

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rTHEO ER

Comprimés de théophylline à libération prolongée

Norme maison

400 mg et 600 mg

BRONCHODILATATEUR

**AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road, Unit #1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7**

**Date de révision :
8 avril 2019**

Numéro de contrôle : 225507

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

^{Pr}THEO ER

(comprimés de théophylline à libération prolongée de 400 mg et 600 mg)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Bronchodilatateur

MODE D'ACTION

La théophylline relâche le muscle lisse bronchique (surtout en présence de contraction musculaire); produit une vasodilatation, sauf dans les vaisseaux cérébraux; stimule le système nerveux central, y compris l'appareil respiratoire; stimule le muscle cardiaque; entraîne la diurèse et augmente la sécrétion d'acide gastrique. En plus de son effet de bronchodilatation, la théophylline peut également accroître la clairance mucociliaire, inhiber la libération du médiateur anaphylactique, supprimer l'inflammation provoquée par le médiateur et améliorer la contractilité du diaphragme.

THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée) est une préparation de théophylline à libération prolongée. Son mode de libération consiste en une matrice homogène d'alcool aliphatique, de cellulose et de médicament actif. La proportion de ces composants de la préparation a été choisie pour permettre une libération graduelle et mesurée de théophylline par diffusion à travers la matrice du comprimé et par dissolution. Le taux de libération du médicament actif dépend des coefficients de partage du médicament entre les composants de la matrice du comprimé et la phase aqueuse du tube digestif. La libération prolongée de la théophylline des comprimés THEO ER a été démontrée par des études de dissolution et de pharmacocinétique.

Le mode d'action de la théophylline n'est pas complètement compris et certaines données indiquent que l'inhibition de la phosphodiesterase, l'inhibition de la prostaglandine, les effets sur le flux calcique et la distribution du calcium intracellulaire ainsi que l'antagonisme de l'adénosine endogène peuvent tous contribuer à ses effets pharmacologiques.

La théophylline est généralement bien absorbée par le tube digestif, quoiqu'il existe certaines différences de comportement pharmacocinétique entre diverses préparations à libération prolongée. La théophylline se distribue dans tous les compartiments de l'organisme et se lie aux protéines dans une proportion d'environ 60 %. L'élimination s'effectue principalement par une biotransformation hépatique, et environ 50 % du médicament est excrété sous forme d'acide 1,3-diméthyluréique. La théophylline non modifiée, la 3-méthylxanthine et l'acide 1-méthyluréique comptent chacun pour 10 % et la 1-méthylxanthine est excrétée en quantités plus faibles.

Les concentrations sériques thérapeutiques optimales de théophylline généralement acceptées sont de 5 à 15 mg/L (27,5 à 82,5 mcml/L). Des concentrations supérieures à 20 mg/L (110 mcml/L) entraînent habituellement des effets indésirables importants. Un certain nombre de variables, notamment l'âge, le poids corporel, le régime alimentaire, les médicaments administrés en concomitance, l'état pathologique et le tabagisme influencent la pharmacocinétique de la théophylline (voir **PRÉCAUTIONS**). Par conséquent, la posologie

d'entretien thérapeutique optimale pour chaque patient doit être déterminée par un ajustement posologique personnalisé.

À l'état d'équilibre, les comprimés de théophylline administrés une fois par jour entraînent des concentrations maximales de théophylline de 8 à 12 heures après la prise du médicament, et les concentrations minimales sont presque toujours atteintes au moment de la prise. En prise une fois par jour, la fluctuation moyenne entre les concentrations maximales et minimales de théophylline est de 130 %.

$$\% \text{ de fluctuation} = \left[\frac{C_{\max} - C_{\min}}{C_{\min}} \right] \times 100$$

INDICATIONS

THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée) est indiqué pour le traitement symptomatique de la bronchoconstriction réversible associée à un asthme bronchique, un emphysème pulmonaire obstructif chronique, une bronchite chronique et autres troubles bronchospasmodiques associés.

THEO ER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée) ne doit pas être administré :

- aux patients atteints d'hypersensibilité à la théophylline, aux dérivés des xanthines, ou aux excipients utilisés dans ces médicaments;
- aux patients atteints de coronaropathie (lorsque la stimulation cardiaque pourrait s'avérer nuisible);
- aux patients atteints d'ulcères gastroduodénaux;
- en concomitance avec de l'éphédrine chez les enfants.

MISES EN GARDE

Dans certaines situations cliniques qui requièrent une bronchodilatation immédiate, comme un état de mal asthmatique, THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée) n'est pas approprié.

Puisque l'indice thérapeutique de la théophylline est étroit, la marge d'innocuité au-delà des doses thérapeutiques est faible.

Advenant l'apparition de tout signe d'intolérance à la théophylline, il faut réévaluer le traitement.

La clairance de la théophylline peut être affectée par diverses maladies, l'âge du patient, l'emploi concomitant d'autres médicaments et le mode de vie (voir **PRÉCAUTIONS**).

On n'a pas établi de schéma posologique en pédiatrie. Les comprimés THEO ER ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 12 ans.

PRÉCAUTIONS

Généralités : Les concentrations sériques observées après l'administration d'une même dose de théophylline à différents patients varient beaucoup d'un sujet à l'autre. Par conséquent, pour certains patients, des doses considérées comme conventionnelles peuvent entraîner des concentrations sériques élevées. On doit toujours tenir compte de la possibilité d'une surdose de théophylline. Les surdoses de théophylline peuvent entraîner de graves effets secondaires, tels une tachycardie, des arythmies, des crises convulsives, un collapsus vasculaire, voire la mort. Ces effets peuvent survenir sans signes avant-coureurs et ne pas être précédés d'effets secondaires moins graves comme des nausées ou de l'agitation.

Cette variabilité dans les concentrations sériques est surtout imputable aux différences de vitesse du métabolisme des patients. On conseille donc de personnaliser le schéma posologique. Idéalement, les concentrations sériques de théophylline devraient être déterminées pour chaque patient, ce qui permettrait d'adapter les doses et les schémas posologiques en vue de maintenir des concentrations thérapeutiques, d'assurer une réponse clinique optimale et d'éviter la toxicité. La fréquence des effets indésirables augmente à des concentrations sériques de théophylline supérieures à 15 mg/L (82,5 mcmol/L) et des concentrations supérieures à 20 mg/L (110 mcmol/L) sont habituellement très toxiques pour la plupart des adultes.

Bien que THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée) ait des propriétés pharmacocinétiques semblables à d'autres préparations de théophylline à libération prolongée, il est impossible d'assurer l'interchangeabilité des différentes préparations. Une étroite surveillance clinique s'impose lorsqu'on passe d'une préparation à une autre. La teneur équivalente de théophylline anhydre est l'ingrédient actif qui détermine la concentration sanguine et la réponse clinique. Si l'on change de préparation de théophylline et que ce changement entraîne une modification de l'équivalence en théophylline anhydre, on doit ajuster la posologie en conséquence.

Maladies et états particuliers :

En raison d'une diminution possible de la clairance de la théophylline, qui pourrait entraîner une augmentation des concentrations sériques et d'importants effets indésirables chez les patients, une réduction de la dose et une surveillance des concentrations sériques de théophylline pourraient être nécessaires chez les patients âgés et dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique ou rénale;
- 55 ans et plus, surtout les hommes et en cas de maladie pulmonaire chronique;
- cardiopathie;
- grippe ou autre maladie virale ou après l'immunisation antigrippale;
- régime alimentaire riche en glucides et pauvre en protéines;
- hypothyroïdie (et au moment de commencer un traitement aigu contre l'hypothyroïdie);
- forte fièvre prolongée.

En raison d'une augmentation possible de la clairance de la théophylline, une augmentation de la dose et une surveillance des concentrations sériques de la théophylline pourraient être nécessaires chez les patients atteints d'hyperthyroïdie (et au moment de commencer un traitement aigu contre l'hyperthyroïdie) et de fibrose kystique.

On recommande un soin particulier chez les patients atteints d'asthme grave qui ont besoin d'une administration aiguë de théophylline. On recommande que les concentrations sériques de théophylline soient surveillées dans de tels cas.

L'administration unique quotidienne pourrait ne pas convenir aux patients qui métabolisent la théophylline rapidement, notamment les jeunes patients, les fumeurs et certains adultes non-fumeurs. Chez ces personnes, l'écart entre les concentrations maximales et les concentrations minimales de théophylline pourrait être supérieur à celui escompté, ou entraîner des effets secondaires lorsque les concentrations maximales sont atteintes ou encore la réapparition des symptômes vers la fin de l'intervalle de 24 heures lorsque les concentrations sont à leur plus bas niveau. Chez ces patients, il pourrait être indiqué de diviser la dose quotidienne totale de théophylline en deux doses égales.

On sait que la théophylline stimule la sécrétion d'acide gastrique et peut aussi agir comme irritant gastro-intestinal local. On doit donc se servir du médicament avec prudence dans les cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal.

La théophylline peut entraîner des arythmies ou aggraver une arythmie préexistante. Tout changement important de la fréquence ou du rythme justifie une surveillance et une recherche approfondie.

De nombreux patients qui ont besoin de théophylline peuvent présenter une tachycardie en raison de leur maladie sous-jacente de sorte qu'il pourrait être difficile de s'apercevoir de la relation de cause à effet sur la hausse des concentrations sériques de théophylline.

On doit administrer la théophylline avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiaque grave, d'hypoxémie grave, d'hypertension, d'hyperthyroïdie, de lésions myocardiques aiguës, de cœur pulmonaire, d'insuffisance cardiaque congestive, de troubles hépatiques et de porphyrie, et chez les hommes âgés ayant des antécédents d'obstruction partielle des voies urinaires, comme une hypertrophie de la prostate, en raison du risque de rétention urinaire.

La théophylline peut exacerber la fréquence et la durée des crises convulsives. Il convient donc de faire preuve de prudence lors de son administration chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives.

Interactions médicamenteuses :

- A. La pharmacocinétique de la théophylline varie lors de l'emploi concomitant des médicaments suivants :

Médicament	Effet sur la clairance de la théophylline et de la demi-vie d'élimination en cas d'administration concomitante	Commentaires cliniques
Acyclovir, allopurinol, carbimazole, cimétidine, diltiazem, disulfiram, fluconazole, interféron, isoniazide, antibiotiques de la classe des quinolones (p. ex., ciprofloxacine),	$\uparrow t_{1/2}$, $\downarrow$ clairance	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de théophylline pour éviter les effets indésirables. La surveillance des concentrations sériques de

Médicament	Effet sur la clairance de la théophylline et de la demi-vie d'élimination en cas d'administration concomitante	Commentaires cliniques
antibiotiques macrolides (p. ex., érythromycine, clarithromycine, troléandomycine), méthotrexate, mexilétine, nizatidine, contraceptifs oraux, propafénone, propranolol, pentoxiphylline, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex., fluvoxamine), terbinafine*, thiabendazole, vérapamil		théophylline pourrait être nécessaire. L'emploi concomitant de la théophylline et de la fluvoxamine devrait généralement être évité.
Alcalinisants	$\uparrow t_{1/2}$, $\downarrow$ clairance	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de théophylline pour éviter les effets indésirables. La surveillance des concentrations sériques de théophylline pourrait être nécessaire.
Traitements associés à l'hypothyroïdie	$\uparrow t_{1/2}$, $\downarrow$ clairance	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de théophylline pour éviter les effets indésirables. La surveillance des concentrations sériques de théophylline pourrait être nécessaire.
Traitements associés à l'hyperthyroïdie	$\downarrow t_{1/2}$, $\uparrow$ clairance	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de théophylline pour garantir l'effet thérapeutique. La surveillance des concentrations sériques de théophylline pourrait être nécessaire.
Vaccin antigrippal	$\uparrow t_{1/2}$, diminution ou aucun changement de la clairance	
Aminogluthéthimide, barbituriques, carbamazépine, <i>Hypericum perforatum</i> (millepertuis), isoprotérénol, phénytoïne, rifampicine, ritonavir,	$\downarrow t_{1/2}$, $\uparrow$ clairance	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de théophylline pour garantir l'effet thérapeutique. La surveillance des

Médicament	Effet sur la clairance de la théophylline et de la demi-vie d'élimination en cas d'administration concomitante	Commentaires cliniques
sulfinpyrazone		concentrations sériques de théophylline pourrait être nécessaire.
Tabac, alcool	↓ $t_{1/2}$, ↑ clairance	
Acidifiants	↓ $t_{1/2}$, ↑ clairance	

* Renseignements supplémentaires fournis dans les paragraphes ci-dessous.

Effet de la terbinafine sur la pharmacocinétique de la théophylline

La terbinafine à dose unique n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la théophylline dans le cadre d'une étude ouverte, randomisée, à dose unique et avec permutation en trois phases chez des sujets adultes de sexe masculin et féminin (n = 18) en bonne santé traités par voie orale par la terbinafine à 250 mg, la théophylline à 375 mg, et la terbinafine à 250 mg en association avec la théophylline à 375 mg.

La terbinafine à doses multiples a fait augmenter l'ASC et la demi-vie de la théophylline de 16 et 24 %, respectivement, et a fait baisser la clairance orale de la théophylline de 14 % dans le cadre d'une étude ouverte, randomisée et avec permutation en deux phases chez des sujets adultes de sexe masculin et féminin (n = 12) en bonne santé traités par voie orale avec une dose unique de théophylline à 5 mg/kg seule (moyenne : 345 mg [307 à 397 mg]) et 2 heures après la dernière de 4 doses quotidiennes de terbinafine à 250 mg.

Effet de la théophylline sur la pharmacocinétique de la terbinafine

La théophylline a fait augmenter la C_{max} et l'ASC de la terbinafine de 25 % chacune, et a fait baisser la clairance orale de la terbinafine de 24 % dans le cadre d'une étude ouverte, randomisée, à dose unique et avec permutation en trois phases chez des sujets adultes de sexe masculin et féminin (n = 18) en bonne santé traités par voie orale par la terbinafine à 250 mg, la théophylline à 375 mg, et la terbinafine à 250 mg en association avec la théophylline à 375 mg.

B. L'emploi concomitant de la théophylline modifie l'action de certains médicaments :

Médicament	Influence de la théophylline	
Agonistes des récepteurs de l'adénosine	Inhibe l'effet des agonistes des récepteurs de l'adénosine	Prudence lors de l'administration concomitante
Benzodiazépines	Contre les effets sédatifs	Prudence lors de l'administration concomitante
Glucosides digitaliques	↑ effet cardiaque	Prudence lors de l'administration concomitante
Halothane	Survenue d'arythmies	Prudence lors de l'administration concomitante

Thiazides	↑ diurèse	Prudence lors de l'administration concomitante
Médicaments néphrotoxiques	↑ néphrotoxicité	Prudence lors de l'administration concomitante
Lithium	↑ rapport de clairance lithium/créatinine; donc diminution des concentrations sériques de lithium	Prudence lors de l'administration concomitante
Lomustine	Résultats quant à la thrombocytopénie	Prudence lors de l'administration concomitante
Amines sympathomimétiques	↑ toxicité, ↑ stimulation du SNC	Prudence lors de l'administration concomitante
Anticoagulants coumariniques	↓ activité anticoagulante ↑ concentrations sanguines de prothrombine et de fibrinogène ↓ temps de prothrombine	Prudence lors de l'administration concomitante
Allopurinol	↓ action antihyperuricémique	Prudence lors de l'administration concomitante
Probénécide et dérivés pyrazoliques	↓ action uricosurique	Prudence lors de l'administration concomitante

Chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), l'administration concomitante de théophylline et de roflumilast doit généralement être évitée.

La prudence est de mise lors de son utilisation concomitante avec les agonistes β -adrénergiques, le glucagon et d'autres xanthines, car ils peuvent potentialiser les effets de la théophylline. Une incidence accrue des effets toxiques peut être observée avec l'administration concomitante d'éphédrine.

L'hypokaliémie résultant du traitement par un β_2 -agoniste, des stéroïdes, des diurétiques et de l'hypoxie peut être potentialisée par les xanthines. On recommande un soin particulier chez les patients atteints d'asthme grave qui ont besoin d'une hospitalisation. On recommande que les concentrations sériques de potassium soient surveillées dans de tels cas. La théophylline peut diminuer les taux de phénytoïne à l'état d'équilibre.

Grossesse et allaitement : La théophylline traverse la barrière placentaire et passe librement dans le lait maternel où l'on observe des concentrations semblables aux concentrations plasmatiques. L'innocuité du produit au cours de la grossesse par rapport aux effets indésirables possibles sur le développement fœtal n'a pas été établie. THEO ER ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que le médecin le juge essentiel. La théophylline ne doit être administrée à une femme enceinte ou qui allaite que si les bienfaits anticipés l'emportent sur les risques pour l'enfant.

Interactions avec les épreuves de laboratoire : Lorsque les concentrations plasmatiques sont mesurées par spectrophotométrie, le café, le thé, les boissons au cola, le chocolat et l'acétaminophène contribuent à l'obtention de valeurs faussement élevées.

À la chromatographie liquide haute pression (CLHP), les concentrations plasmatiques de théophylline peuvent être faussement élevées avec la caféine, certaines céphalosporines et les sulfamides.

La théophylline peut entraîner une augmentation des catécholamines urinaires, de l'acide urique plasmatique et des acides gras libres.

Interactions avec les aliments : Lorsqu'on administre des préparations de théophylline à libération immédiate avec des aliments, le taux d'absorption diminue mais celle-ci reste entière. Plusieurs préparations à libération prolongée peuvent être influencées de diverses façons lorsqu'elles sont administrées avec des aliments, en raison de différences dans leur mode de libération.

Des études ont montré que l'absorption des comprimés de théophylline est plus complète s'ils sont pris avec des aliments, que si le patient est à jeun (voir **BIODISPONIBILITÉ ET DONNÉES CLINIQUES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'irritation gastrique, les nausées, les vomissements, la douleur épigastrique et les tremblements. Ceux-ci constituent habituellement les signes précoces de toxicité; toutefois, à dose élevée, les premiers signes à apparaître peuvent être des arythmies ventriculaires ou des crises convulsives.

Les effets indésirables classés par système de l'organisme comprennent :

Appareil digestif : douleur abdominale, anorexie, diarrhée, douleur épigastrique, reflux gastro-œsophagien, hématurie, hémorragie intestinale, nausées, réactivation d'un ulcère gastroduodénal et vomissements

Système nerveux central : convulsions, étourdissements, céphalées, irritabilité, hyperexcitabilité réflexe, agitation, contractions musculaires et tremblements

Appareil cardiovasculaire : tachycardie auriculaire, collapsus circulatoire, extrasystoles, bouffées de chaleur, hypotension, palpitations, tachycardie sinusale et arythmies ventriculaires

Peau et tissus sous-cutanés : prurit et éruptions cutanées

Système immunitaire : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et hypersensibilité

Métabolisme et nutrition : hyperuricémie, hyperglycémie

Psychiatrie : agitation, anxiété, insomnie, troubles du sommeil

Appareil rénal : albuminurie, diurèse, hématurie et rétention urinaire (voir **PRÉCAUTIONS, Maladies et états particuliers**)

Autres : tachypnée et syndrome d'antidiurèse inappropriée

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE LA SURDOSE

Symptômes de toxicité aiguë de la théophylline : La théophylline a un faible indice thérapeutique. La toxicité de la théophylline est plus susceptible de survenir à des concentrations sériques supérieures à 20 mcg/mL (110 mmol/L) et s'aggrave progressivement à mesure que les concentrations sériques augmentent.

Symptômes :

Symptômes alimentaires : nausées, vomissements, douleur abdominale et hématurie

Symptômes cardiovasculaires : tachycardie sinusale, arythmies ventriculaires et hypotension

Symptômes métaboliques : hyperglycémie, hypokaliémie, déséquilibre acido-basique et rhabdomyolyse

Symptômes neurologiques : agitation, convulsions, crises convulsives et coma lors de cas graves

Traiter les symptômes dès qu'ils surviennent. Ceux-ci peuvent inclure une hypokaliémie, des arythmies supraventriculaires et ventriculaires, des convulsions et des crises convulsives. Les comprimés à libération prolongée peuvent libérer le médicament pendant des heures, notamment en cas de formation d'agréats de comprimés ou de bégaiements dans l'estomac. Les premiers symptômes sont l'insomnie, l'agitation, une légère excitation ou irritabilité et un pouls rapide. Ces symptômes peuvent mener à un délire léger. Des troubles sensoriels tels l'acouphène ou des éclairs lumineux sont fréquents. L'anorexie, les nausées et les vomissements sont aussi souvent des signes précoces d'une surdose de théophylline.

On peut observer de la fièvre, une diurèse, une déshydratation et une soif excessive, des déséquilibres acido-basiques, une rhabdomyolyse, une tachycardie sinusale et des arythmies ventriculaires. Une intoxication grave provoque des vomissements sanglants et sirupeux semblables à du « marc de café », des tremblements, des spasmes toniques des extenseurs interrompus par des convulsions cloniques, des extrasystoles, une respiration rapide, la stupeur et finalement le coma.

Des surdosages massifs provoquent des troubles cardiovasculaires et un collapsus respiratoire qui aboutissent au choc, à la cyanose et à la mort.

Traitement :

A. Surveillance des concentrations sériques de théophylline

Il est important de noter que les concentrations maximales de théophylline suivant l'ingestion de THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée) peuvent ne pas survenir avant huit à douze heures après la prise. De plus, une deuxième élévation des concentrations sanguines de théophylline, subséquente à l'augmentation initiale, peut se produire chez les patients ayant pris une surdose de théophylline à libération prolongée (un rapport sur un autoempoisonnement mortel attribue ce fait à l'accumulation de comprimés dans le tube digestif). Il est recommandé de faire suivre le traitement initial, une fois l'état du patient stabilisé, d'une surveillance étroite et prolongée du patient et d'épreuves de laboratoire de suivi, ainsi que d'électrocardiogrammes.

- B. Si une surdose orale potentielle est signalée et qu'aucune crise convulsive n'est survenue :
- 1) L'administration de charbon activé par voie orale s'est révélée efficace pour réduire les concentrations sériques élevées de théophylline. Il convient en outre d'envisager l'administration de doses multiples de charbon activé. Le traitement prophylactique des crises convulsives pourrait être indiqué chez certains patients.
 - 2) L'administration d'un purgatif en plus du charbon activé par voie orale peut être envisagée. Il n'est pas recommandé d'administrer des doses répétées de purgatif en raison des effets indésirables possibles.
 - 3) Si un empoisonnement grave survient ou si un lavage gastrique ne peut être pratiqué, une technique d'élimination extracorporelle peut être employée (p. ex. hémodialyse ou hémoperfusion sur colonne de charbon).
- C. Si le patient présente une crise convulsive :
- 1) Dégager les voies respiratoires.
 - 2) Administrer de l'oxygène.
 - 3) L'administration de benzodiazépines par voie intraveineuse est généralement considérée comme le traitement de première intention. Cela dit, certaines benzodiazépines peuvent avoir une efficacité réduite en cas de surdose de théophylline à cause d'interactions pharmacodynamiques soupçonnées. Des agents de deuxième intention doivent être administrés en cas de résistance, la phénytoïne étant toutefois à éviter.
 - 4) Continuer à fournir tous les soins de soutien et à surveiller le patient.
- D. Coma à la suite des crises convulsives :
- 1) Maintenir le dégagement des voies respiratoires et l'oxygénation.
 - 2) Suivre les recommandations visant à empêcher l'absorption du médicament (voir le paragraphe B ci-dessus, étapes 1 à 3). Il est à noter que l'absence de protection des voies respiratoires est une contre-indication à l'administration de charbon activé en raison du risque d'aspiration.
 - 3) Continuer à fournir tous les soins de soutien et à surveiller le patient.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On devra adapter l'administration et la posologie de la théophylline en fonction de la réponse clinique et des concentrations sériques de la théophylline. La dose quotidienne de théophylline requise pour obtenir des concentrations thérapeutiques sûres varie considérablement d'un patient à l'autre. Idéalement, les concentrations sériques devraient être déterminées pour chaque patient, ce qui permettrait d'adapter les doses et les schémas posologiques en vue de maintenir des concentrations thérapeutiques, d'assurer une réponse clinique optimale et d'éviter la toxicité. Les concentrations sériques thérapeutiques se situent généralement entre 5 et 15 mg/L (entre 27,5 et 82,5 µmol/L). La théophylline ne se distribue pas efficacement dans les tissus adipeux.

Le calcul de la dose (en mg/kg) devrait donc être basé sur la masse maigre de l'organisme (poids corporel idéal). Des concentrations sériques de 5 mcg/mL (27,5 mcmol/L) constituent le plus faible taux d'efficacité clinique, alors que des concentrations sériques de 20 mg/L (110 mcmol/L) constituent une excellente référence en matière de toxicité (voir **PRÉCAUTIONS**).

La surveillance des concentrations plasmatiques de théophylline peut être nécessaire lorsque :

- des doses plus élevées sont prescrites;
- les patients présentent des comorbidités dues à une diminution de la clairance (voir **PRÉCAUTIONS, Maladies et cas particuliers**);
- la théophylline est administrée en association avec un médicament qui réduit la clairance (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

Dose initiale chez l'adulte : La dose initiale recommandée est de 400 à 600 mg une fois par jour chez les patients qui ne sont pas présentement traités par la théophylline orale.

Chez les patients présentement traités par la théophylline orale, THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée) devrait être instauré à la même dose quotidienne de théophylline (mg pour mg) que celle fournie par la préparation précédente. Par exemple, un patient recevant 400 mg deux fois par jour (800 mg par jour) prendrait deux comprimés THEO ER de 400 mg une fois par jour. Un intervalle minimum de 12 heures devrait s'écouler entre la dernière dose de la préparation de théophylline orale précédente et la première dose de THEO ER.

On recommande de prendre THEO ER une fois par jour en soirée. Des études ont démontré que la réponse clinique obtenue avec la prise en soirée était supérieure à celle obtenue avec une prise le matin, bien qu'il n'existe aucune différence significative dans la biodisponibilité et la pharmacocinétique des comprimés de théophylline, qu'ils soient administrés le matin ou le soir. Des études subséquentes indiquent que les avantages cliniques de la prise en soirée résultent vraisemblablement des concentrations maximales de théophylline atteintes en début de matinée, moment où la bronchoconstriction et les symptômes sont au plus haut pour de nombreux asthmatiques.

On recommande de prendre les comprimés de théophylline avec des aliments, ou 1 à 2 heures après un repas, certaines études ayant montré que l'absorption pourrait être partielle à la suite d'un jeûne prolongé. Globalement, on recommande donc que la plupart des patients prennent THEO ER une fois par jour avec le repas du soir ou peu de temps après.

Ajustement de la dose : On devra ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient et/ou des concentrations sériques de théophylline, en augmentant la dose d'un demi-comprimé par jour à intervalles de 3 ou 4 jours. Les besoins individuels varient considérablement; par conséquent, le médecin devra être prêt à modifier la dose en fonction de chaque patient. Ne pas tenter de maintenir une dose qui n'est pas bien tolérée.

Il est impossible d'assurer l'interchangeabilité des différentes préparations à base de théophylline à libération prolongée. Lorsqu'une dose efficace a été déterminée, les patients ne doivent pas passer d'une préparation à base de théophylline à libération prolongée à une autre préparation de xanthine à libération prolongée sans un réajustement de la dose et une surveillance clinique étroite.

La surveillance des concentrations sériques de théophylline est importante, surtout en début de traitement et au cours de l'ajustement posologique. Pour que les concentrations sériques soient des plus utiles, il est important que le patient n'ait pas manqué ou ajouté de doses au cours des 3 jours précédents et que l'intervalle posologique soit resté relativement constant. À l'état d'équilibre, THEO ER entraîne des concentrations sériques maximales de théophylline de 8 à 12 heures après la prise du médicament, et les concentrations maximales sont presque toujours atteintes au moment de la prise. En prise une fois par jour, la fluctuation moyenne entre les concentrations maximales et minimales de théophylline est de 130 % (voir **BIODISPONIBILITÉ ET DONNÉES CLINIQUES** pour de plus amples renseignements sur le temps écoulé avant l'atteinte des concentrations maximales de théophylline et sur la relation entre la concentration atteinte 12 heures après la prise du médicament et la concentration maximale réelle).

La concentration sérique de théophylline optimale généralement acceptée se situe entre 5 et 15 mg/L (entre 27,5 et 82,5 mcmol/L), bien que certains patients obtiennent un très bon effet bronchodilatateur à des concentrations sériques inférieures à 10 mg/L (55 mcmol/L). Dans les cas où la surveillance des concentrations sériques de théophylline est impossible, les patients devraient être étroitement surveillés pour déceler les signes de toxicité; on doit éviter d'administrer une dose supérieure à 13 mg/kg/jour (ou 900 mg/jour, la dose qui sera la moins élevée des deux).

Il faut avaler les comprimés THEO ER entiers. Ne pas briser, ni mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés, car cela peut entraîner une libération rapide de théophylline avec le potentiel de toxicité. Les comprimés peuvent être fractionnés en deux.

PRÉSENTATION

THEO ER est présenté en comprimés à libération prolongée contenant de la théophylline anhydre, sans aucun additif colorant. THEO ER est offert en concentrations de 400 mg et 600 mg, dans des bouteilles de 100 comprimés.

THEO ER à 400 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats et à bords biseautés, portant les inscriptions « THE » et « 400 » séparées par une rainure sur un côté.

THEO ER à 600 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, en forme de capsule, plats et à bords biseautés, portant les inscriptions « THE » et « 600 » séparées par une rainure sur un côté.

Conserver les comprimés à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C).

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX (toutes les teneurs) : hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium et silice colloïdale.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR
Pr THEO ER
Comprimés de théophylline à libération prolongée

Votre médecin vous a prescrit THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée), contenant de la théophylline incorporée à un système de libération prolongée. La théophylline dégage les voies respiratoires pour vous permettre de mieux respirer, et le mode de libération prolongée de THEO ER permet la diffusion graduelle de la théophylline; ainsi, la plupart des patients n'ont besoin que d'une seule dose quotidienne de THEO ER.

Contre-indications

THEO ER ne devrait pas être administré :

- si vous présentez une hypersensibilité aux xanthines;
- si vous êtes allergique à la théophylline ou aux excipients utilisés dans ce médicament;
- si vous souffrez d'une maladie cardiaque;
- si vous souffrez d'ulcères gastroduodénaux;
- en concomitance avec de l'éphédrine chez les enfants.

Les comprimés THEO ER à libération prolongée ne sont pas appropriés dans les situations d'urgence où un soulagement rapide du bronchospasme est requis.

THEO ER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

Vous devriez aussi informer votre médecin si vous :

- commencez ou arrêtez de fumer;
- allaitez, êtes enceinte ou désirez devenir enceinte;
- faites de l'insuffisance rénale ou hépatique;
- avez plus de 55 ans, particulièrement un homme et que vous souffrez de maladie pulmonaire chronique;
- souffrez d'une maladie cardiaque;
- avez la grippe ou d'autres maladies virales ou après une immunisation antigrippale;
- avez une alimentation riche en glucides et faible en protéines;
- prenez certains médicaments (voir **Interactions médicamenteuses**, ci-dessous);
- souffrez d'une maladie de la glande thyroïde;
- souffrez de crises convulsives (crises d'épilepsie ou convulsions);
- avez une forte fièvre de façon soutenue;
- êtes atteint de fibrose kystique.

Dans ces situations, il faudra peut-être ajuster votre posologie.

Interactions médicamenteuses

Puisque de nombreux médicaments interagissent avec la théophylline, il est important que votre médecin sache quels sont tous les médicaments que vous prenez et quand vous arrêtez de les prendre. Cela comprend :

- acyclovir, agonistes des récepteurs de l'adénosine, aminoglutéthimide, antibiotiques, éphédrine, fluconazole, glucagon, halothane, interférons, lithium, lomustine, méthotrexate, contraceptifs oraux, terbinafine ou xanthines;
- si vous avez eu ou prévoyez recevoir des injections antigrippales;

- médicaments contre l'alcoolisme, asthme, épilepsie, goutte, problèmes cardiaques, insomnie (problèmes de sommeil), ulcères gastriques, problèmes de glande thyroïde, tuberculose;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*);
- thiabendazole (un médicament utilisé pour tuer les vers, par exemple les nématodes et les ascarides);
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, p. ex., fluvoxamine (médicaments pour traiter la dépression);
- ritonavir (utilisé pour traiter les cas d'infection par le VIH);
- roflumilast (utilisé chez les patients atteints de MPOC). L'emploi concomitant de ce médicament doit être évité.

Comment prendre THEO ER

Il est important de prendre THEO ER régulièrement, à la quantité exacte et au moment prescrits par votre médecin. N'augmentez pas votre dose de THEO ER avant d'avoir reçu l'autorisation de votre médecin.

Afin de mieux avaler les comprimés THEO ER et pour vous assurer qu'ils atteignent rapidement l'estomac, vous devez prendre chaque dose en position debout ou assise avec un grand verre d'eau (120 à 180 mL; 4 à 6 oz). Les comprimés doivent être avalés en entier ou fractionnés en deux (si la posologie établie par votre médecin comprend des demi-comprimés), mais **sans les briser ni les écraser, les dissoudre ou les mâcher**, car cela pourrait perturber le mode de libération prolongée. À moins d'avis contraire de votre médecin, THEO ER doit être pris au repas du soir ou peu de temps après.

L'oubli de doses peut faire réapparaître les symptômes d'asthme et de bronchite, tandis que prendre plus que la dose prescrite de THEO ER peut entraîner des effets secondaires tels que maux de tête, nausées et vomissements. Si ces effets secondaires se manifestent au cours du traitement par THEO ER, vous devez communiquer avec votre médecin avant de prendre toute dose supplémentaire. Si vos symptômes s'aggravent et que vous avez pris votre médicament régulièrement, vous devez aussi communiquer avec votre médecin.

Si vous vous rendez compte que vous avez manqué une dose, et qu'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis le moment prévu de la prise, prenez immédiatement votre dose habituelle. Si une période de 6 à 18 heures s'est écoulée, prenez immédiatement la moitié de votre dose habituelle, puis à la dose suivante, reprenez le schéma posologique établi. Enfin, si plus de 18 heures se sont écoulées depuis que vous avez manqué votre dose, attendez votre prochaine prise selon le schéma posologique habituel.

Si vous faites de la fièvre ou souffrez d'une infection virale (p. ex. la grippe), on devra peut-être ajuster votre posologie de THEO ER. S'il survient certains effets secondaires, au cours d'une telle infection, abstenez-vous de prendre la dose suivante de THEO ER et consultez votre médecin.

Les effets secondaires que vous pouvez éprouver pendant que vous prenez THEO ER

Pendant votre traitement par THEO ER, vous pourriez vous sentir malade, avoir des maux d'estomac, perdre l'appétit, avoir des maux de tête, faire de la tachycardie ou avoir des palpitations (rythme cardiaque rapide, cœur qui bat plus fort) ou faire de l'arythmie (rythme cardiaque irrégulier). Vous pourriez aussi avoir des problèmes de sommeil ou vous sentir agité, irritable et tremblant ou développer une éruption cutanée ou des démangeaisons. On a parfois

signalé des convulsions (crises d'épilepsie). Si un de ces problèmes vous gêne, ou si vous avez d'autres problèmes, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin.

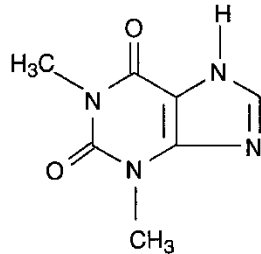
Des réactions allergiques graves peuvent survenir quand vous prenez THEO ER. Si vous développez une éruption cutanée, de l'urticaire, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou avez des difficultés à avaler ou à respirer, cessez de prendre THEO ER et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence.

Surdose

En cas de surdose du médicament, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

CHIMIE

Structure :



Nom chimique : 1,3-diméthylxanthine

Poids moléculaire : 180,2 g/mol (anhydre)
198,2 g/mol (monohydrate)

Description : La théophylline est une poudre cristalline blanche, inodore, et amère au goût. La théophylline est soluble à 1:120 dans l'eau, à 1:80 dans l'alcool et à environ 1:200 dans le chloroforme.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamie : Les principales actions pharmacologiques de la théophylline consistent à stimuler le système nerveux central, à agir sur les reins pour provoquer une diurèse, à stimuler le muscle cardiaque et à relâcher les muscles lisses, surtout la musculature bronchique. Le principal emploi thérapeutique de la théophylline est le traitement de l'obstruction réversible des voies respiratoires.

Pharmacocinétique : La théophylline est habituellement absorbée promptement après une administration orale. Le médicament se lie aux protéines dans une proportion d'environ 60 % dans un éventail de concentrations plasmatiques thérapeutiques de 5 à 15 mg/L (de 27,5 à 82,5 μ mol/L); il n'est pas sujet à des déplacements prononcés. Dans le cas des préparations à libération prolongée, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en moins de 3 jours chez la plupart des patients.

La théophylline se distribue dans tous les compartiments de l'organisme et traverse la barrière placentaire, ce qui produit de fortes concentrations fœtales. Elle est aussi excrétée dans le lait maternel.

Le volume de distribution (Vd) varie entre 0,3 et 0,7 L/kg (30 à 70 % du poids corporel idéal) et se chiffre en moyenne à 0,45 L/kg chez les enfants et les adultes. Toutefois, le volume moyen

de distribution chez les nouveau-nés prématurés, les adultes atteints de cirrhose ou d'acidémie non corrigée et chez les personnes âgées est légèrement supérieur puisque la liaison aux protéines est réduite chez ces patients.

La théophylline est métabolisée par le foie en 3-méthylxanthine, en acide 1-méthylurique et en acide 1,3-diméthylurique. Environ 10 % de la dose est excrétée inchangée dans l'urine. La demi-vie d'élimination associée à la théophylline est d'environ 7 heures.

Les enzymes qui entrent en jeu dans le métabolisme de la théophylline sont inconnues, mais ne comprennent pas la xanthine-oxydase.

Plusieurs facteurs connus influencent la demi-vie de la théophylline. Cette dernière est prolongée chez les patients souffrant d'alcoolisme chronique, d'insuffisance rénale ou hépatique ou d'insuffisance cardiaque congestive et chez les patients qui prennent des macrolides et de la cimétidine. Les adultes âgés (plus de 55 ans) et les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique, avec ou sans cœur pulmonaire, peuvent aussi avoir des taux de clairance beaucoup plus lents. Chez ces patients, la demi-vie de la théophylline peut dépasser 24 heures.

Les nouveau-nés ont une clairance extrêmement lente, à comparer aux nourrissons plus âgés (plus de 6 mois) et aux enfants; chez ces patients, la demi-vie de la théophylline peut également dépasser 24 heures. Une forte fièvre qui se prolonge peut également diminuer la vitesse d'élimination de la théophylline.

L'administration d'un vaccin antigrippal et l'infection par le virus de la grippe ont été associées à une diminution de la vitesse d'élimination de la théophylline et à des augmentations conséquentes des concentrations sériques de théophylline, parfois en présence de symptômes toxiques.

La demi-vie de la théophylline chez les fumeurs (entre un et deux paquets/jour) est en moyenne de quatre à cinq heures, ce qui est beaucoup plus court que la demi-vie chez les non-fumeurs qui est en moyenne de sept à neuf heures. L'augmentation de la clairance de la théophylline entraînée par le tabagisme est probablement imputable à l'induction des enzymes métabolisant le médicament qui ne reviennent pas facilement à la normale après l'interruption de l'usage du tabac. Il semble qu'entre trois mois et deux ans soient nécessaires pour la normalisation de l'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique de la théophylline.

BIODISPONIBILITÉ ET DONNÉES CLINIQUES

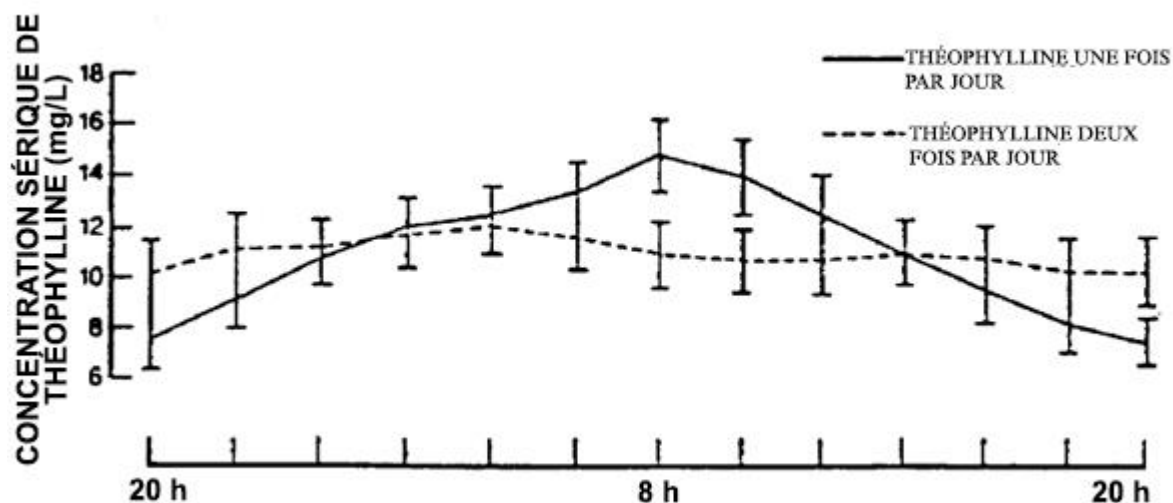
Biodisponibilité et comparaison clinique avec la théophylline deux fois par jour :

Une étude randomisée avec permutation en deux phases a été menée chez 12 asthmatiques traités pendant deux semaines par une dose de théophylline administrée une fois par jour (à 20 h) et par une théophylline de référence administrée deux fois par jour (à 8 h et à 20 h). Les symptômes de l'asthme étaient consignés deux fois par jour. À la fin des deux semaines de traitements respectifs, les concentrations sériques de théophylline ont été mesurées toutes les 2 heures durant 24 heures et la spirométrie a été effectuée à 20 h, à 6 h et à 8 h.

Les paramètres pharmacocinétiques (moyenne $\pm$ É-T) ainsi que les profils de la théophylline sérique en fonction du temps figurent ci-dessous :

	Dose quotidienne (mg)	C _{max} (mg/L)	C _{min} (mg/L)	T _{max} (heures)	ASC mg•h/L
Théophylline une fois par jour	783 ± 57	15,9 ± 4,5	6,5 ± 3,1	11,3 ± 3,3	271 ± 98
Théophylline deux fois par jour	766 ± 115	13,4 ± 4,8	8,7 ± 4,4	6,8 ± 3,8	263 ± 105

Concentrations sériques de la théophylline obtenues suivant la prise de la théophylline une fois par jour et de la théophylline deux fois par jour (moyenne ± É-T) :



En comparant les traitements, le VEMS et le débit expiratoire de pointe (DEP) du matin étaient nettement plus élevés au cours de la prise de la théophylline une fois par jour en soirée qu'au cours de la prise de la théophylline deux fois par jour. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux traitements quant au VEMS et au DEP du soir.

Le score attribué aux symptômes de l'asthme était nettement inférieur avec la théophylline une fois par jour comme l'illustre le tableau suivant.

Score moyen attribué aux symptômes de l'asthme ± É-T de la moyenne pendant le traitement par la théophylline une fois par jour et la théophylline deux fois par jour

Symptôme	Traitement par la théophylline une fois par jour	Traitement par la théophylline deux fois par jour	Valeur p (entre traitements)
<u>Dyspnée</u>			
Jour	0,77 ± 0,2	1,22 ± 0,3	0,045
Nuit	0,63 ± 0,2	1,14 ± 0,3	0,003

Symptôme	Traitement par la théophylline une fois par jour	Traitement par la théophylline deux fois par jour	Valeur p (entre traitements)
<u>Respiration sifflante</u>			
Jour	0,63 ± 0,2	1,00 ± 0,3	0,036
Nuit	0,62 ± 0,2	0,98 ± 0,3	0,002
<u>Toux</u>			
Jour	0,29 ± 0,2	0,52 ± 0,2	0,033
Nuit	0,31 ± 0,2	0,53 ± 0,2	NS

Les investigateurs ont conclu que la théophylline une fois par jour procurait une meilleure maîtrise des symptômes nocturnes sans aggravation des symptômes diurnes ni apparition d'effets secondaires significatifs, et que le moment optimal de la prise de la théophylline était un élément important à prendre en considération dans le traitement de l'asthme.

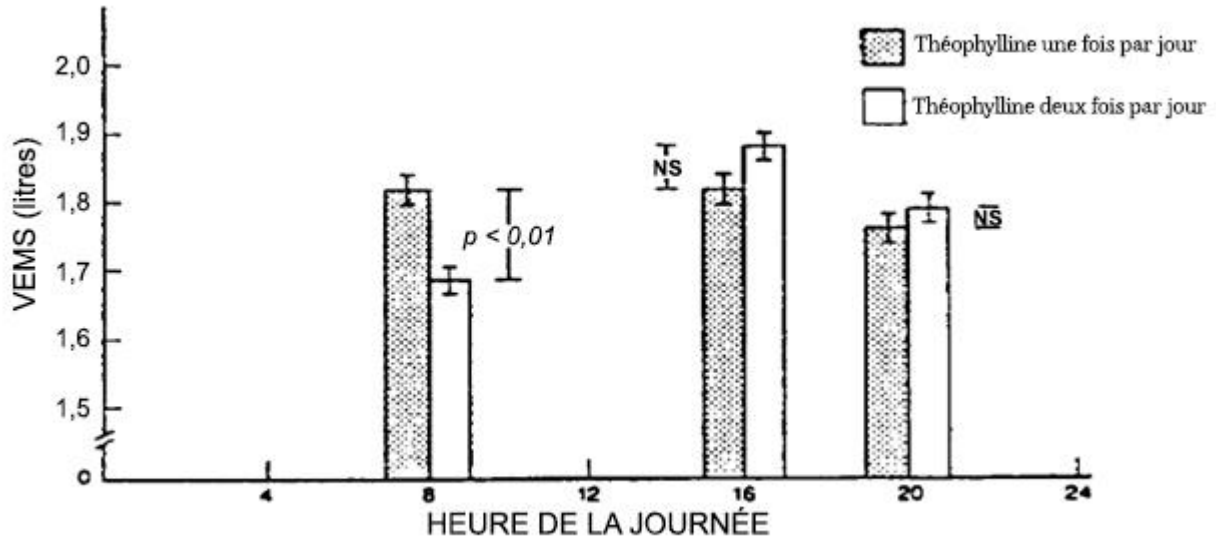
Comparaison clinique avec la théophylline deux fois par jour :

Une étude séparée à double insu avec permutation en deux phases a été menée chez 22 asthmatiques adultes qui ont reçu un traitement de 7 jours par la théophylline une fois par jour (à 20 h) et par la théophylline deux fois par jour (à 8 h et à 20 h). La dose quotidienne totale de théophylline a été la même pour chaque patient durant les deux traitements. Les symptômes de l'asthme, les effets secondaires et le DEP ont été consignés chaque jour à 8 h, 16 h et 20 h. Durant les 3 derniers jours de chaque traitement, les concentrations sériques de théophylline et la spirométrie ont été mesurées à 8 h, 16 h et 20 h.

La théophylline une fois par jour a entraîné des « pics » plus élevés et des « creux » plus prononcés de concentrations de théophylline que la théophylline deux fois par jour, quoique les deux médicaments aient maintenu des concentrations situées dans des limites thérapeutiques acceptables.

Contrairement aux résultats obtenus avec les concentrations de théophylline, le traitement à une prise par jour a entraîné moins de fluctuations de la fonction pulmonaire durant la journée (voir la figure ci-dessous), et des scores nettement plus faibles pour le symptôme « respiration sifflante ». Au cours de cette étude, les deux médicaments ont été bien tolérés et peu d'effets secondaires ont été signalés. Les investigateurs ont conclu que la théophylline une fois par jour a entraîné une meilleure stabilisation des voies respiratoires des asthmatiques que la préparation à prendre deux fois par jour.

Moyenne $\pm$ É-T de la moyenne du VEMS pendant trois jours consécutifs chez 22 asthmatiques adultes avec la théophylline une fois par jour et avec la théophylline deux fois par jour

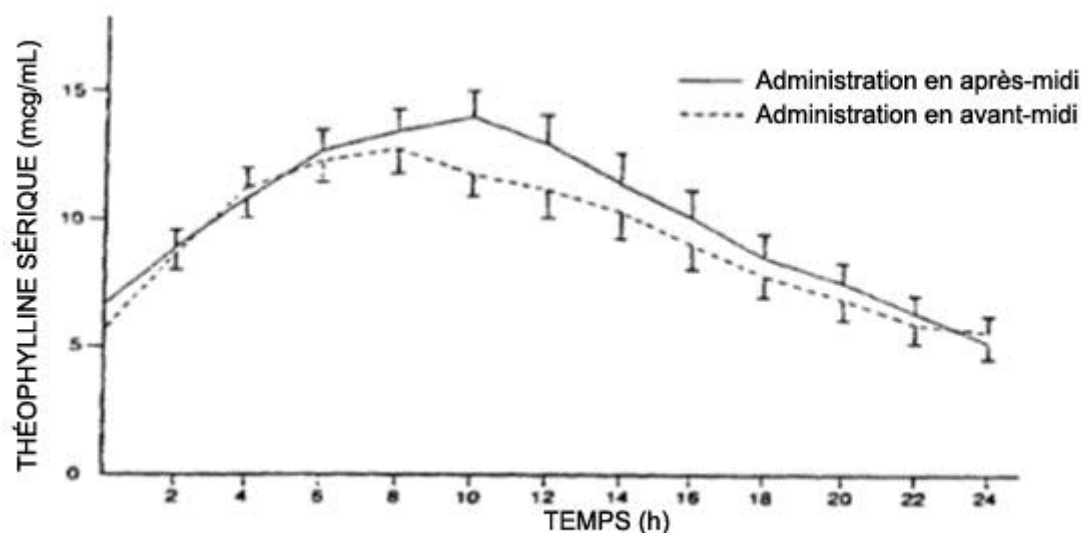


Comparaison entre l'effet de l'administration au lever ou au coucher de la théophylline sur la biodisponibilité et l'efficacité clinique :

Une étude à double insu avec permutation en deux phases a été menée chez 17 asthmatiques afin de comparer la pharmacocinétique et l'efficacité clinique d'une dose quotidienne de théophylline administrée le matin ou le soir. Après une phase préliminaire d'ajustement posologique, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir la théophylline active une fois par jour à 8 h ou à 22 h, et un placebo identique à l'heure d'administration opposée. Les symptômes et les effets secondaires ont été consignés dans un journal quotidien, et après un minimum de 5 jours de traitement, des prélèvements sanguins aux fins de dosage de la théophylline ont été effectués toutes les 2 heures pendant 40 heures consécutives. Au cours de cette période de 40 heures, on a effectué une spirométrie à 8 h, 14 h, 22 h et 4 h la journée suivante. Puis les patients sont passés à la prise opposée et ont répété le protocole.

On n'a trouvé aucune différence statistiquement significative entre les paramètres pharmacologiques de la dose du matin et de la dose du soir.

Moyenne $\pm$ É-T de la moyenne des profils de la théophylline sérique à l'état d'équilibre après l'administration de la théophylline une fois par jour



Moyenne $\pm$ É-T de la moyenne des paramètres pharmacocinétiques de la théophylline une fois par jour le matin et le soir

	Dose du matin	Dose du soir
$C_{\max}$ (mg/L)	$14,5 \pm 1,0$	$16,3 \pm 1,1$
$C_{\min}$	$5,5 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,6$
$T_{\max}$	$8,1 \pm 0,9$	$10,1 \pm 1,0$
ASC	$235,5 \pm 18,7$	$256,0 \pm 19,6$

La dose du soir, et non celle du matin, a eu pour résultat d'atténuer de façon significative la chute matinale de la fonction pulmonaire. Le VEMS (exprimé en pourcentage du meilleur volume quotidien) a démontré que les réponses à la spirométrie étaient nettement meilleures à 4 h et à 8 h avec la dose du soir.

De plus, les symptômes survenant en début de matinée, notamment la respiration sifflante, l'oppression thoracique et l'essoufflement, étaient nettement moins importants avec la dose du soir. Les avantages spirométriques et symptomatiques de la dose prise en soirée ont été nettement perçus par les patients; tous ceux qui ont poursuivi leur traitement après l'étude sur la théophylline ont opté pour la dose en soirée.

Effet des aliments sur la biodisponibilité de la théophylline :

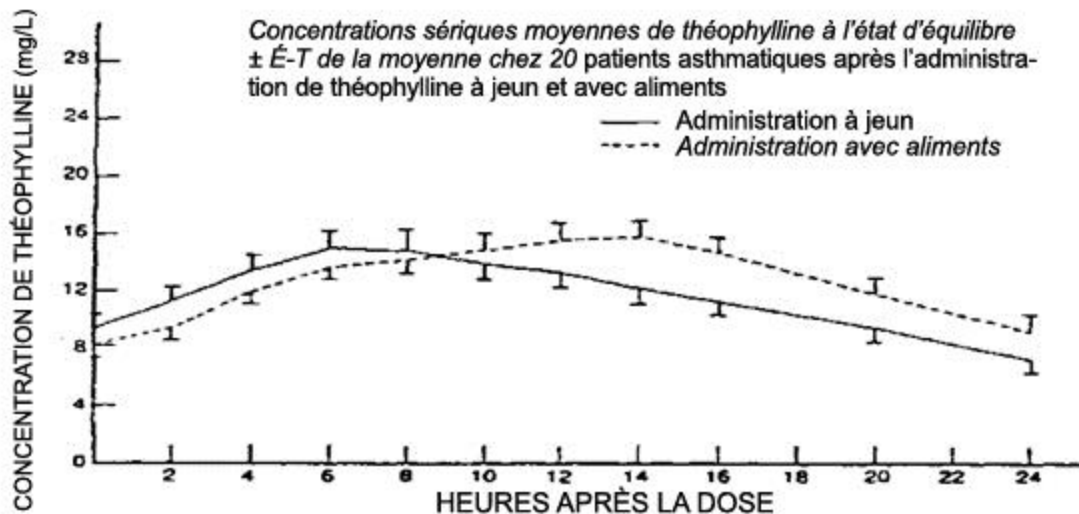
Études à dose multiple

Une étude avec permutation en quatre phases, menée chez 20 asthmatiques adultes, a permis d'évaluer l'effet d'un repas riche en graisses et en calories sur la biodisponibilité et la pharmacocinétique de la théophylline. Après l'administration continue d'au moins 5 jours (à 18 h), tous les patients ont reçu une dose de théophylline sous des conditions précises de

jeûne, et les concentrations sériques de théophylline ont été mesurées toutes les 2 heures pendant 24 heures. La dose suivante de théophylline a été donnée au patient immédiatement après l'ingestion d'un repas standard riche en calories (2 040) et en graisses (115 g) et les concentrations sériques de théophylline ont été de nouveau mesurées pendant 24 heures. Une semaine plus tard, on a répété l'étude, mais en séquence opposée (c'est-à-dire que la dose administrée avec les aliments précédait la dose administrée à jeun). Les résultats ont été les suivants (moyenne $\pm$ É-T) :

	À jeun	Avec aliments	Valeur p
ASC (mg•h/L)	284 $\pm$ 93	313 $\pm$ 85	< 0,01
C _{max} (mg/L)	16,5 $\pm$ 4,5	17,5 $\pm$ 4,5	NS
T _{max} (heures)	8,5 $\pm$ 4,6	11,4 $\pm$ 3,6	< 0,01
C _{min} (mg/L)	7,0 $\pm$ 3,0	7,7 $\pm$ 3,1	< 0,01

Les profils des concentrations sériques moyennes globales de la théophylline en fonction du temps apparaissent ci-dessous :



Étude à dose unique

Une étude randomisée avec permutation en trois phases a été menée chez 12 sujets recevant des doses uniques de :

- trois comprimés réguliers de 200 mg d'aminophylline (dose totale de 480 mg de théophylline) à l'état de jeûne;
- deux comprimés de 400 mg de théophylline à l'état de jeûne;
- deux comprimés de 400 mg de théophylline immédiatement après l'ingestion d'un déjeuner riche en graisses.

Toutes les doses ont été administrées le matin et les concentrations sériques de théophylline ont été mesurées à plusieurs reprises au cours des 72 heures suivant la prise.

Les résultats obtenus avec les comprimés réguliers d'aminophylline ont servi à calculer les paramètres de disposition de la théophylline de chaque patient et servent de référence de biodisponibilité.

On a observé des différences marquées entre l'administration du médicament avec des aliments et à jeun sur la pharmacocinétique et la biodisponibilité de la théophylline, comme l'indique le tableau ci-dessous (moyenne $\pm$ É-T) :

	À jeun	Avec aliments	Valeur p
ASC (mg•h/L)	100 $\pm$ 51	179 $\pm$ 67	< 0,001
C _{max} (mg/L)	4,5 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 2,7	< 0,05
T _{max} (heures)	5,5 $\pm$ 1,7	12,0 $\pm$ 4,0	< 0,01
Fraction absorbée (%)	53 $\pm$ 23	96 $\pm$ 46	< 0,05

Comparaison entre les études à dose multiple et à dose unique

Les résultats des deux études ne sont pas constants en ce qui a trait à la biodisponibilité de la théophylline prise à jeun. Dans l'étude à dose multiple, l'ASC moyenne à jeun représentait 91 % de l'ASC avec des aliments, alors que dans l'étude à dose unique, l'ASC à jeun n'était que de 56 % celle de l'ASC avec des aliments. Les raisons de ces différences sont inconnues, mais elles pourraient être liées aux variations des périodes de jeûne précédant la prise du médicament. Dans l'étude à dose unique, les sujets jeûnaient toute la nuit, soit un minimum de 10 heures alors que dans l'étude à dose multiple, les patients jeûnaient pendant six heures, soit à partir de midi.

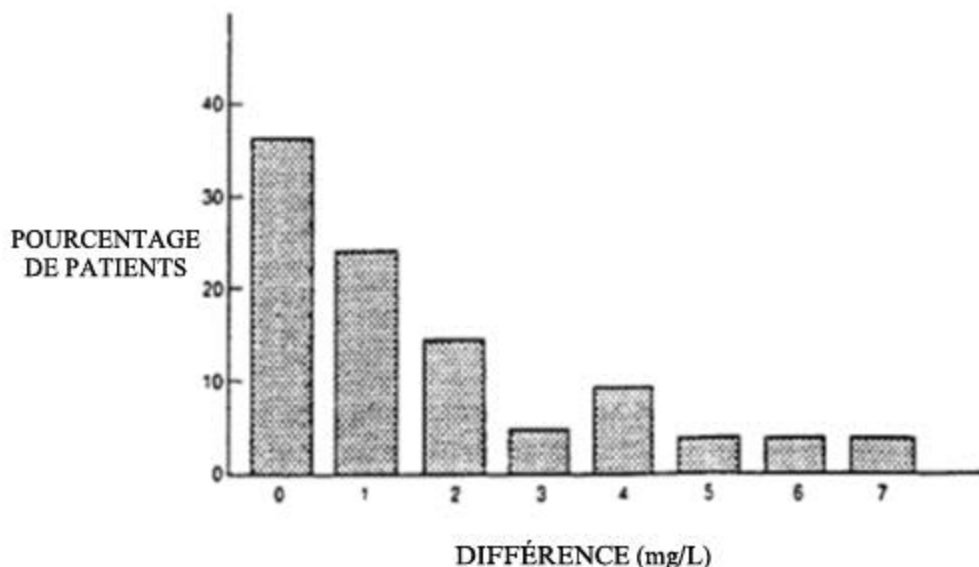
Les deux études indiquent que la théophylline est absorbée plus complètement lorsque prise avec des aliments. Par conséquent, en attendant que l'on dispose d'autres données quant aux effets du jeûne prolongé sur la biodisponibilité de la théophylline, il est recommandé de prendre la théophylline moins de 1 à 2 heures après un repas.

Surveillance des concentrations sériques de théophylline :

Quand la théophylline est administrée avec des aliments en soirée, les concentrations maximales sont atteintes le plus souvent 12 heures après la prise (à l'état d'équilibre). Par conséquent, selon ce schéma posologique, c'est 12 heures après la prise que survient le moment propice pour mesurer la concentration de théophylline afin d'estimer la concentration maximale réelle. Toutefois, chez les patients dont la concentration maximale réelle est atteinte à un autre moment que 12 heures après la prise, la concentration à 12 heures pourra fausser la réalité à la baisse.

La figure suivante illustre la répartition des différences entre les concentrations sériques de théophylline mesurées 12 heures après la prise et les concentrations maximales réelles observées dans une série de 91 profils de concentration sérique de théophylline à l'état d'équilibre en fonction du temps.

CONCENTRATIONS APRÈS 12 HEURES PAR RAPPORT AUX CONCENTRATIONS MAXIMALES RÉELLES



Par conséquent, même si 90 % des concentrations sériques de théophylline après 12 heures se situaient à moins de 4 mg/L des concentrations maximales réelles, il faut toujours tenir compte de la possibilité que des concentrations sériques isolées mesurées 12 heures après la prise viennent nettement fausser à la baisse les concentrations sériques maximales de théophylline du patient.

Lorsque les comprimés de théophylline sont pris le matin, ou en soirée à jeun, les concentrations sériques maximales sont le plus souvent atteintes 8 heures après la prise.

Les concentrations minimales surviennent presque toujours au moment de la prise (c'est-à-dire 24 heures après la dernière prise).

Études cliniques

Biodisponibilité comparative

Conformément aux exigences actuelles, une étude de biodisponibilité comparative a été menée à l'état d'équilibre et chez des sujets à jeun entre le 24 novembre 2005 et le 6 décembre 2005, chez des sujets à jeun entre le 25 mars 2006 et le 19 avril 2006, et chez des sujets nourris entre le 16 août 2005 et le 28 août 2005, au moyen de comprimés THEO ER à 600 mg (lot n° XK379) et de comprimés UNIPHYL® à 600 mg (lot n° 30241). Il s'agissait d'études randomisées, avec permutation en deux phases, à double insu et à dose unique, comprenant des périodes de sevrage d'au moins 7 jours. L'étude menée à l'état d'équilibre et chez des sujets à jeun était composée de vingt-neuf (29) volontaires en bonne santé de sexe masculin, celle menée chez des sujets à jeun était composée de vingt-six (26) volontaires en bonne santé de sexe masculin, alors que l'étude menée chez des sujets nourris était composée de trente (30) volontaires en bonne santé de sexe masculin.

Selon les résultats des études de bioéquivalence, les comprimés THEO ER sont bioéquivalents aux comprimés UNIPHYL®. Un résumé des données de biodisponibilité comparative est fourni dans les tableaux ci-dessous :

Résumé des études de biodisponibilité comparative pour la théophylline en comprimés à libération prolongée (Doses multiples de 600 mg : 7 comprimés à 600 mg) Données d'observation/sujets à jeun – État d'équilibre Moyenne géométrique^{##} Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimés de théophylline à libération prolongée (AA Pharma Inc.) (Canada)	Comprimés UNIPHYL® (Purdue Pharma Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%) ^{##}	Intervalle de confiance à 95 % (%) ^{##}
ASC _{tau} (mcg•h/mL)	141,6670 145,8646 (23,50)	134,3310 137,9830 (25,84)	105,46	96,13-115,70
C _{max} (mcg/mL)	8,2980 8,5157 (21,69)	8,3830 8,5856 (23,98)	98,98	90,18-108,64
C _{min} (mcg/mL)	3,0170 3,3966 (45,63)	2,7200 2,8784 (35,45)	110,92	93,23-131,97
T _{max} [#] (h)	6,2308 (40,43)	6,8077 (62,60)		
Fluc [#] (%)	88,0042 (30,44)	101,1665 (17,34)		
[#] Moyenne arithmétique (CV en %) seulement. ^{##} D'après la moyenne des moindres carrés. [†] Les comprimés UNIPHYL® sont fabriqués par Purdue Pharma, Canada, et ont été achetés au Canada.				

Résumé des études de biodisponibilité comparative pour la théophylline en comprimés à libération prolongée (Dose unique de 600 mg : 1 comprimé à 600 mg) Données d'observation/sujets à jeun Moyenne géométrique^{##} Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimés de théophylline à libération prolongée (AA Pharma Inc.) (Canada)	Comprimés UNIPHYL [®] (Purdue Pharma Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%) ^{##}	Intervalle de confiance à 95 % (%) ^{##}
ASC _t (mcg•h/mL)	133,778 141,2028 (32,92)	131,339 139,7591 (36,80)	101,86	88,21-117,61
ASC _{inf} (mcg•h/mL)	138,620 145,8721 (32,04)	136,678 144,9577 (35,91)	101,42	88,39-116,74
C _{max} (mcg/mL)	6,580 6,6970 (18,91)	6,625 6,8363 (25,26)	99,31	90,65-108,79
T _{max} [#] (h)	9,8621 (60,76)	7,2069 (60,18)		
T _{1/2} [#] (h)	6,9445 (19,11)	7,8286 (23,98)		
[#] Moyenne arithmétique (CV en %) seulement. ^{##} D'après la moyenne des moindres carrés. [†] Les comprimés UNIPHYL [®] sont fabriqués par Purdue Pharma, Canada, et ont été achetés au Canada.				

Résumé des études de biodisponibilité comparative pour la théophylline en comprimés à libération prolongée (Dose unique de 600 mg : 1 comprimé à 600 mg) Données d'observation/sujets nourris Moyenne géométrique^{##} Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimés de théophylline à libération prolongée (AA Pharma Inc.) (Canada)	Comprimés UNIPHYL [®] (Purdue Pharma Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%) ^{##}	Intervalle de confiance à 95 % (%) ^{##}
ASC _t (mcg•h/mL)	168,036 177,6503 (33,00)	171,486 179,9892 (32,30)	97,99	86,20-111,38

Résumé des études de biodisponibilité comparative pour la théophylline en comprimés à libération prolongée (Dose unique de 600 mg : 1 comprimé à 600 mg) Données d'observation/sujets nourris Moyenne géométrique^{##} Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimés de théophylline à libération prolongée (AA Pharma Inc.) (Canada)	Comprimés UNIPHYL [®] (Purdue Pharma Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%) ^{##}	Intervalle de confiance à 95 % (%) ^{##}
ASC _{inf} (mcg•h/mL)	172,184 181,8155 (32,63)	175,950 184,3852 (31,79)	97,86	86,23-111,05
C _{max} (mcg/mL)	8,309 8,6243 (27,47)	8,492 8,6970 (23,95)	97,84	86,88-110,20
T _{max} [#] (h)	11,7000 (47,62)	10,8000 (44,07)		
T _{1/2} [#] (h)	7,1013 (28,62)	7,4830 (27,89)		
[#] Moyenne arithmétique (CV en %) seulement. ^{##} D'après la moyenne des moindres carrés. [†] Les comprimés UNIPHYL [®] sont fabriqués par Purdue Pharma, Canada, et ont été achetés au Canada.				

TOXICOLOGIE

Chez l'homme, on estime que la dose létale orale varie de 50 à 500 mg/kg. Les enfants sont plus sensibles aux effets toxiques de la théophylline que les adultes.

L'incidence des effets indésirables augmente à des concentrations sériques supérieures à 15 mg/L (82,5 mcmol/L). Des concentrations dépassant 20 mg/L (110 mcmol/L) sont habituellement très toxiques pour la plupart des patients, quoique certains patients puissent tolérer des concentrations supérieures sans effets secondaires importants. On sait qu'une tolérance à certains effets toxiques de la théophylline peut survenir.

RÉFÉRENCES

1. Arkinstall WW, Atkins ME, Harrison D, Stewart JH. Once-daily sustained release theophylline reduces diurnal variation in spirometry and symptomology in adult asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(2):316-21.
2. Arkinstall WW, Brar PS, Stewart JH. Repeated dosing of Uniphyll tablets under fed and fasting conditions: Comparison of serum theophylline levels, pulmonary function and asthma symptoms. *Ann Allergy* 1991;67(6):583-7.
3. Arkinstall WW, Hopkinson M, Rivington RN, Calcutt L, Aitken T, Stewart JH. The clinical significance of food-induced changes in the absorption of theophylline from Uniphyll tablets. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(2):155-64.
4. Bauman JH, Lalonde RL, Self TH. Factors modifying serum theophylline concentrations: an update. *Immunol Allergy Pract* 1985;7(7):259-69.
5. Bukowskyj M, Nakatsu K, Munt P. Theophylline reassessed. *Ann Intern Med* 1984;101(1):63-73.
6. Cohen BM. Serum profile and bioavailability of a controlled-release theophylline formulation for once-daily use: comparison with a 12-hour preparation. *J Asthma* 1984;21(5):305-9.
7. Cohen BM. Usefulness of a sustained release theophylline formulation (Uniphyllin) given once and twice daily to patients with reversible airflow obstruction. *Br J Clin Pract* 1983;10(Suppl. 23):46-53.
8. Coupe M. Self-poisoning with sustained-release aminophylline: A mechanism for observed secondary rise in serum theophylline. *Hum Toxicol* 1986;5(5):341-2.
9. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(2 Pt 2):297-301.
10. Ellis EF. Theophylline. *Clin Rev Allergy* 1983;1(1):73-85.
11. Fairshter RD, Busse WW. Theophylline - how much is enough? *J Allergy Clin Immunol* 1986;77(4):646-8.
12. Goldenheim PD, Schein LK. Chronotherapy of reversible airways disease with once-daily evening doses of a controlled-release theophylline preparation. *Ann NY Acad Sci* 1991;618:490-503.
13. Hendeles L, Iafrate RP, Weinberger M. A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release theophylline products. *Clin Pharmacokinet* 1984;9(2):95-135.
14. Hendeles L, Weinberger M. Theophylline a "state of the art" review. *Pharmacotherapy* 1983;3(1):2-44.

15. Ho K, Spino M. Theophylline in asthma: Once versus twice-daily dosing. *Can J Hosp Pharm* 1989;42(5):173-183,218.
16. Isles AF, MacLeod SM, Levison H. Theophylline: new thoughts about an old drug. *Chest* 1982;82(1 Suppl): 49S-54S.
17. Jonkman JHG, Upton RA. Pharmacokinetic drug interaction with theophylline. *Clin Pharmacokinet* 1984;9(4):309-34.
18. Karim A, Burns T, Wearley L, Streicher J, Palmer M. Food-induced changes in theophylline absorption from controlled-release formulations. Part 1. Substantial increased and decreased absorption with Uniphyll[®] Tablets and Theo-Dur[®] sprinkle. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38(1):77-83.
19. Leslie S. The Contin delivery system: Dosing considerations. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(4 Pt 2):768-73.
20. Mangura BT, Maniatis T, Abdel Rahman MS, Bartholf R, Laviates MH. Bioavailability of a once daily-administered theophylline preparation: A comparison study. *Chest* 1986;90(4):566-70.
21. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD, Goldenheim PD, Cherniack RM. Circadian variations in theophylline concentrations and the treatment of nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(2):475-8.
22. Polson JB, Krzanowski JB, Goldman AL, Szentivanyi A. Inhibition of human pulmonary phosphodiesterase activity by therapeutic levels of theophylline. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978;5(5):535-9.
23. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. A sustained release theophylline preparation: Efficacy in childhood asthma with low serum theophylline levels. *Ann Allergy* 1978;40(4):252-7.
24. Rivington RN, Calcutt L, Arkinstall WW, Stewart JH. Experience with Uniphyll: Observations on time of dosing and relationship to meals. In: Reed CE, ed. *Proceedings of the XII International Congress of Allergology and Clinical Immunology*. St. Louis, C.V. Mosby Co.;1986:98-100.
25. Rivington RN, Calcutt L, Child S, MacLeod JP, Hodder RV, Stewart JH. Comparison of morning versus evening dosing with a new once-daily oral theophylline formulation. *Am J Med* 1985;79 (6A):67-72.
26. Rivington RN, Calcutt L, Hodder RV, Stewart JH, Aitken TL. Safety and efficacy of once-daily Uniphyll tablets compared with twice-daily Theo-Dur tablets in elderly patients with chronic airflow obstruction. *Am J Med* 1988;85(1B):48-53.
27. Spector SL. Advantages and disadvantages of 24-hour theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(2 Pt 2):302-11.
28. Trépanier EF, Nafziger AN, Amsden GW. Effect of Terbinafine on Theophylline Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(3):695-7.

29. Weinberger M. The pharmacology and therapeutic use of theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73(5 Pt 1):525-40.
30. Welsh PW, Reed CE, Conrad E. Timing of once-a-day theophylline dosing to match peak blood levels with diurnal variation in the severity of asthma. *Am J Med* 1986;80(6):1098-102.
31. Product Monograph, Uniphyll[®] (theophylline sustained release tablets, 400mg & 600mg), Purdue Pharma, Date of Revision: May 25, 2017, Control No. 203028.