

2014-01-08 vr

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Unifyl retard 200 mg Tabletten  
Unifyl retard 300 mg Tabletten  
Unifyl retard 400 mg Tabletten  
Unifyl retard 600 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Je 1 Retardtablette enthält  
200 mg Theophyllin, bzw.  
300 mg Theophyllin, bzw.  
400 mg Theophyllin, bzw.  
600 mg Theophyllin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Unifyl retard 200 mg Tabletten: weiße bikonvexe kapselförmige Tabletten mit Schmuckkerbe ohne Prägung

Unifyl retard 300 mg Tabletten: weiße bikonvexe kapselförmige Tabletten mit Schmuckkerbe und einseitiger Prägung U 300

Unifyl retard 400 mg Tabletten: weiße bis gelblichweiße bikonvexe kapselförmige Tabletten mit Schmuckkerbe und einseitiger Prägung UNIFYL

Unifyl retard 600 mg Tabletten: weiße bis gelblichweiße bikonvexe kapselförmige Tabletten mit beidseitiger Schmuckkerbe und einseitiger Prägung UNI 600

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Unifyl retard wird angewendet zur Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale und/oder mittel- bis schwergradiger chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (z.B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Hinweis: Es wird empfohlen, die Dauertherapie dieser Erkrankung mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z.B. langwirksamen  $\beta$ -Sympathomimetika und Glukokortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzögerter Theophyllinfreisetzung wie Unifyl retard Tabletten sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder einer akuten Bronchospastik bestimmt.

Theophyllin sollte bei der Behandlung von Asthma bei Kindern nicht als Arzneimittel der ersten Wahl eingesetzt werden.

### **4.2 Dosierung und Art Anwendung**

#### **Dosierung**

Aufgrund individueller und altersabhängiger Schwankungen des Theophyllin-Metabolismus ist stets eine individuelle Dosiseinstellung erforderlich, abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit.

Die Dosierung sollte anhand der Theophyllin-Serumkonzentration ermittelt werden (anzustrebender Bereich 8 - 12 (20)  $\mu\text{g/ml}$ ). Kontrollen des Theophyllin-Serumspiegels sind insbesondere bei mangelhafter Wirksamkeit oder Auftreten unerwünschter Wirkungen angezeigt.

Unifyl retard steht zur erforderlichen individuellen Dosierung in den Stärken 200 mg, 300 mg, 400 mg und 600 mg zur Verfügung.

Wird von einem nicht retardierten auf ein retardiertes Theophyllin-Präparat gewechselt, so ist zu beachten, dass die angegebene Tagesdosis evtl. reduziert werden kann. Bei der Umstellung von einem Theophyllin-Retardpräparat auf ein anderes sollte der Theophyllinserumspiegel kontrolliert werden, da sich die Präparate in ihrer Bioverfügbarkeit unterscheiden können.

Sollte es zu Überdosierungserscheinungen kommen, so sollte je nach Schweregrad die nächste Dosis ausgelassen oder um 50 % vermindert werden. Eine notwendige Dosiskorrektur sollte möglichst anhand des Theophyllin-Spiegels im Serum (Therapeutisches Drug Monitoring: TDM) ermittelt werden.

#### **Dosiseinstellung**

Die Behandlung wird mit der Hälfte der empfohlenen Erhaltungsdosis kurz vor dem Schlafengehen begonnen. In jeweils zweitägigen Abständen kann durch stufenweise Steigerung die Erhaltungsdosis für die Dauertherapie erreicht werden.

Zur Bestimmung der Initialdosis ist eine eventuelle Vormedikation mit Theophyllin oder seinen Verbindungen hinsichtlich einer Dosisverminderung zu berücksichtigen.

## Erhaltungsdosis

Die folgende Tabelle liefert eine Übersicht über die empfohlenen Richtwerte zur Erhaltungsdosis.

	Körpergewicht in kg *	Tagesdosis Theophyllin in mg/kg Körpergewicht	Unifyl retard 200mg Tbl/Tag	Unifyl retard 300mg Tbl/Tag	Unifyl retard 400mg Tbl/Tag	Unifyl retard 600mg Tbl/Tag
Jugendliche (12-16 Jahre)	40-60	13	3-4	2	--	--
Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren), Nichtraucher	60-70	11-13	--	2-3	2	1-2

\* Für die Ermittlung der Dosis ist das Normalgewicht als Körpergewicht einzusetzen da Theophyllin kaum vom Fettgewebe aufgenommen wird.

## Kinder und Jugendliche

### Kinder unter 6 Jahren:

Unifyl retard Tabletten sollten bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden. Es sind andere Darreichungsformen erhältlich, die für Kinder unter 6 Jahren besser geeignet sind.

### Kinder ab 6 Jahren bis unter 12 Jahren:

Unifyl retard Tabletten sollten nicht an Kinder mit einem Körpergewicht unter 22 kg verabreicht werden. Bei Kindern unter 12 Jahren ist die Dosierbarkeit bei der Einstellung mit den vorhandenen Stärken nicht gegeben. Die Erhaltungsdosis für Kinder unter 12 Jahren ist 9 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich.

## Erhöhung der Erhaltungsdosis (siehe auch Abschnitt 4.4)

- Raucher  
Raucher benötigen im Vergleich zu Nichtrauchern eine höhere körperlgeichtsbezogene Theophyllin-Dosis infolge einer erhöhten Eliminationsrate. Bei Rauchern, die das Rauchen einstellen, sollte wegen des Anstiegs des Theophyllin-Spiegels vorsichtig dosiert werden.
- Patienten mit Hyperthyreose (und zu Beginn einer Akutbehandlung einer Hyperthyreose) oder Patienten mit cystischer Fibrose  
Die Theophyllin-Clearance kann beschleunigt sein. Dies erfordert die Gabe höherer Dosen und eine Überwachung der Theophyllin-Serumspiegel bei solchen Patienten.

## Herabsetzung der Erhaltungsdosis (siehe auch Abschnitt 4.4)

- Die Anwendung bei alten, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensivtherapierten Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch Messung des Theophyllin-Serumspiegels kontrolliert werden.
- Ältere Patienten  
Bei älteren Patienten (ab dem 60. Lebensjahr) ist die Theophyllinausscheidung verlangsamt und Theophyllinspiegelkontrollen sind daher indiziert.
- Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen  
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Theophyllinausscheidung sehr häufig

verlangsamt. Bei höhergradigen Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Kumulierung von Theophyllin-Metaboliten kommen. Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen benötigen daher geringere Dosen. Dosissteigerungen müssen mit besonderer Vorsicht erfolgen.

- Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, akutem Lungenödem, chronischem Cor pulmonale, schwerem Sauerstoffmangel, Lungenentzündung, akuten fieberhaften Erkrankungen und Virusinfektionen oder anhaltend hohem Fieber ist entsprechend der verzögerten Theophyllinelimination niedriger zu dosieren.
- Patienten mit Hypothyreose (und bei Beginn einer Akutbehandlung einer Hypothyreose) Aufgrund der möglicherweise verringerten Theophyllin-Clearance kann eine Dosisreduktion und eine Überwachung der Theophyllin-Serumspiegel notwendig sein.

### **Dauer der Anwendung**

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

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Unifyl retard Tabletten sollen nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Um die Retard-Wirkung zu erhalten, dürfen die Tabletten nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Die Einnahme von zerkauten oder zerkleinerten Retardtabletten führt zu einer raschen Freisetzung von Theophyllin und einer potentiell toxischen Dosis.

Eine einmal tägliche Gabe abends ist bei Patienten angezeigt, die vorwiegend unter nächtlicher und frühmorgendlicher Atemnot leiden. Bei Beschwerden vorwiegend während des Tages ist eine zweimal tägliche Gabe, morgens und abends, angezeigt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Unifyl retard Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Theophyllin), andere Xanthinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- frischem Herzinfarkt,
- akuten tachykarden Arrhythmien,
- gleichzeitiger Behandlung mit Ephedrin bei Kindern,
- Kindern unter 6 Monaten.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Unifyl retard sollte nur bei strengster Indikation und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- instabiler Angina pectoris,
- Neigung zu tachykarden Arrhythmien (Theophyllin kann Arrhythmien verschlimmern),
- schwerer Hypertonie,
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie,
- Hyperthyreose,
- Epilepsie (Risiko erhöhter Häufigkeit und längerer Dauer von Anfällen),
- Patienten die eine Elektrokrampftherapie erhalten (Theophyllin kann Anfälle verlängern. Das Auftreten eines Status epilepticus ist möglich),
- Ulcus ventriculi oder duodeni (Theophyllin kann den Magen/Darm-Trakt reizen und die Magensekretion steigern),

- Porphyrie,
- schwerer Leber- und Nierenfunktionsstörung,
- älteren männlichen Patienten mit eingeschränkter Blasenentleerung, z.B. durch eine vergrößerte Prostata, da es zur Harnretention kommen kann.

Vorsicht ist auch geboten bei

- sehr hohen Theophyllin-Serumkonzentrationen (mögliches Auftreten von Krämpfen, Konvulsionen, supraventrikulärer Tachykardie),
- alten, polymorbiden, schwerkranken und/oder intensivmedizinisch therapierten Patienten. Aufgrund des erhöhten Intoxikationsrisikos soll die Anwendung von Unifyl retard Filmtabletten durch therapeutisches Drug Monitoring (TDM) kontrolliert werden, siehe auch Abschnitt 4.2.

Bei Patienten mit

- Herzerkrankungen oder Herzinsuffizienz,
- Lebererkrankungen,
- Verschlechterung eines Lungenleidens,
- Hypothyreose (und bei Beginn einer Akutbehandlung einer Hypothyreose),
- anhaltendem hohem Fieber,
- Virusinfekten oder
- höherem Alter (über 60 Jahren)

kann aufgrund der (möglicherweise) verringerten Theophyllin-Clearance eine Dosisreduktion und Überwachung der Theophyllin-Spiegel erforderlich sein, siehe auch Abschnitt 4.2.

Bei Patienten mit

- Hyperthyreose (und zu Beginn einer Akutbehandlung einer Hyperthyreose) oder
- cystischer Fibrose

kann die Theophyllin-Clearance beschleunigt sein. Dies erfordert die Gabe höherer Dosen und eine Überwachung der Theophyllin-Serumspiegel bei solchen Patienten (siehe auch Abschnitt 4.2).

Im Falle einer unzureichenden Wirkung der empfohlenen Dosis und bei Eintreten unerwünschter Ereignisse sollte die Plasmakonzentration von Theophyllin überwacht werden.

#### *Akute fieberhafte Erkrankung*

Fieber senkt die Clearance von Theophyllin. Eine Dosisreduktion zur Vermeidung einer Intoxikation kann erforderlich sein.

Unifyl retard ist aufgrund der verzögerten Theophyllin-Freisetzung nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder akuter Bronchospasmen geeignet.

Bei Langzeitanwendung wird die Kontrolle des Theophyllin-Serumspiegels in 6- bis 12-monatigen Intervallen empfohlen.

Einmal gut eingestellte Patienten sollten nicht ohne vorherige klinische Beurteilung und neuerliche Dosistitration von einem Xanthin-Retardpräparat auf ein anderes umgestellt werden.

## **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 Theophyllinabbaus führen.

Ein **beschleunigter Theophyllin-Abbau und/oder eine verminderte Bioverfügbarkeit** sowie eine verminderte Wirksamkeit finden sich bei gleichzeitiger Behandlung mit folgenden Arzneimitteln:

- Aminoglutethimid,
- Carbamazepin,
- Isoprenalin,
- Moricizin,
- Phenytoin,
- Rifampicin,
- Ritonavir,
- Sulfinpyrazon,
- Barbiturate (besonders Pheno- oder Pentobarbital) und
- Johanniskraut (Hypericum perforatum).

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.

Rauchen und Alkoholkonsum kann die Theophyllinausscheidung ebenfalls erhöhen.

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

- Allopurinol
- Carbimazol
- Cimetidin
- Chinolone (Gyrasehemmer, wie z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin, Grepafloxacin, Clinafloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Pipemidsäure)
- Disulfiram
- Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Spiramycin)
- Ca-Antagonisten (z.B. Verapamil, Diltiazem)
- Isoniazid (auch gegenteilige Wirkung möglich)
- Propranolol
- Propafenon
- Ticlopidin
- Fluconazol
- Interferon
- Methotrexat
- Mexiletin
- Nizatidin
- Pentoxifyllin
- Tiabendazol
- Zileuton
- Phenylpropanolamin
- Aciclovir
- bestimmte Antidepressiva (z.B. Viloxazin, Fluvoxamin)
- orale Kontrazeptiva
- BCG-Impfung, Gripeschutzimpfung

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Isoniazid kann es sowohl zu einem beschleunigten Theophyllin-Abbau als auch zu einem verzögerten Abbau des Theophyllin-Blutspiegels kommen. Theophyllinspiegelkontrollen sind angezeigt.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciprofloxacin ist die Theophyllindosis 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 Theophyllinkonzentrationsbestimmungen durchzuführen. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, kann es notwendig sein, die Dosis von Theophyllin herabzusetzen.

Theophyllin und Fluvoxamin sollten grundsätzlich nicht gemeinsam angewendet werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung unverzichtbar ist, sollte die Theophyllindosis reduziert und der Theophyllin-Plasmaspiegel engmaschig überwacht werden.

**Die Theophyllin-Plasmaspiegel** können durch Erkrankungen der Schilddrüse und damit verbundene Behandlungen **verändert werden**. Die Dosis ist dementsprechend anzupassen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es liegen widersprüchliche Berichte über die Potenzierung von Theophyllin durch Grippeimpfstoffe vor, und Ärzte sollten bedenken dass mögliche Wechselwirkungen zu erhöhten Theophyllinspiegeln führen könnten.

Theophyllin kann die Wirkung folgender Arzneimittel **abschwächen**:  $\beta$ -Blocker, Adenosin (Hemmung der Wirkung), Benzodiazepine (Abschwächung der Wirkung), Lomustin und Lithium (gesteigerte Clearance). Eine gleichzeitige Anwendung erfordert Vorsicht.

Die gleichzeitige Gabe mit Lomustin kann eine Thrombozytopenie zur Folge haben.

Theophyllin kann die Wirkung von Furosemid, Digitalis-Glykosiden, Reserpin und Ephedrin **verstärken**.

Theophyllin wirkt **synergistisch** mit  $\beta$ -Sympathomimetika, Glucagon, anderen xanthinhaltigen Medikamenten (Coffein) und anderen Methylxanthinen (z.B. in Kaffee, Schokolade, Schwarztee). Bei der Bestimmung von Theophyllin im Serum mittels HPLC oder spektrophotometrischer Methoden können falsch erhöhte Werte erhalten werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ephedrin kann die Inzidenz toxischer Wirkungen steigern.

Die gleichzeitige Gabe von Halothan kann zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.

Eine Hypokaliämie, die durch  $\beta$ -2-Agonisten, Steroide, Diuretika oder Hypoxie hervorgerufen wird, kann durch Xanthine verstärkt werden, daher wird bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle des Kalium-Blutspiegels empfohlen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit schwerem Asthma, die hospitalisiert werden müssen, anzuraten. Theophyllin kann die Steady-state-Spiegel von Phenytoin senken.



Bei gleichzeitiger Behandlung mit dem Raucherentwöhnungsmittel Bupropion ist das Risiko von Krampfanfällen erhöht. Die Interaktion beruht auf einem additiven Effekt der betroffenen Arzneimittel auf die Krampfschwelle.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Fertilität*

Klinische Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

##### *Schwangerschaft*

Theophyllin passiert die Plazentaschranke.

Während der Schwangerschaft sollte daher Theophyllin nur bei zwingender Indikation verordnet werden.

Zu einer Anwendung während der ersten drei Schwangerschaftsmonate liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte eine Einnahme von Theophyllin während dieser Zeit vermieden werden.

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. Aus diesem Grund sollte Theophyllin stillenden Frauen nur gegeben werden, wenn der zu erwartende Nutzen das Risiko für das Kind überwiegt, und die therapeutische Theophyllin-Dosis ist so niedrig wie möglich zu halten. Das Stillen sollte unmittelbar vor der Gabe des Arzneimittels erfolgen. Das gestillte Kind muss in Hinblick auf mögliche Theophyllinwirkungen 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 von Theophyllin auf das Zentralnervensystem (z.B. Unruhe, Kopfschmerz, Tachykardie) oder Tremor kann die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Schwere Nebenwirkungen können vor allem bei einer Überdosierung (Theophyllin-Blutspiegel über 20 µg/ml) auftreten.

Der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (>1/10)

Häufig (>1/100, <1/10)

Gelegentlich (>1/1 000, <1/100)

Selten (>1/10.000, <1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

Gelegentlich: anaphylaktische, anaphylaktoide Reaktionen und Überempfindlichkeit gegenüber Theophyllin



### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Gelegentlich: Veränderungen der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Kalzium- und Kreatinin sowie Hyperglykämie und Hyperurikämie

### **Psychiatrische Erkrankungen**

Gelegentlich: Agitiertheit, Angst, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen

### **Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Tremor, Krämpfe, Vertigo

### **Herzerkrankungen**

Gelegentlich: Tachykardien, Arrhythmien, Palpitationen, Blutdruckabfall

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Nausea

Gelegentlich: Emesis, Magenreizung, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Auftreten oder Verschlechterung eines bestehenden gastroösophagealen Refluxes

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Gelegentlich: Pruritus, Hautausschlag

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Gelegentlich: verstärkte Diurese, Harnretention (siehe auch Abschnitt 4.4 – Harnretention bei älteren Männern mit vorbestehenden teilweisen Harnröhrenverengungen)

### **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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

## **4.9 Überdosierung**

Theophyllin hat eine enge therapeutische Breite.

### **Symptome einer Theophyllin-Intoxikation:**

Bei Theophyllin-Serumspiegeln über 20 µg/ml ist mit toxischen Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen (auch blutigem), abdominalen Schmerzen, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Störungen des Säure/Basenhaushalts, Rhabdomyolyse, Sinustachykardie, ventrikulären Arrhythmien, Unruhe, Krampfanfällen oder epileptischen Anfällen, plötzlichem Blutdruckabfall bis zum Herz-Kreislaufversagen und in schweren Fällen auch Koma zu rechnen, wobei der Schweregrad bei höheren Serumkonzentrationen progressiv zunimmt. Bei Theophyllin-Serumspiegeln über 30 µg/l nehmen zentral ausgelöste Krämpfe an Häufigkeit zu. Insbesondere Kinder reagieren empfindlich auf Theophyllinüberdosierungen.

**Therapie bei Überdosierung:**

**Therapie bei leichten Überdosierungserscheinungen:**

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

**Therapie akuter Theophyllinintoxikationen:**

Der Magen sollte entleert werden. Orale Gabe von Aktivkohle zeigte sich wirksam bei der Eindämmung hoher Theophyllin-Serumspiegel. Bei schweren Vergiftungen ist eine Aktivkohle-Hämoperfusion durchzuführen.

Retardtabletten können über Stunden Wirkstoff freisetzen, was durch die Bildung von Tablettenklumpen oder Bezoaren im Magen gefördert wird.

Die Symptome der Überdosierung sind entsprechend zu behandeln:

**bei Krampfanfällen** Diazepam i.v., keine Barbiturate.

**bei vitaler Bedrohung** Überwachung der Vitalfunktionen (Blutdruck, Flüssigkeitsbilanz), Atemwege freihalten, Zufuhr von Sauerstoff. Bei sehr hohen Dosen ev. Hämoperfusion oder Hämodialyse.

**bei bedrohlichen Herzrhythmusstörungen** i.v.-Gabe von Verapamil.

**Vorsicht:** 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, Theophyllin

ATC-Code: R03DA04

Theophyllin gehört zur Gruppe der Methylxanthine (Purinderivate).

Theophyllin ist ein Bronchospasmolytikum. Zusätzlich beeinflusst es die Funktion vieler Zellen, die an den mit Asthma und der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung verbundenen Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Am wichtigsten sind dabei möglicherweise die gesteigerte Aktivität der regulatorischen T-Zellen sowie die Abschwächung der Eosinophilen- und Neutrophilenfunktion. Diese Eigenschaften dürften zu der antiphlogistischen vorbeugenden Wirkung bei Asthma und der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung beitragen.

Das breite Wirkspektrum 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 Dyspnoe-Empfindens
- Gefäßdilatation

- Relaxation der glatten Muskulatur (z.B. Gallenblase, Gastrointestinaltrakt)
- Hemmung 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 im oberen therapeutischen Bereich liegen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### **Resorption:**

Theophyllin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert.

Die Freisetzung aus Unifyl retard wird nicht von der Nahrungsaufnahme beeinflusst.

### **Verteilung:**

Theophyllin verteilt sich im ganzen Körper in allen Geweben mit Ausnahme des Fettgewebes. Die maximale Plasmakonzentration im Steady-state ( $C_{max/ss}$ ) von Unifyl retard 400 mg wurde bei zweimal täglicher Gabe im Nüchternzustand mit 11,57 µg/ml und nach Nahrungsaufnahme mit 11,73 µg/ml bestimmt. Für Unifyl retard 600 mg wurde bei einmal täglicher Gabe nach Nahrungsaufnahme ( $C_{max/ss}$ ) ein Wert von 9,92 µg/ml bestimmt.

Therapeutische Theophyllin-Plasmakonzentrationen (8 - 20 µg/ml) sind beim Erwachsenen im Steady-state unter Theophyllin retard 1x täglich abends über 24 Stunden dem zirkadianen Rhythmus angepasst nachweisbar.

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

### **Metabolismus:**

Die Metabolisierung von Theophyllin erfolgt durch Biotransformation in der Leber durch das Cytochrom P450-Enzymsystem.

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

Die Theophyllin-Metabolisierung unterliegt großen individuellen Schwankungen, sodass Clearance, Serumkonzentrationen und Eliminationshalbwertszeiten erheblich variieren.

Für Kinder ist auf Grund der rascheren Metabolisierung eine Aufteilung auf 2 Gaben pro Tag die geeignete Dosierung.

### **Elimination:**

Die Elimination von Theophyllin erfolgt hauptsächlich durch renale Exkretion. Beim Erwachsenen werden etwa 7-13 % unverändert im Harn ausgeschieden.

Beim Neugeborenen werden hingegen ca. 50 % unverändert und erhebliche Teile in Form von Coffein eliminiert. Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Theophyllin-clearance sind Lebensalter, Körpergewicht, Ernährung, Rauchgewohnheiten (bei Rauchern wird Theophyllin bedeutend schneller metabolisiert), Einnahme anderer Medikamente (siehe Abschnitt 4.5), Erkrankungen und/oder Funktionsstörungen von Herz, Leber, Lunge und Virusinfektionen.

### **Kinder und Jugendliche:**

Die wirksamen Plasmakonzentrationen liegen bei 8 – 12 µg/ml. Plasmakonzentrationen von 20 µg/ml dürfen nicht überschritten werden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Daten aus präklinischen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zum krebserzeugenden Potential erbrachten keine besonderen Hinweise auf Risiken bezüglich der Anwendung am Menschen.

An der Ratte zeigte Theophyllin keine teratogene Wirkung. Bei der Maus induzierte Theophyllin 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**

Hydroxyethylcellulose, Povidon, Cetylstearylalkohol, Macrogol 6000, Magnesiumstearat und Talkum.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Unifyl retard 200 mg und 300 mg PVC/PVDC-, Unifyl retard 400 mg und 600 mg PVC-Durchdrückpackung mit Aluminiumfolie.

**Packungsgrößen:** 20 und 50 Stück

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.  
1070 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Unifyl retard 200 mg Tabletten: Z.Nr.: 1-18171  
Unifyl retard 300 mg Tabletten: Z.Nr.: 1-18815  
Unifyl retard 400 mg Tabletten: Z.Nr.: 1-17835  
Unifyl retard 600 mg Tabletten: Z.Nr.: 1-18818

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

Datum der Erteilung / letzten Verlängerung der Zulassung  
Unifyl retard 200 mg Tabletten: 8. Oktober 1986 / 14. Dezember 2011  
Unifyl retard 300 mg Tabletten: 7. Dezember 1989 / 14. Dezember 2011  
Unifyl retard 400 mg Tabletten: 30. März 1984 / 14. Dezember 2011  
Unifyl retard 600 mg Tabletten: 7. Dezember 1989 / 14. Dezember 2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2014

## **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig