

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Solosin retard
270 mg Retardtabletten

Solosin retard mite
135 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Solosin retard
1 Retardtablette Solosin retard enthält 270 mg Theophyllin.

Solosin retard mite
1 Retardtablette Solosin retard mite enthält 135 mg Theophyllin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Solosin retard
Retardtablette.

Weißer, längliche, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „NRL“ und einem Firmenzeichen auf beiden Seiten.

Solosin retard mite
Retardtablette.

Weißer, längliche, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „NRN“ und einem Firmenzeichen auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bronchospasmolytikum/Antiasthmaticum.

Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem).

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

Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Solosin retard/retard mite, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Theophyllin ist individuell nach Wirkung zu dosieren. Die Dosierung sollte möglichst anhand der Theophyllin-Serumkonzentration ermittelt werden (anzustrebender Bereich: 8–12 Mikrogramm/ml, 20 Mikrogramm/ml sollen nicht überschritten werden). Kontrollen des Theophyllin-Serumspiegels sind insbesondere bei mangelhafter 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.

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 körperlgegewichtsbezogene Theophyllin-Dosis, da die Eliminationsrate erhöht ist. 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 unter Abschnitt 4.5) ist die Theophyllin-Ausscheidung sehr häufig verlangsamt. Weiterhin ist über eine reduzierte Theophyllin-Ausscheidung nach Influenza- und BCG-Impfung berichtet worden, sodass 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

Solosin darf bei Kindern unter 6 Monaten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Kinder ab 6 Monaten benötigen im Vergleich zu nicht rauchenden Erwachsenen eine höhere körperlgegewichtsbezogene Theophyllin-Dosis, da bei dieser Patientengruppe die Eliminationsrate höher ist. Solosin retard mite sollte bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden. Es stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung, die bei Kindern unter 6 Jahren besser geeignet sind.

Solosin retard sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden. Es stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung, die bei Kindern unter 12 Jahren besser geeignet sind.

Ältere Patienten

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

Die Anwendung von Solosin bei alten, polymorbiden, schwer kranken und/oder intensivmedizinisch therapierten Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Empfohlenes Dosierungsschema:

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

Siehe Tabelle.

Die Tagesdosis soll auf eine morgendliche und eine abendliche Dosis verteilt werden.

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 retardierten Theophyllin-Präparat auf ein anderes sollte der Theophyllin-Spiegel kontrolliert werden, da sich die Präparate in ihrer Bioverfügbarkeit unterscheiden können. Dies ist ebenfalls bei der Verabreichung von hohen Dosen empfehlenswert.

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 (TDM) ermittelt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Solosin soll nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

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

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

Alter in Jahren	Körpergewicht in kg	Tägliche Dosis in mg Theophyllin je kg Körpergewicht ¹	Anzahl Retardtabletten pro Tag	
			Solosin retard	Solosin retard mite
6–8	20–25	24	–	3 × 1 Tabl. bis 2 × 2 Tabl.
8–12	25–40	20	–	2 bis 3 × 2 Tabl.
12–16	40–60	18	3 × 1 Tabl. bis 2 × 2 Tabl.	3 × 2 Tabl. bis 2 × 4 Tabl.
Erwachsene Nichtraucher	60–70	11–13	3 × 1 Tabl.	3 × 2 Tabl.
Raucher	60–70	18	2 × 2 Tabl.	4 × 2 Tabl.

¹Bei adipösen Patienten ist hier das Normalgewicht einzusetzen.

4.3 Gegenanzeigen

- Solosin darf nicht angewendet werden bei:
- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Theophyllin oder einem der weiteren Bestandteile von Solosin (siehe auch Abschnitt 6.1),
 - frischem Herzinfarkt,
 - akuten tachykarden Arrhythmien,
 - Kindern unter 6 Monaten (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Solosin 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 Zwölffingerdarmgeschwülre,
 - Porphyrie,
 - schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.

Die Anwendung von Solosin bei alten, polymorbiden, schwer kranken und/oder intensivmedizinisch therapierten Patienten ist mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden und soll daher durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die eine Elektrokrafttherapie 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.

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.

Solosin wirkt synergistisch mit anderen xanthinhaltigen Medikamenten, β -Sympathomimetika, Koffein und ähnlichen Stoffen.

Ein beschleunigter Theophyllin-Abbau und/oder eine verminderte Bioverfügbarkeit sowie eine verminderte Wirksamkeit können

- bei Rauchern,
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Barbituraten (besonders Pheno- oder Pentobarbital), Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Primidon, Sulfipyrazon, Ritonavir, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) und Aminoglutethimid auftreten.

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

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, Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Spiramycin), Chinolonen (Gyrasehemmstoffen, s. u.), Isonikotinsäurehydrazid, Tiabendazol, Calciumantagonisten (z. B. Verapamil, Diltiazem), Propranolol, Propafenon, Mexiletin, Ticlopidin, Cimetidin, Allopurinol, α -Interferon, Rofecoxib, Pentoxifyllin, Fluvoxamin, Viloxazin, Disulfiram, Zileuton, Phenylpropanolamin, Influenza- und BCG-Vakzinen. Hierbei kann eine Dosisverminderung von Theophyllin angezeigt sein.

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

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.

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

Die Wirkung von Lithiumcarbonat, β -Rezeptorenblockern, Adenosin und Benzodiazepinen (z. B. Diazepam) kann durch gleichzeitige Gabe von Solosin abgeschwächt werden.

Theophyllin verstärkt die harntreibende Wirkung von Diuretika.

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

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

Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen von Theophyllin sind Serumspiegelkontrollen bei längerfristiger Anwendung von Solosin mit anderen Medikamenten allgemein ratsam.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Kaffee wirkt verstärkend auf die Wirkung von Theophyllin. Rauchen steigert den

Theophyllin-Abbau und schwächt somit die Wirkung ab.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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.

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

Diese Arzneimittel können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten in größerer Höhe oder ohne festen Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Medikamenten, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Stoffwechsel, Elektrolyte

Veränderungen der Serumelektrolyte, insbesondere Hypokaliämie, Anstieg von Serumcalcium und -kreatinin sowie Hyperglykämie und Hyperurikämie.

Immunsystem

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Theophyllin (u. a. Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Bronchospasmen) einschließlich anaphylaktischer Reaktionen.

Nervensystem

Kopfschmerzen, Erregungszustände, Tremor, Unruhe, Schlaflosigkeit, Schwindel, Krampfanfälle.

Herz-Kreislauf-System

Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Blutdruckabfall.

Magen-Darm-Trakt

Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Stimulation der Magensäuresekretion.

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

Urogenitaltrakt

Verstärkte Diurese.

Ausgeprägtere Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllin-Blutspiegel über 20 Mikrogramm/ml) auftreten (siehe unter 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
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

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

Vor allem bei Theophyllin-Blutspiegeln von mehr als 25 µg/ml können toxische Wirkungen wie Krampfanfälle, plötzlicher Blutdruckabfall, ventrikuläre Arrhythmien, Herz-Kreislauf-Versagen, Rhabdomyolyse und schwere Magen-Darm-Erscheinungen (u.a. gastrointestinale Blutungen) auftreten.

Solche Reaktionen können auch ohne die Vorboten leichter Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere Kinder reagieren empfindlich auf Theophyllin-Überdosierungen. Bei einer Vergiftung mit retardierten Theophyllin-Präparaten können die Symptome verzögert auftreten.

Bei erhöhter individueller Theophyllin-Empfindlichkeit sind schwerere Überdosierungsercheinungen auch schon unterhalb der genannten Serumkonzentrationen möglich.

Therapie bei Intoxikationen

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

Therapie aller Theophyllin-Intoxikationen

Bis zu zwei Stunden nach oraler Einnahme kann eine Magenspülung sinnvoll sein.

Zur weiteren Giftentfernung sollte wiederholt Aktivkohle, ggf. in Kombination mit einem schnell wirksamen Laxans (z.B. Glaubersalz) verabreicht werden.

Bei zentralnervösen Reaktionen

(z.B. Unruhe und Krämpfen):
Diazepam i.v., 0,1–0,3 mg/kg Körpergewicht, 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:

Intravenöse Gabe von Propranolol bei Nichtasthmatikern (1 mg bei Erwachsenen, 0,02 mg/kg Körpergewicht bei Kindern), diese Dosis kann alle 5–10 Minuten bis zur Rhythmusnormalisierung oder bis zur Höchstdosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht wiederholt werden.

Vorsicht:

Propranolol kann bei Asthmatikern schwere Bronchospasmen auslösen. Bei Asthmapatienten 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 weitere Behandlung einer Vergiftung mit Solosin richtet sich nach dem Ausmaß und Verlauf sowie den vorliegenden Symptomen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Methylxanthine (Purinderivate),
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,
- 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 therapeutisch genutzten Bereich liegen. Andere diskutierte Mechanismen umfassen einen Antagonismus zu Adenosinrezeptoren (Prostaglandin-Antagonismus), Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, Induktion von Apoptose sowie eine Translokation von intrazellulärem Calcium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Theophyllin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert.

Dabei kann bei Retardformen durch Nahrungsaufnahme sowohl die Resorptionsgeschwindigkeit (Verzögerung oder Beschleunigung, „dose-dumping“) als auch die relative Verfügbarkeit beeinflusst werden. Bedingt durch die spezielle Retardmatrix-Galenik der Solosin-Retardtabletten bleibt die Bioverfügbarkeit von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme unbeeinflusst (siehe unten Bioverfügbarkeit Punkt c).

Die bronchodilatatorische Wirkung von Theophyllin korreliert mit der Serumkonzentration. Wirksame Serumkonzentrationen: 8–12 Mikrogramm/ml (20 Mikrogramm/ml sollen nicht überschritten werden).

Bei parenteraler Gabe tritt die Wirkung innerhalb von Minuten ein, sobald ein Theophyllin-Serumspiegel von ca. 5 Mikrogramm/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.

Die Elimination von Theophyllin erfolgt durch Biotransformation in der Leber durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem (u.a. CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4) und durch renale Exkretion. Hauptsächlich wird Theophyllin 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 Koffein eliminiert.

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.

Die hepatische Theophyllin-Metabolisierung schwankt beträchtlich interindividuell, sodass

Clearance, Serumkonzentrationen und Eliminationshalbwertszeiten erheblich variieren.

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Theophyllin-Clearance sind (siehe auch 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. Bei Serumkonzentrationen im oberen therapeutischen Bereich tritt ein Sättigungseffekt der Clearance auf, sodass schon geringe Dosiserhöhungen einen überproportionalen Anstieg des Theophyllin-Serumspiegels verursachen.

Auch die Plasmahalbwertszeit von Theophyllin zeigt große Unterschiede. Sie beträgt bei nicht rauchenden, 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 Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz oder Lebererkrankungen mehr als 24 Stunden betragen.

Mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft kann das Verteilungsvolumen von Theophyllin ansteigen, die Plasmaproteinbindung und die Clearance können 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, was je nach kindlicher Clearance-Rate und mütterlichem Serumspiegel für eine Akkumulation beim gestillten Säugling ausreichen kann.

Bioverfügbarkeit

a) Absolute Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1981 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 8 Probanden nach Einmalgabe einer Retardtablette Solosin retard (270 mg Theophyllin) p.o. im Vergleich zu einer intravenösen Kurzzeitinjektion (200 mg Theophyllin) ergab eine absolute Bioverfügbarkeit von 111 % (geometrisches Mittel).

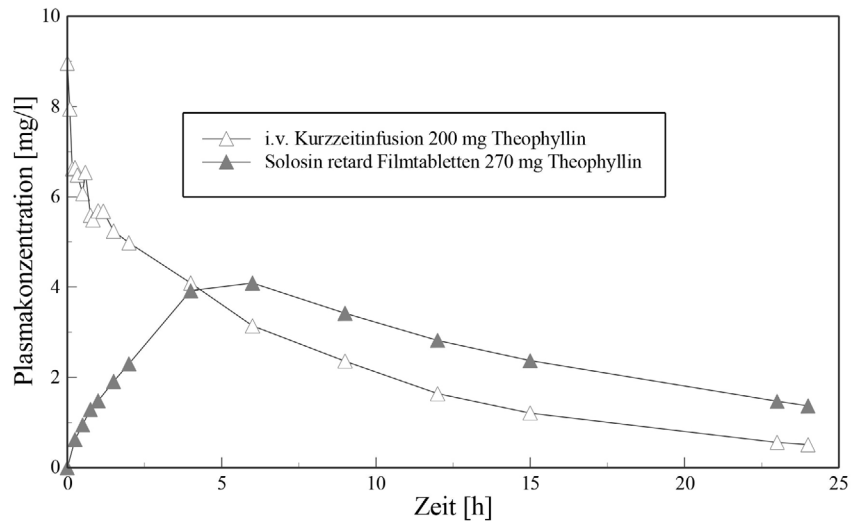
Siehe Tabelle und Abbildung.

b) Relative Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1990 durchgeführte Bioäquivalenzstudie an 18 Probanden nach Mehrfachgabe entweder einer Retardtablette der analogen 540-mg-Retardformulierung (540 mg Theophyllin) täglich oder von gleichzeitig zwei Retardtabletten Solosin retard (2 x 270 mg Theophyllin) täglich be-

	Solosin retard Retardtabletten	i. v. Lösung
	Mittelwerte, Streubreite in Klammern	Mittelwerte, Streubreite in Klammern
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-∞})	87,08 (66,75–101,68) mg·h/l	78,40 (61,11–97,40) mg·h/l*
Maximale Plasmakonzentration (C _{max})	4,00 (2,89–6,65) mg/l	11,71 (9,03–19,75) mg/l*
Plateauzeit (HVD)	16,74 (11,42–22,41) h	4,35 (0,83–7,19) h*
Mittlere Verweilzeit (MRT)	20,74 (13,18–34,33) h	9,84 (7,41–13,08) h

*Werte dosiskorrigiert.



legte Bioäquivalenz und ergab eine relative Bioverfügbarkeit von 101 % (arithmetisches Mittel).

Siehe Tabelle und Abbildung auf Seite 5 oben.

c) Arzneimittel-/Nahrungsmittelinteraktion

Eine im Jahr 1990 durchgeführte Bioäquivalenzstudie an 18 Probanden nach postprandialer Einmalgabe einer Retardtablette der 540-mg-Retardformulierung (540 mg Theophyllin) im Vergleich zur Nüchternapplikation belegte Bioäquivalenz. Somit ergaben sich keine Hinweise auf eine Arzneimittel-/Nahrungsmittelinteraktion.

Siehe Tabelle und Abbildung auf Seite 5 unten.

Die Bioverfügbarkeitsdaten von Solosin retard sind unter Berücksichtigung des Dosisunterschieds proportional auf Solosin retard mite übertragbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe unter Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial Theophyllin wirkt am Säuger *in vivo* und bei *In-vitro*-Versuchen mit Einbeziehung des Säugermetabolismus nicht mutagen. Posi-

tive *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 Potenzial 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, was je nach mütterlichem Plasmaspiegel und kindlicher Clearance-Rate zu einer Akkumulation beim gestillten Säugling führen kann.

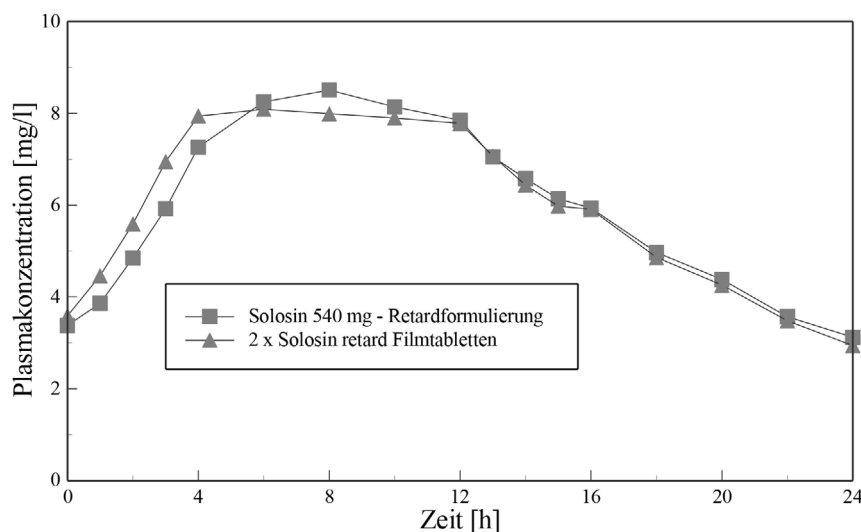
An der Ratte zeigte Theophyllin keine teratogene Wirkung. Bei der Maus induzierte es nach i. p. Gabe sowohl Gaumenspalten als auch Missbildungen der Zehen. Es gibt weiterhin Hinweise, dass Theophyllin möglicherweise bei Individuen mit erhöhter Suszeptibilität kardiovaskuläre Missbildungen erzeugt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

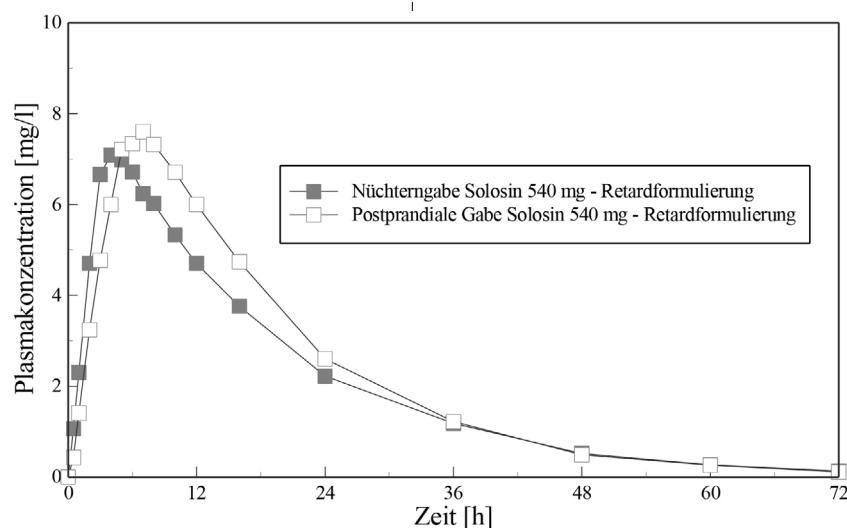
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Macrogol 8000, hydriertes Rizinusöl, hochdisperses Siliciumdioxid.

	Solosin 540-mg-Retardformulierung Mittelwerte, Streuung in Klammern	2 x Solosin retard Retardtabletten Mittelwerte, Streuung in Klammern
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-24/ss})	146,4 (90,3–251,4) mg · h/l	147,1 (84,8–213,7) mg · h/l
Maximale Plasmakonzentration (C _{max/ss})	8,90 (6,22–14,52) mg/l	9,04 (4,96–13,99) mg/l
Minimale Plasmakonzentration (C _{min/ss})	2,97 (1,40–5,83) mg/l	2,88 (1,59–4,77) mg/l
Prozentuale Plasmafluktuation (PTF)	102,2 (58,0–144,5) %	101,1 (62,6–124,6) %



	Solosin 540-mg-Retardformulierung, postprandiale Gabe Mittelwerte, Streuung in Klammern	Solosin 540-mg-Retardformulierung, Nüchterngabe Mittelwerte, Streuung in Klammern
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-∞})	155,82 (112,37–223,16) mg · h/l	143,0 (112,4–206,9) mg · h/l
Maximale Plasmakonzentration (C _{max})	7,91 (6,57–9,81) mg/l	7,30 (5,52–10,76) mg/l
Plateauzeit (HVD)	16,2 (11,5–22,5) h	15,8 (9,9–22,0) h



6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von Solosin retard/retard mite beträgt 3 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Solosin retard mite
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Solosin retard
Blisterpackung aus PVC/Aluminiumfolie mit
20 Retardtabletten
50 Retardtabletten
100 Retardtabletten

Solosin retard mite
Blisterpackung aus PVC/Aluminiumfolie mit
20 Retardtabletten
50 Retardtabletten
100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Solosin retard 2707.00.00
Solosin retard mite 2707.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Solosin retard
Datum der Erteilung der Zulassung:
05.01.1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17.08.2004

Solosin retard mite
Datum der Erteilung der Zulassung:
05.01.1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.