasmaproteinbindung 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 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 (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen sowie zum Arbeiten ohne sicheren Halt beein-

trächtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Medikamenten, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle

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

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome der Intoxikation

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

Vor allem bei Theophyllin-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.

Todesfälle im Zusammenhang mit schweren Theophyllin-Intoxikationen wurden berichtet.

##### 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 (siehe unten).

Bei bedrohlichen Herzrhythmusstörungen:  
i. v.-Gabe eines β-Blockers titrierend nach Herstellerangaben bei Nicht-Asthmatikern (1 mg bei Erwachsenen, 0,02 mg/kg KG bei Kindern). Diese Dosis kann alle 5–10 Minuten bis zur Rhythmus-Normalisierung oder bis zur Höchstdosis von 0,1 mg/kg wiederholt werden.

##### Vorsicht

β-Blocker wie Propranolol können bei Asthmatikern schwere Bronchospasmen aus-

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

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

lösen. 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 weiteren Möglichkeiten zur Behandlung einer Vergiftung mit Theophyllin richten sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den Krankheitszeichen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: R03DA04

Wirkmechanismus

Das breite pharmakologische Wirkungsspektrum umfasst:

Wirkungen auf das respiratorische System:

- Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und der Pulmonalgefäße.
- Besserung der mukoziliären Clearance.
- Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen.
- Abschwächung der provozierten Bronchokonstriktion.
- Abschwächung der asthmatischen Sofort- und Spätreaktion.
- Verstärkung der Zwerchfellkontraktion.

Extrapulmonale Wirkungen:

- Minderung des Dyspnoeempfindens.
- Gefäßdilatation.
- Relaxation der glatten Muskulatur (z. B. Gallenblase, Gastrointestinaltrakt).
- Inhibierung der Kontraktilität des Uterus.
- Positive Ino- und Chronotropie am Herzen.
- Stimulation der Skelettmuskulatur.
- Steigerung der Diurese.
- Stimulation von Sekretions- und Inkretionsorganen (z. B. vermehrte Salzsäuresekretion im Magen, verstärkte Freisetzung von Katecholaminen aus der Nebenniere).

Die Wirkungsmechanismen von Theophyllin sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Eine Hemmung der Phosphodiesterase mit einem intrazellulären cAMP-Anstieg spielt möglicherweise nur bei Konzentrationen eine Rolle, die am oberen Ende des therapeutischen genutzten Bereichs liegen. Andere diskutierte Mechanismen umfassen einen Antagonismus zu Adenosin-Rezeptoren, (Prostaglandin-Antagonismus) Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, Induktion von Apoptose sowie eine Translokation von intrazellulärem Kalzium.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die bronchodilatatorische Wirkung von Theophyllin korreliert mit der Serumkonzentration. Ein optimaler therapeutischer Effekt

bei niedrigem Nebenwirkungsrisiko wird mit Serumspiegeln von 5–20 µg/ml erzielt.

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.

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

Metabolismus

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 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 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, 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 Lungener-

krankungen, Herzinsuffizienz oder Lebererkrankungen mehr als 24 Stunden betragen.

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Theophyllin wirkt am Säuger *in vivo* und bei *in vitro*-Versuchen mit Einbeziehung des Säugermetabolismus nicht mutagen. Positive *in vitro*-Befunde wurden in Versuchen ohne Einbeziehung des Säugermetabolismus beschrieben. Da bekannt ist, dass Theophyllin unter *in vivo*-Bedingungen schnell demethyliert wird, sind diese *in vitro*-Ergebnisse für den Menschen von geringer Relevanz.

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

Reproduktionstoxizität

Theophyllin erreicht im Nabelschnurblut ungefähr die gleiche Konzentration wie im maternalen Serum. Untersuchungen zeigen einen Milch/Plasma-Quotienten von 0,6–0,89. Es kann also je nach mütterlichem Plasmaspiegel und kindlicher Clearance-Rate zu einer Akkumulation beim gestillten Säugling kommen.

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

Natriumacetat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Inkompatibilitäten zu vermeiden, sollten Euphylong i.v. 200-Infusionen vorzugsweise mit isotonischer Natriumchloridlösung (physiologische Kochsalzlösung, Elektrolytlösung oder Glucose-Lösung) und ohne Zusatz weiterer Substanzen vorgenommen werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung (nach Mischung mit Infusionslösungen) wurde für 24 Stunden bei 15-25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung jedoch sofort verwendet werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ampulle aus farblosem Röhrnglas, Glasart 1, gemäß Ph.Eur.

Packungen mit 5 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung.

Klinikpackung 50 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung.

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

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Straße 2  
78467 Konstanz  
Tel.: 0800 825332 5  
Fax: 0800 825332 9  
E-Mail: medinfo@takeda.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

21810.00.01

**9. DATUM DER ZULASSUNG/  
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21. Januar 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. November 2004

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**Art.-Nr. 1107100731**

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt