

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xanthium 200 mg harde capsules met verlengde afgifte
Xanthium 300 mg harde capsules met verlengde afgifte
Xanthium 400 mg harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Één capsule bevat 200 mg, 300 mg of 400 mg theofylline (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Xanthium 200 mg: 5,3 mg sucrose.

Xanthium 300 mg: 7,9 mg sucrose.

Xanthium 400 mg: 10,6 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met verlengde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Basisbehandeling en preventie van bronchospasmen in geval van chronisch obstructieve pneumobronchopathieën (astma, emfyseem, chronische bronchitis).

De vormen van theofylline met geleidelijke vrijzetting lenen zich bijzonder goed tot een onderhoudsbehandeling.

Bij een acute aanval zijn andere geschiktere geneesmiddelen vereist zoals β -sympathomimetica (parenteraal of door inhalatie); als deze geneesmiddelen niet helpen schakelt men over op IV corticoïden.

Theofylline mag niet als eerste keuze geneesmiddel gebruikt worden voor de behandeling van astma bij kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Wanneer men de behandeling instelt is het wenselijk te starten met zwakkere dosissen theofylline.

Plasma controles kunnen van bij het begin van de behandeling uit gevoerd, rekening houdende met het feit dat een evenwichtige theofyllinemie pas zal worden bereikt na 6 tot 7 opgevolgende innames.

In geval van Xanthium zal men, gezien het zeer langzaam vrijkomen van theofylline, best 7 tot 10 uur wachten na de inname van het geneesmiddel vooraleer een theofyllinemie te bepalen.

Het is dus binnen dit tijdsbestek dat de maximum waarde gemeten zal worden. De minimum concentratie wordt gemeten 24 u. na inname, namelijk net voor de volgende inname (of na 12 u. bij patiënt die een tweemaal daagse inname vereisen).

In functie van de plasmare resultaten, het klinisch resultaat en de tolerantie van de patiënt, zal de startdosis behouden, verminderd of vermeerderd worden tot de aanbevolen onderhoudsdosis wordt benaderd. Een aanpassing van de posologie gebeurt altijd na 6 tot 7 inname van een voorgeschreven dosis.

Het is aangeraden de plasmamonitoring voort te zetten tijdens deze periodes van dosisaanpassing.

Volwassenen

1. Startdosissen

Leeftijd	Startdosis met anhydrisch theofylline*	Startdosissen in mg anhydrisch theofylline per 24 uur
Volwassenen niet rokers	6 tot 8 mg/kg/dag	300 tot 600 mg
Volwassenen rokers	10 mg/kg/dag	600 tot 700 mg
Bejaarden	5 tot 6 mg/kg/dag	300 mg

* Deze startdosissen worden aanbevolen om de individuele gevoeligheid voor theofylline te testen.

2. Onderhoudsdosissen

Leeftijd	Dosissen anhydrisch theofylline uit gedrukt in mg/kg lichaamsgewicht/24 uur*	Dosissen anhydrisch theofylline om de 24 uur	Type en aantal capsules Xanthium om de 24 uur		
			200 mg	300 mg	400 mg
Vanaf 17 jaar	10 mg/kg/dag	<u>600 tot 1000 mg</u>			
		600 mg	/	2	/
		700 mg	/	1+	1
		800 mg	/	/	2
		900 mg	/	3	/
Bejaarde patiënten	6 tot 8 mg/kg/dag	1000 mg	/	2+	1
		<u>300 tot 600 mg</u>			
		400 mg	2	/	of 1
		500 mg	1+	1	/
		600 mg	/	2	/

* In geval van obesitas moet de dosering, berekend worden op basis van het ideale gewicht van de patiënt.

3. Maximale dosissen die niet mogen overschreden worden

<u>Leeftijd</u>	<u>Maximale dosis</u>
vanaf 17 jaar	13 mg/kg/dag (max. 1000 mg/dag)

Pediatrische patiënten

1. Startdosissen

Leeftijd	Startdosis met anhydrisch theofylline*	Startdosissen in mg anhydrisch theofylline per 24 uur
Kinderen van 6 tot 9 jaar	10 tot 12 mg/kg/dag	300 mg
Kinderen van 9 tot 12 jaar	10 mg/kg/dag	300 tot 500 mg
Kinderen van 12 tot 16 jaar	10 mg/kg/dag	300 tot 500 mg

* Deze startdosissen worden aanbevolen om de individuele gevoeligheid voor theofylline te testen.

2. Onderhoudsdosissen

Leeftijd	Dosissen anhydrisch theofylline uit gedrukt in mg/kg lichaamsgewicht/24 uur*	Dosissen anhydrisch theofylline om de 24 uur	Type en aantal capsules Xanthium om de 24 uur		
			200 mg	300 mg	400 mg
6-9 jaar	20 mg/kg/dag	300 tot 500 mg	2	/	of 1
9-12 jaar	18 mg/kg/dag	<u>500 tot 600 mg</u> 400 mg	2	/	of 1
		500 mg	1+	1	/
		600 mg	/	2	/
12-16 jaar	16 mg/kg/dag	<u>500 tot 800 mg</u> 600 mg	/	2	/
		700 mg	/	1+	1
		800 mg	/	/	2
Vanaf 17 jaar	10 mg/kg/dag	<u>600 tot 1000 mg</u> 600 mg	/	2	/
		700 mg	/	1+	1
		800 mg	/	/	2
		900 mg	/	3	/
		1000 mg	/	2+	1

* In geval van obesitas moet de dosering, berekend worden op basis van het ideale gewicht van de patiënt.

3. Maximale dosissen die niet mogen overschreden worden

<u>Leeftijd</u>	<u>Maximale dosis</u>
6-9 jaar	24 mg/kg/dag
9-12 jaar	20 mg/kg/dag
12-16 jaar	18 mg/kg/dag
vanaf 17 jaar	13 mg/kg/dag (max. 1000 mg/dag)

Bij kinderen liggen de therapeutische dosissen in evenredigheid hoger dan bij volwassenen omdat er een vluggere uitscheiding is.

Kinderen jonger dan 6 jaar:

Xanthium mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar. Andere doseringsvormen die meer geschikt zijn voor kinderen jonger dan 6 jaar zijn beschikbaar.

Wijze van toediening

Xanthium is een preparaat waarmee men de totale dagdosis eenvoudig kan toedienen in één enkele inname.

De ene of meerdere gelules die zijn voorgeschreven, moeten dus ingenomen worden in één enkele keer maar tussen twee innamen moet er telkens een interval zijn van 24 uren : dus telkens op hetzelfde tijdstip ('s morgens of 's avonds) en ten aanzien van de maaltijden ook altijd op dezelfde manier (tijdens of ertussen). De inname wordt beter op genomen voor het slapen gaan.

Toch kan het bij patiënten met een snel metabolisme en bij rokers nuttig zijn de dagdosis te verdelen over 2 inname met 12 uur tussentijd. Op die manier kunnen de plasmaspiegels misschien beter binnen de therapeutische zone blijven en minder schommelen.

Wat ook de manier van toedienen zij, het is aan te bevelen de gelules niet te openen en niet op de microgranulen te bijten of ze niet te pletten.

Bepaalde fysiologische en pathologische factoren wijzigen de plasmaklaring van theofylline.

Uitscheiding van theofylline

Verminderd	Vermeerderd
Vanaf 55 jaar	1 tot 16 jaar
Obesitas (om de posologie te berekenen moet men rekening houden met het ideale gewicht)	
Dieet rijk aan koolhydraten	Dieet arm aan koolhydraten rijk aan eiwitten tabak
Leverstoornissen (leverinsufficiëntie)	
Hartdecompensatie	
Nierinsufficiëntie	
Longontsteking	
Koorts (+/- 50 % dosis)	Barbituraten en andere enzyminductoren
Cimetidine	(fenytoïne, rifampicine)
Erythromycine, lincomycine, Clindamycine enkel β -remmers zoals propranolol en allopurinol; fluvoxamine, viloxazine	carbamazepine

In deze fysiologische en/of pathologische omstandigheden kan het dus nodig zijn de posologie aan te passen. Hiervoor moet men bij voorkeur steunen op de theofyllinemie bij de piekplasmaspiegel (d.w.z. 7 tot 10 uur na de inname).

Bij stopzetting van tabakgebruik bij een behandelde patiënt dient men een aanpassing van de posologie te voorzien.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Allergie voor aminofylline en andere xanthines (theobromine, cafeïne)
- Kinderen jonger dan 6 maand

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is absoluut vereist bij patiënten die volgende medische problemen vertonen :

- recent infarct, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie, ongecontroleerde arteriële hypertensie
- aritmie (doet zich gemakkelijker voor wanneer theofylline wordt genomen)
- acute myocardletsels (de myocardstimulatie die door xanthines wordt veroorzaakt kan schadelijk zijn)
- hartdecompensatie, hypoxie, acute virale infecties (de plasmaklaring van theofylline kan verminderd zijn; de dosissen zullen zo nodig moeten verminderd worden)
- leverinsufficiëntie (de leverklaring van theofylline is dan verminderd; de dosis zal dus ook moeten verminderd worden)
- nierinsufficiëntie (de verminderde uitscheiding kan het nodig maken dat de dosissen moeten gereduceerd worden)
- patiënten ouder dan 55 jaar (tragere metabolisatie zodat ook hier weer de dosissen moeten verminderd worden)
- hyperthyroïdie : vermindering van de plasma-halfwaardetijd van theofylline, ten gevolge van een versnelde metabolisatie, zal een aanpassing van de posologie nodig zijn om de therapeutische marge te behouden. Theofylline kan echter de cardiovasculaire effecten van de schildklierhormonen potentiëren (versnelling van het hartritme, verhoging van het zuurstofverbruik van het myocard), en CZS effecten. Voorzichtigheid is dus geboden bij deze associatie.
- een voorgeschiedenis van gastro-duodenaal ulcus of actief ulcus (theofylline kan de wand van maag en duodenum irriteren).
- epilepsie
- migraine, hoofdpijn
- congestieve of pulmonale hartinsufficiëntie, langdurige koorts, hypothyroïdie, leverstoornis, septisch syndroom en shock (de doses overeenkomstig verlagen)
- gelijktijdige medicatie vermindert de clearance van theofylline.
- Acute koortsziekte (koorts vermindert de klaring van theofylline. Het kan nodig zijn om de dosis te verlagen om intoxicatie te voorkomen).
- Xanthium bevat sucrose
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Wegens de enge therapeutische marge van theofylline zouden patiënten, die theofylline met verlengde werking nemen, vlug een toxische drempel bereiken ter gelegenheid van een intraveneuze inspuiting van theofylline tijdens een acute crisis. Op dit gevaar van overdosering moet men steeds bedacht zijn en men geeft best de voorkeur aan een β -mimeticum wanneer men een crisis wil behandelen.

Wegens grote interindividuele verschillen in het metabolisme van theofylline moeten de doses worden aangepast in functie van ongewenste reacties en (of) plasmawaarden.

De patiënten moeten voor het begin van een behandeling met Xanthium ophouden met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) te nemen.

Bij patiënten die tegelijk met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) en theofylline worden behandeld kan het stopzetten van het sint-janskruid leiden tot verhoogde plasmawaarden van theofylline en het risico op een ernstige intoxicatie (zie rubriek 4.9 « Overdosering »). Het kan dan nodig zijn om de dosering van Xanthium aan te passen.

In geval van onvoldoende effect van de aanbevolen dosis en in geval van bijwerkingen, moet de plasmaconcentratie van theofylline worden opgevolgd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Er bestaat een synergisme tussen theofylline en bèta 2- mimetica dat een vermindering van de posologie veroorzaakt.
- De toxiciteit van ephedrine of andere sympathomimetica kan vermeerderen indien men terzelfdertijd theofylline gebruikt : tachycardie kan optreden. Theofylline kan de cardiale werking van digitalispreparaten potentiëren.
- Theofylline kan de cardiale werking van digitalispreparaten potentiëren.
- De gelijktijdige toediening van een aluminium-gel vertraagt de absorptie van theofylline en vermindert zijn biodisponibiliteit. In de praktijk zal men de gel en de theofylline toedienen met ten minste 1 tot 2 uren tussentijd.
- De biotransformatie van theofylline kan worden vertraagd ter gelegenheid van een gelijktijdig toedienen van erythromycine, lincomycine, clindamycine, fluvoxamine, disulfiram, ranitidine, clarithromycine of cimetidine. De dosis theofylline moet dus verminderd worden.
- Viloxazine, diltiazem, interferon alfa-2a, ticlopidine, β -blokkers kunnen de klaring van theofylline verminderen. In 't algemeen zullen de meest vetoplosbare bestanddelen (propranolol, labetalol, alprenolol, oxprenolol) meer interfereren dan de wateroplosbare bestanddelen (atenolol, ladolol). Metoprolol ligt op dat gebied tussen beide.
- Allopurinol inhibeert de oxydatie van methyl-1-xanthine naar 1-methylurinezuur. De urinaire uitscheiding van methyl-1-xanthine stijgt ten nadele van het zuur. Deze inhibitie verandert echter de totale klaring van theofylline niet.
- De toediening van fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, aminoglutethimide of andere enzyminductoren kan de klaring van theofylline vermeerderen en een hogere dosis kan dus nodig worden.
- De koolwaterstofverbindingen in tabak bezitten, naast dit effect van vermeerderde klaring, een irriterende werking ter hoogte van de bronchi. Hierdoor kan een mucussecretie ontstaan die het bronchusverwijdend effect van theofylline belemmert.
- De uitscheiding van lithiumcarbonaat is gestegen bij patiënten die met theofylline worden behandeld.
- Substanties, zoals de quinolonen, orale contraceptiva, tacrine, verapamil en het griepvaccin, kunnen de theofyllinespiegel verhogen.
- Rifampicine kan de theofyllinespiegel verlagen.
- Er is een interactie waargenomen tussen theofylline en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Deze interactie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van bepaalde isoenzymen van cytochroom P450 door *Hypericum perforatum*. Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) mag daarom niet tegelijk met theofylline worden gebruikt.
- Theofylline is een substraat van CYP 1A2 ; elke stof die cytochroom P450 1A2 inhibeert of induceert kan dus de metabolisatie van theofylline verlagen of verhogen.
- Theofylline is een antagonist van de farmacologische werking van benzodiazepinen.
- Furosemide kan een verlaging of een verhoging van de theofyllinewaarden veroorzaken.
- Gelijktijdige toediening van adenosine en theofylline kan de elektrofysiologische effecten van adenosine blokkeren.
- Overmatige inname van cafeïne (meer dan 6 tot 10 koppen koffie) kan het metabolisme van theofylline inhiberen.
- Een vetrijke maaltijd kan de absorptie van theofylline verhogen en een maaltijd rijk aan koolhydraten kan de absorptie van theofylline verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Theofylline passeert doorheen de placenta en wordt in de foetale circulatie teruggevonden. Toch zijn er geen zekere teratogene effecten, bij normale dosissen bij mens gemeld, na gebruik tijdens de eerste maanden van de zwangerschap. Niettemin is voorzichtigheid geboden.

Wanneer het gebruikt wordt op het einde van de zwangerschap kan men bij de pasgeborene bepaalde symptomen zien optreden zoals nausea, voedingsmoeilijkheden, tachycardie, prikkelbaarheid.

Daarom is het dus aan te bevelen theofylline in de laatste maanden van de zwangerschap slechts dan toe te dienen wanneer het absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

10 tot 15% van de dosis theofylline die door de moeder wordt ingenomen, kan in de moedermelk overgaan. Het gebruik ervan tijdens de lactatieperiode kan aanleiding geven tot prikkelbaarheid, onrust of slapeloosheid bij de zuigeling.

Het is afgeraden borstvoeding te geven tijdens een theofylline-behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De ongewenste effecten van theofylline zijn gewoonlijk te wijten aan een overdosering (theofyllinemie boven de 15 tot 20 µg/ml) en kunnen bestaan uit :

- *Immuunsysteemaandoeningen*: overgevoeligheidsreacties, urticaria, pruritus met trombocytopenie en hemorragische diathese. Meer zelden: contactdermatitis, exfoliatieve erythrodermie die gepaard gaat met bronchospasme
- *Endocriene aandoeningen/Voedings- en stofwisselingsstoornissen*: hypokaliëmie, hyperglycemie, hypofosfatemie, hypomagnesiëmie, secretie van antidiuretische hormonen, lipidenafwijkingen, porfyrie
- *Zenuwstelselaandoeningen*: slapeloosheid, nervositeit, hoofdpijn, prikkelbaarheid, beven, convulsies
- *Hartaandoeningen/Bloedvataandoeningen*: ventriculaire aritmie, circulatoire deficiëntie, extrasystolen, tachyritmie, hypotensie of hypertensie, hartkloppingen
- *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*: versnelde ademhaling, ademhalingsstop, respiratoire alkalose
- *Maagdarmsstelselaandoeningen*: misselijkheid, maagpijn, braken, diarree, gebrek aan eetlust, bloederig braken, maag- en slokdarmzweer

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Een theofylline-intoxicatie treedt in 't algemeen op wanneer zijn plasma-concentraties boven 20 µg/ml stijgen. Toch kunnen al symptomen van intoxicatie optreden bij geringere concentraties.

Symptomen van overdosering :

Onrust, overprikkelijkheid, logorree, zenuwachtigheid, verwardheid, braken, tachycardie, hypokaliëmie.

Ernstige intoxicatie :

- Spijsverteringsstoornissen : haematemesis die des te belangrijker is naarmate de intoxicatie erger is; diarree, melena.
- Neurologische stoornissen waarvan de nasleep zeer erg kan zijn.
- Convulsies die evolueren naar een status (40 µg/ml), veneuze dilatatie in de oogfundus.
- Algemene stoornissen : tachycardie, deshydratatie, koorts, shocktoestand
- Tekens van tetanie
- Ademstilstand.

Symptomatisch behandeling

- Evacuatie van het ingenomen product door maagspoeling gevolgd door toediening van geactiveerde kool.
- Convulsies kunnen worden behandeld met diazepam 5-10 mg I.V. (kinderen : 0,1 tot 0,2 mg/kg I.V.)
- Oxygenatie
- Behoud van de arteriële druk
- Behandeling van de dehydratatie
- Hemoperfusie met harsen.

Een bloedperfusie is noodzakelijk als de theofyllinespiegel hoger is dan :

- 40 tot 60 µg/ml bij een patiënt onder behandeling,
- 80 µg/ml bij een niet-behandelde patiënt,
- 50 µg/ml bij een patiënt ouder dan 60 jaar of bij een hart- of leverinsufficiëntie.

Een hemodialyse is even efficiënt als een hemoperfusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij astma/COPD voor systemisch gebruik.

ATC-code: R03DA04

- Theofylline is een xanthinederivaat dat zorgt voor een relaxatie van de gladde spieren van de bronchi en een verbetering van het mucociliair transport; dit verklaart zijn indicatie voor de behandeling van bronchiaal astma.
- Door zijn inhiberende werking op het fosfodiësterase type III verhoogt theofylline het cAMP-gehalte en werkt aldus de relaxatie van de gladde spieren in de hand.

- De inhibitie van fosfodiësterase type IV, met als gevolg een onderdrukking van de ontstekingsreacties, is een zeer waarschijnlijk mechanisme.
- Theofylline heeft eveneens een stimulerende werking op het CZS. Het heeft eveneens een positief chronotroop en inotroop effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Algemene kenmerken van theofylline :

Na perorale toediening wordt theofylline nagenoeg volledig geabsorbeerd. De absorptiesnelheid kan echter variëren naargelang theofylline nuchter of tijdens een maaltijd wordt ingenomen. De aard van de galenische vorm kan eveneens een effect hebben op de mate van resorptie (retard-vormen, vormen met vertraagde afgifte).

Cytochroom P450 1A2 (CYP 1A2) is verantwoordelijk voor het metabolisme van theofylline. Theofylline wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd; het metabolisme van theofylline varieert sterk van patiënt tot patiënt. De belangrijkste metabolieten die in de urine worden uitgescheiden, zijn 1,3-dimethylurinezuur, 1-methylurinezuur en 3-methylxanthine; slechts 10 % van de ingenomen dosis van theofylline komt in ongewijzigde vorm in de urine terecht.

De plasma-halfwaardetijd van theofylline varieert van gemiddeld 2,6 tot 3,6 uur bij kinderen en van 5,2 tot 7 uur bij volwassenen. Bij bejaarden is de halfwaardetijd langer, alsook in sommige pathologische omstandigheden, namelijk in geval van leverinsufficiëntie (levercirrose), acuut longoedeem, acute hartdecompensatie, langaanhoudende koorts (38°C gedurende meer dan 24 uur).

Bij rokers daarentegen (meer dan 20 sigaretten per dag) is de halfwaardetijd korter.

Theofylline is voor 50 tot 60 % gebonden aan de plasma-eiwitten.

Effectieve plasmaconcentraties: 5-12 µg/ml (20 µg/ml niet overschrijden). Theophylline wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden.

b) Bijzondere farmacokinetische eigenschappen van Xanthium

Xanthium wordt in hoge mate geresorbeerd (94% van het ingenomen theofylline komt in het bloed terecht).

De gecontroleerde afgifte van theofylline uit de microgranulen van Xanthium, waarborgt een constante resorptie van het actief bestanddeel. Deze pluri-unitaire vorm verdient de voorkeur boven de monolithische vormen met een trage en progressieve afgifte. 75% van het actief bestanddeel wordt tussen het 1ste en het 12de tot 14de uur geresorbeerd (lineaire resorptiecurve) en 25% tijdens de volgende 6 uren. Bij één inname per 24 uren bereiken de gemiddelde plasmaconcentraties, bekomen na 6 dagen behandeling, een gemiddelde waarde van 11 ± 2 µg/ml; ze blijven binnen de therapeutische limieten (7,5 tot 15 µg/ml) tijdens deze volledige periode.

Wat de fysiologische en pathologische subgroepen betreft, bij wie de plasmahalfwaardetijd veranderd is, kan de dosis aan elke patiënt worden aangepast. (Men heeft inderdaad de sterke correlatie tussen de toegediende dosis en de bekomen plasmaconcentratie kunnen aantonen).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Een capsule bevat:

Microkristallijn cellulose,
Povidon,
Sucrose monostearaat,
Magnesiumstearaat,
Titaniumdioxide (E171),
Polyacrylaat dispersie 30 procent,
Basisches butylmethacrylat copolymeren,
Simeticone
Polysorbaat 80.

Het omhulsel van de capsule:

Titaniumdioxide (E171)
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Xanthium bestaat uit microgranulen die geleidelijk en op een gecontroleerde manier theofylline laten vrijkomen.

Doos met 60 capsules, hard geconditionneerd in blisterverpakking en geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
B -1080 Brussel
België
Tel. +32 2 411 48 28

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Xanthium 200 mg harde capsules met verlengde afgifte : BE138573
Xanthium 300 mg harde capsules met verlengde afgifte : BE158365
Xanthium 400 mg harde capsules met verlengde afgifte : BE138564

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

- Xanthium 200 mg : 12/08/1987
- Xanthium 300 mg : 12/05/1992
- Xanthium 400 mg : 12/08/1987

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

A. Datum van bijwerking van de tekst: 08/2021.

B. Goedkeuringsdatum van de samenvatting van de productkenmerken: 09/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van FAGG:
<http://bijsluiters.fagg-afmps.be>