



Broncho-Euphyllin® retard

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Broncho-Euphyllin® retard, 350 mg/30 mg, Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

Theophyllin /Ambroxolhydrochlorid

1 Hartkapsel, retardiert, enthält:
350 mg Theophyllin
30 mg Ambroxolhydrochlorid

Sonstiger Bestandteil: Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile s. Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln, retardiert
Kapseloberseite: hellblau, opak
Kapselunterseite: weiß, opak

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bronchospasmolytikum/Antiasthmikum in Kombination mit einem Mukolytikum.

Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem) mit pathologisch veränderter Sekretbildung oder gestörter mukoziliärer Clearance.

Hinweis:

Es wird empfohlen, die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. langwirksamen β -Sympathomimetika und Glukokortikoiden durchzuführen.

Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung wie Broncho-Euphyllin retard sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt.

Broncho-Euphyllin retard ist zur therapeutischen Einstellung nicht geeignet. Hierzu empfiehlt sich die Anwendung eines retardierten Theophyllin-Monopräparates unter Kontrolle des Theophyllin-Spiegels.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Allgemeine Dosierungsempfehlungen

Broncho-Euphyllin retard ist individuell nach Wirkung zu dosieren. Die Dosierung sollte möglichst nach Bestimmung der Theophyllin-Plasmakonzentration ermittelt werden (anzustreben ist der Bereich: 8–20 $\mu\text{g/ml}$). 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 Dosisminderung zu berücksichtigen.

Für die Ermittlung der Dosis ist als Körpergewicht das Normalgewicht 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.

Raucher benötigen im Vergleich zu nicht-rauchenden Erwachsenen eine höhere körperrgewichtbezogene Theophyllin-Dosis infolge einer erhöhten Eliminationsrate. Im Gegensatz hierzu ist bei Säuglingen unter 6 Monaten und älteren Patienten (ab dem 60. Lebensjahr) die Theophyllin-Ausscheidung verlangsamt. 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 (s. 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 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- und Ambroxol-Metaboliten kommen.

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

Kinder

Dieses Arzneimittel ist aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren geeignet.

Ältere Patienten

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

Die Anwendung von Broncho-Euphyllin retard 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 (s. Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Empfohlenes Dosierschema

Soweit nicht anders verordnet sind, je nach Lebensalter folgende Erhaltungsdosen zu empfehlen:

Alter in Jahren	Körpergewicht in kg	tägliche Dosis in mg Theophyllin je kg Körpergewicht*
Jugendliche 12–16	40–60	18
Erwachsene	50–70	11–13

* bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen.

Wird von einem nicht retardierten auf ein retardiertes Theophyllin-Präparat gewechselt, so ist zu beachten, dass die angegebene Tagesdosis evtl. reduziert werden kann.

Bei Überdosierungserscheinungen sollte je nach Schweregrad die nächste Dosis ausgelassen oder um 50 % vermindert werden. Eine notwendige Dosiskorrektur sollte möglichst anhand des Theophyllin-Spiegels im Plasma (TDM) ermittelt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Gewöhnlich wird zweimal täglich – morgens und abends – je 1 Hartkapsel, retardiert, (350 mg Theophyllin, 30 mg Ambroxolhydrochlorid) eingenommen.

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

Am dritten Tag nach Behandlungsbeginn sollte die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Dosierung beurteilt werden.

Für Patienten mit vorwiegend nächtlichen Beschwerden empfiehlt es sich, die Behandlung mit der Einnahme einer Hartkapsel, retardiert, vor dem Schlafengehen einzuleiten. Bei guter Verträglichkeit kann die abendliche Dosis nach 3 Tagen auf 2 Hartkapseln, retardiert, erhöht werden.

Broncho-Euphyllin retard, Hartkapseln, retardiert, unzerkaut morgens und abends zu einer Mahlzeit einnehmen und mit reichlich Flüssigkeit nachspülen.

Hinweis

Die schleimlösende Wirkung von Broncho-Euphyllin retard wird durch Flüssigkeitszufuhr unterstützt. Aus diesem Grund ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gerade während der Therapie erforderlich.

Bei Broncho-Euphyllin retard handelt es sich um ein Kombinationspräparat. Um zu gewährleisten, dass beide Komponenten korrekt dosiert werden, soll eine Dosis von 3 Hartkapseln, retardiert, pro Tag nicht überschritten werden. Gegebenenfalls muss auf Theophyllin- und Ambroxol-Monopräparate ausgewichen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Broncho-Euphyllin retard darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe Theophyllin und Ambroxolhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- frischem Herzinfarkt
- akuten tachykarden Arrhythmien.

Broncho-Euphyllin® retard



4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Broncho-Euphyllin retard 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
- gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom).

Sehr selten ist über das Auftreten von schweren Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxol berichtet worden. Die Hautreaktionen sind meist durch die Schwere der Erkrankung und/oder die Begleitmedikation erklärt worden. Während der frühen Phase eines Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndroms können ferner unspezifische, grippeähnliche Symptome bei Patienten auftreten, wie Fieber, Schmerzen am ganzen Körper, Schnupfen, Husten und Halsschmerzen. Wenn diese grippeähnlichen Symptome falsch zugeordnet werden, ist es wahrscheinlich, dass die symptomatische Behandlung mit Einnahme von Husten- und Erkältungsmitteln begonnen wird. Bei Neuauftreten von Haut- und Schleimhautveränderungen sollte daher unverzüglich ärztlicher Rat eingeholt und die Anwendung von Broncho-Euphyllin retard beendet werden.

Broncho-Euphyllin retard ist aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts nicht für Kinder unter 12 Jahren geeignet.

Die Anwendung von Broncho-Euphyllin retard 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 (s. Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Hinweis

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Broncho-Euphyllin retard nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Broncho-Euphyllin retard 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 Fosphenytoin,
- Rifampicin und Rifapentin,
- Sulfipyrazon,
- Ritonavir,
- Aminoglutethimid,
- Hypericin-haltigen Arzneimittel (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 Erhöhung des Theophyllin-Plasmaspiegels mit einer erhöhten Überdosierungsgefahr und vermehrtem Nebenwirkungsrisiko können bei gleichzeitiger Medikation 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,
- Tiabendazol,
- 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,
- Idroclamid,
- Zileuton,
- Aciclovir.

In diesen Fällen 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 theophyllinhaltigen Arzneimitteln verstärken. Es wird daher dringend empfohlen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Chinolonen therapiebegleitende engmaschige Theophyllin-Konzentrationsbestimmungen durchzuführen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Isoniazid kann der Theophyllin-Spiegel steigen oder auch abfallen. Theophyllin-Spiegelkontrollen sind angezeigt.

Die Wirkung folgender Arzneimittel kann durch die gleichzeitige Gabe von Broncho-Euphyllin retard abgeschwächt werden:

- Lithiumcarbonat,
- β -Rezeptorenblocker,
- Adenosin,
- Benzodiazepinen.

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 Broncho-Euphyllin retard erhalten, zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.)

Es ist über eine verstärkte Penetration der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim und Erythromycin in das Bronchialsekret berichtet worden, wenn diese zusammen mit Ambroxol verabreicht wurden.

Bei Anwendung von Antitussiva zusätzlich zu Broncho-Euphyllin retard kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, so dass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Für Ambroxol liegen ebenfalls keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen vor, so dass aus diesem Grund eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen muss.

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 überwacht werden.

Stillzeit

Theophyllin geht in die Muttermilch über. Es können daher therapeutische Serumkonzentrationen beim Kind erreicht werden. Aus diesem Grund ist die therapeutische Theophyllin-Dosis bei einer stillenden Pa-



Broncho-Euphyllin® retard

tientin so niedrig wie möglich zu halten. Das Stillen sollte möglichst unmittelbar vor der Gabe des Arzneimittels erfolgen.

Auch Ambroxol geht in die Muttermilch über und sollte in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Das gestillte Kind muss sorgfältig auf ein mögliches Auftreten von Theophyllin-Wirkungen hin überwacht werden. Sollten höhere therapeutische Dosen notwendig sein, muss abgestellt werden (s. Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

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 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	(≥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)

Mögliche Nebenwirkungen

Theophyllin

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Blutdruckabfall.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.

Nicht bekannt: Stimulation der Magensäuresekretion.

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

Stoffwechsel, Ernährungsstörungen und Elektrolyte

Sehr häufig: Veränderungen der Serum-elektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Calcium sowie Hyperglykämie und Hyperurikämie.

Immunsystem

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Theophyllin (u. a. Hautausschlag, Juckreiz, Urticaria, Bronchospasmen) einschließlich anaphylaktischer Reaktionen.

Nervensystem

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Erregungszustände, Gliederzittern, Unruhe, Schlaflosigkeit, Schwindel.

Nicht bekannt: Krampfanfälle.

Urogenitaltrakt

Sehr häufig: Verstärkte Diurese, Anstieg von Serum-Kreatinin.

Ausgeprägtere Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllin-Blutspiegel über 20 µg/ml) auftreten (s. Abschnitt 4.9 „Überdosierung“).

Ambroxol

Immunsystem

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Gesichtsoedem, Atemnot, Pruritus), Fieber.

Selten: Ausschlag, Urtikaria.

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock.

Gastrointestinaltrakt

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie.

Haut und das Unterhautzellgewebe

Sehr selten: Schwere Hautreaktionen wie epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Theophyllin

Bei Theophyllin-Plasmaspiegeln bis zu 20 µg/ml finden sich in der Regel die bekannten Theophyllin-Nebenwirkungen (Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, s. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) mit gesteigerter Intensität.

Vor allem bei Theophyllin-Plasmaspiegeln von mehr als 25 µg/ml können toxische Wirkungen wie Krampfanfälle, plötzlicher Blutdruckabfall, ventrikuläre Arrhythmien, Herz-Kreislaufversagen, Rhabdomyolyse und schwere Magen-Darmerkrankungen (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 Überdosierungserscheinungen auch schon unterhalb der genannten Serumkonzentrationen möglich.

Ambroxol

Intoxikationserscheinungen sind bei Überdosierung von Ambroxol bisher nicht berichtet worden. Es sind kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.

Ambroxol wurde bei parenteraler Gabe bis zu einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag und bei oraler Gabe bis zu einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag gut vertragen.

In Analogie zu vorklinischen Untersuchungen können bei extremer Überdosierung vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Therapie bei Intoxikationen

Bei leichten Überdosierungserscheinungen

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

Durch die verzögerte Freisetzung von Theophyllin aus Broncho-Euphyllin retard ist evtl.

mit lang anhaltenden Intoxikationserscheinungen bzw. einem weiteren Ansteigen des Theophyllin-Serumspiegels zu rechnen. Die im Folgenden angegebenen Maßnahmen sind daher bei Retard-Formulierungen eher zu erwägen.

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 eines β-Blockers titrierend nach Herstellerangaben bei Nicht-Asthmatikern.

Vorsicht

β-Blocker können 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-Plasmaspiegel 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

Theophyllin

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, Gastrointestinaltrakt)
- Inhibierung der Kontraktilität des Uterus
- positive Ino- und Chronotropie am Herzen

Broncho-Euphyllin® retard



- 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 therapeutisch 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 Calcium.

Ambroxol

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mukolytika

ATC-Code: R05CB06

Ambroxol, ein substituiertes Benzylamin, ist ein Metabolit von Bromhexin. Es unterscheidet sich von Bromhexin durch das Fehlen einer Methylgruppe und die Einführung einer Hydroxylgruppe in para-trans-Stellung des Cyclohexylrings.

Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist, wurden sekretolytische und sekretomotorische Effekte in verschiedenen Untersuchungen gefunden.

Durchschnittlich tritt die Wirkung bei oraler Verabreichung nach 30 Minuten ein und hält je nach Höhe der Einzeldosis 6–12 Stunden an.

In vorklinischen Untersuchungen steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleims gefördert werden. Ambroxol bewirkt eine Aktivierung des Surfactant-Systems durch direkten Angriff an den Pneumozysten-Typ 2 der Alveolen und den Clara-Zellen im Bereich der kleinen Atemwege.

Es fördert die Bildung und Ausschleusung von oberflächenaktivem Material im Alveolar- und Bronchialbereich der fetalen und adulten Lunge. Diese Effekte sind in der Zellkultur und *in vivo* an verschiedenen Spezies nachgewiesen.

Weiterhin wurden in verschiedenen präklinischen Untersuchungen antioxidative Effekte von Ambroxol festgestellt. Eine klinische Relevanz konnte daraus bisher nicht abgeleitet werden.

Nach Anwendung von Ambroxol werden die Konzentrationen der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin und Doxycyclin im Sputum und im Bronchialsekret gesteigert. Eine klinische Relevanz konnte daraus bisher nicht abgeleitet werden.

Kombination

Die Zweckmäßigkeit der kombinierten Verabreichung von Theophyllin und Ambroxol ergibt sich aus der synergistischen Wirkung auf die mukoziliäre Clearance. Dadurch wird der Circulus vitiosus bei chronisch obstruk-

tiven Atemwegserkrankungen mit pathologischer Verschleimung „Schwierigkeit der Expektorat des zähen Schleims – vermehrter Hustenreiz – Provokation neuer Bronchospasmen“ stark behindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Theophyllin

Resorption

Theophyllin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert.

Verteilung

Die bronchodilatatorische Wirkung von Theophyllin korreliert mit der Plasmakonzentration. Ein optimaler therapeutischer Effekt bei niedrigem Nebenwirkungsrisiko wird mit Plasmaspiegeln von 8–20 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.

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

Die Elimination von Theophyllin erfolgt durch Biotransformation in der Leber durch das Cytochrom P450 Enzymsystem und durch renale Exkretion. 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, Serumkonzentration und Eliminationshalbwertszeiten erheblich variieren.

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Theophyllin-Clearance sind:

- Lebensalter
- Körpergewicht
- Ernährung
- Rauchgewohnheiten (bei Rauchern wird Theophyllin bedeutend schneller metabolisiert)
- Einnahme von bestimmten Medikamenten (s. 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 zu nächst konzentrationsabhängig. Bei Serum-

konzentrationen am oberen Ende des therapeutischen Bereichs tritt 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 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.

Theophyllin erreicht im Nabelschnurblut ungefähr gleiche Konzentrationen 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.

Ambroxol

Ambroxol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. T_{max} nach oraler Gabe beträgt 1–3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol ist bei oraler Gabe durch einen First-Pass-Metabolismus um ca. 1/3 vermindert.

Es entstehen dabei nierengängige Metabolite (z. B. Dibromanthranilsäure, Glukuronide). Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ca. 85 % (80–90 %). Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 7–12 Stunden. Die Plasma-Halbwertszeit der Summe aus Ambroxol und seiner Metabolite beträgt ca. 22 Stunden.

Ambroxol ist liquor- und plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 90 % renal in Form der in der Leber gebildeten Metabolite. Weniger als 10 % der renalen Ausscheidung ist dem unveränderten Ambroxol zuzuordnen.

Auf Grund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus dem Gewebe ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxol durch Dialyse oder forcierte Dialyse zu erwarten.

Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20–40 % verringert.

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung muss mit einer Kumulation der Metabolite von Ambroxol gerechnet werden.



Bioverfügbarkeit

Theophyllin

Aus der Arzneiform Retardpellet in Broncho-Euphyllin retard wird Theophyllin kontrolliert, vollständig und pH-unabhängig im Gastrointestinaltrakt freigesetzt.

Für Broncho-Euphyllin retard wurde in verschiedenen, vergleichenden Arbeiten eine Bioverfügbarkeit von 90–100 % ermittelt. Die Retardierung von Theophyllin in der Arzneiform Pellet in Broncho-Euphyllin retard verlängert die mittlere Verweildauer von Theophyllin im Plasma auf ca. 20 h, verglichen mit einer oralen Lösung von Theophyllin mit einer mittleren Verweildauer von ca. 8 h.

Ambroxol

Ambroxol wird aus Broncho-Euphyllin retard innerhalb von 5 min vollständig freigesetzt und rasch resorbiert. Maximale Plasmaspiegel von etwa 55 µg/l werden nach durchschnittlich 2,5 h erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“.

Ambroxol weist einen niedrigen Index für akute Toxizität auf. In Studien wurden bei wiederholter Verabreichung von oralen Dosen von 150 mg/kg/Tag (Maus, 4 Wochen), 50 mg/kg/Tag (Ratte, 50 und 78 Wochen), 40 mg/kg/Tag (Kaninchen, 26 Wochen) und 10 mg/kg/Tag (Hund, 52 Wochen) keine Nebenwirkungen oder toxische Auswirkungen auf bestimmte Organe beobachtet.

Chronische Toxizität

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

Untersuchungen mit Ambroxol an zwei Tierarten zeigten keine substanzbedingten Veränderungen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Theophyllin

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.

Ambroxol

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Ambroxol. Karzinogenitätsstudien, bei denen Ambroxolhydrochlorid als diätetischer Zusatz bei Mäusen (50, 200 und 800 mg/kg/Tag) und bei Ratten (65, 250 und 1000 mg/kg/Tag) 105 bzw. 116 Tage lang angewendet wurde, verliefen negativ.

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 induzierte es nach i.p.-Gabe sowohl Gaumenspalten als auch Missbildungen der Zehen.

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

Embryotoxizitäts- und Teratogenitätsuntersuchungen zu Ambroxol an Ratte und Kaninchen haben bis zu einer Dosis von 3 g/kg bzw. 200 mg/kg keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten war erst oberhalb einer Dosis von 50 mg/kg beeinträchtigt.

Fertilitätsstörungen bei Weibchen und Männchen wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 0,5 g/kg nicht beobachtet. Bei Konzentrationen von 500 mg/kg/Tag war Ambroxol leicht toxisch für Mutter- und Jungtiere, wie durch eine verzögerte Gewichtszunahme und reduzierte Wurfanzahl aufgezeigt werden konnte.

Ambroxol überwindet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch (Tier) über. Mit der Anwendung beim Menschen bis zur 28. Schwangerschaftswoche und während der Stillzeit liegen bisher keine Erfahrungen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat; Maisstärke; Povidon K 25; Magnesiumstearat; Talkum; Methylcellulose; mikrokristalline Cellulose; Carmellose-Natrium; Celluloseacetat; Triethylcitrat; Gelatine; gereinigtes Wasser; Titandioxid (E 171); Indigocarmin (E 132).

Hinweis für Diabetiker

1 Hartkapsel, retardiert, enthält 43,53 mg Lactose-Monohydrat und 8,4 mg Maisstärke (± 0,004 BE).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Dieses Arzneimittel 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

Blisterpackungen: Hart-PVC-Folie/Hart-Aluminiumfolie

Packungsgrößen:

100 Hartkapseln, retardiert

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

1810.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.02.1989/20.11.2001

10. STAND DER INFORMATION

November 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin