

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr<sup>r</sup>AA-THEO LA

Théophylline anhydre en comprimés à libération prolongée

Norme maison

100, 200 et 300 mg

Bronchodilatateur

AA PHARMA INC.  
1165, Creditstone Road, unité 1  
Vaughan (Ontario)  
L4K 4N7

DATE DE RÉVISION :  
29 avril 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 224422

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr AA-THEO LA  
Théophylline anhydre en comprimés à libération prolongée  
Norme maison

100, 200 et 300 mg

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Bronchodilatateur

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La théophylline relâche le muscle lisse des voies bronchiques et des vaisseaux sanguins pulmonaires pour soulager le bronchospasme et augmenter le débit et la capacité vitale. Elle produit également d'autres actions typiques des dérivés de la xanthine, à savoir : vasodilatation coronarienne, diurèse, augmentation de la sécrétion gastrique et stimulation du cœur, du cerveau et des muscles squelettiques. Les effets de la théophylline pourraient être médiés par l'inhibition de la phosphodiesterase et l'augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) intracellulaire qui en découle, mais on n'en a pas déterminé le ou les mécanismes exacts. En règle générale, la théophylline est bien absorbée et distribuée dans tous les compartiments corporels. Son taux de liaison aux protéines avoisine les 55 % à 65 % et sa biotransformation a lieu principalement dans le foie.

La concentration sérique thérapeutique de théophylline est établie entre 10 et 20 mcg/mL (55 et 110 mcmol/L); les concentrations supérieures à 20 mcg/mL sont associées à des réactions toxiques. La pharmacocinétique de la théophylline est influencée par un certain nombre de variables, y compris les suivants : âge, maladie, tabagisme, prise de médicaments concomitants. C'est pourquoi la dose d'entretien thérapeutique optimale doit être ajustée en fonction de chaque cas.

AA-THEO LA est présenté en comprimés à libération prolongée qui produisent des concentrations sanguines maximales entre 5 et 8 heures après l'administration du médicament à des adultes. Une fois que les concentrations sanguines ont atteint l'état d'équilibre (3 jours), les concentrations sanguines thérapeutiques se maintiennent pendant 12 heures chez la plupart des adultes. La demi-vie d'élimination moyenne de la théophylline est d'environ 8 heures chez les adultes non-fumeurs. Le degré de fluctuation entre les concentrations maximales et minimales de théophylline peut être décrit de la manière suivante :

#### Fluctuations de la théophylline (%)

	<u>Adultes non-fumeurs</u>
Théophylline en comprimés à libération prolongée de 200 mg, 300 mg	27 %
Théophylline en comprimés à libération prolongée de 100 mg	34 %

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AA-THEO LA (théophylline) en comprimés est indiqué dans le traitement symptomatique du bronchospasme réversible associé à l'asthme, à la bronchite chronique, à l'emphysème et aux troubles bronchospastiques associés.

## CONTRE-INDICATIONS

AA-THEO LA (théophylline) est contre-indiqué chez les patients qui :

- sont hypersensibles à la théophylline ou aux dérivés de la xanthine;
- souffrent d'un ulcère gastro-duodéal;
- souffrent de coronaropathie (lorsque, de l'avis du médecin, la stimulation du myocarde pourrait être dangereuse).

## MISES EN GARDE

L'administration d'AA-THEO LA (théophylline) ne convient pas dans les situations cliniques nécessitant une bronchodilatation immédiate, comme dans le cas d'un état de mal asthmatique.

Comme l'index thérapeutique de la théophylline est étroit, la marge d'innocuité au-delà des doses thérapeutiques est faible. Chez les patients présentant une intolérance à la théophylline, le traitement doit être réévalué.

La clairance de la théophylline peut être modifiée non seulement par diverses maladies, mais par l'âge du patient, la prise concomitante d'autres médicaments et le mode de vie (voir PRÉCAUTIONS).

L'emploi d'AA-THEO LA chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandé.

## PRÉCAUTIONS

Les comprimés AA-THEO LA (théophylline) doivent être avalés entiers. On ne doit pas les briser, les mâcher ou les écraser.

Les concentrations sériques peuvent être très différentes entre les patients recevant la même dose de théophylline. Ces différences pourraient s'expliquer par les diverses vitesses de la biotransformation chez les patients. Chez les fumeurs et les enfants, la biotransformation s'effectue généralement rapidement. Il faut donc personnaliser les schémas posologiques.

La demi-vie de la théophylline est plus courte chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. C'est pourquoi les fumeurs peuvent avoir besoin de doses de théophylline plus élevées ou plus fréquentes.

Idéalement, il faudrait surveiller les concentrations sériques de théophylline chez tous les patients et calculer sa demi-vie. Ces mesures permettraient de personnaliser les doses et les schémas posologiques selon chaque patient, afin de pouvoir maintenir les concentrations à un taux thérapeutique, assurer une réponse clinique optimale et éviter toute toxicité.

La fréquence des effets liés à une toxicité augmente lorsque les concentrations sériques de théophylline sont supérieures à 15 mcg/mL (82,5 µmol/L); en général, les concentrations supérieures à 20 mcg/mL (110 µmol/L) sont assez toxiques pour la plupart des adultes. Chez certains patients, des doses considérées comme habituelles peuvent entraîner des concentrations sériques élevées. C'est pourquoi le risque de surdosage ne doit pas être évalué uniquement à partir de la consommation de doses importantes. Le surdosage de théophylline peut causer un collapsus vasculaire périphérique.

Une clairance réduite de la théophylline a été rapportée dans 4 groupes facilement reconnaissables :

- 1) patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique;
- 2) patients de plus de 55 ans, surtout les hommes, et ceux atteints d'une maladie pulmonaire chronique;
- 3) patients présentant une insuffisance cardiaque, quelle que soit sa cause;
- 4) patients prenant certains médicaments (p. ex. macrolides et cimétidine).
- 5) La vaccination antigrippale ou l'infection active par le virus de la grippe peut causer une diminution de la clairance de la théophylline.

La surveillance des concentrations sériques de théophylline en laboratoire est particulièrement pertinente pour les groupes de patients précités, afin de maintenir une posologie adéquate de théophylline.

Des effets secondaires graves tels que la tachycardie, l'arythmie, les convulsions, le collapsus vasculaire et même le décès peuvent survenir sans signe avant-coureur, et sans être précédés de symptômes moins graves comme les nausées et l'agitation.

La théophylline doit être administrée avec prudence aux patients présentant une cardiopathie ou une hypoxie grave, de l'hypertension, une hyperthyroïdie, des lésions myocardiques aiguës, un cœur pulmonaire, une insuffisance cardiaque congestive ou une maladie du foie, ainsi qu'aux personnes âgées (les hommes en particulier).

Chez les personnes présentant une insuffisance cardiaque congestive, la théophylline est souvent présente sensiblement longtemps dans le sérum, ses concentrations étant décelables bien après l'arrêt de l'administration du médicament.

Même si les symptômes gastro-intestinaux sont plus souvent d'origine centrale et sont associés à des concentrations sériques supérieures à 20 mcg/mL (110 µmol/L), la théophylline peut parfois entraîner un effet irritant local sur le tractus gastro-intestinal.

La théophylline stimule la sécrétion gastrique, et il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des patients qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

Bien que les propriétés pharmacocinétiques d'AA-THEO LA soient semblables à celles d'autres préparations de théophylline à libération contrôlée, il est impossible de savoir si des produits différents sont interchangeables. Une surveillance clinique étroite est donc nécessaire si on remplace un produit médicamenteux par un autre.

L'administration concomitante d'autres dérivés de la théophylline et d'AA-THEO LA n'est pas recommandée.

## Interactions avec les épreuves de laboratoire

Lorsqu'on interprète les résultats d'analyses biochimiques, il ne faut pas oublier que la théophylline peut entraîner une hausse des catécholamines urinaires et des acides gras libres plasmatiques.

Quand les concentrations plasmatiques de théophylline 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.

Par chromatographie liquide à haute performance (CLHP), la caféine, certaines céphalosporines et les sulfamides peuvent faussement élever les concentrations plasmatiques de théophylline.

## Interactions avec les aliments

La clairance de la théophylline augmente si le régime alimentaire comprend peu de glucides et beaucoup de protéines, ou beaucoup de glucides et peu de protéines, et que le sujet consomme régulièrement des viandes grillées sur charbon de bois. Toutefois, il ne semble pas que la prise d'AA-THEO LA pendant les repas modifie significativement la quantité de théophylline libérée à partir des comprimés AA-THEO LA.

## Emploi durant la grossesse et l'allaitement

La théophylline traverse la barrière placentaire et passe facilement dans le lait maternel où ses concentrations sont semblables aux concentrations plasmatiques. L'innocuité du produit pendant la grossesse n'a pas été établie en ce qui concerne les effets indésirables possibles sur le développement fœtal; il en est de même des effets indésirables possibles sur le développement fœtal. Par conséquent, l'emploi de la théophylline pour le traitement de l'asthme non maîtrisé chez la femme enceinte ou celle qui allaite doit être évalué en fonction du risque d'effets potentiels sur le fœtus ou le nourrisson.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

A. L'emploi concomitant des médicaments suivants influe sur la pharmacocinétique de la théophylline :

MÉDICAMENT	THÉOPHYLLINE
(a) Cimétidine, propranolol, allopurinol, macrolides (érythromycine), contraceptifs oraux	↑ t <sub>1/2</sub> , ↓ clairance
(b) Alcalinisants	↑ t <sub>1/2</sub> , ↓ clairance
(c) Vaccin antigrippal	↑ t <sub>1/2</sub> , diminution ou aucun changement de la clairance
(d) Phénytoïne, barbituriques, carbamazépine, isoprotérénol, rifampicine	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ clairance
(e) Tabagisme (usage du tabac)	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ clairance
(f) Agents acidifiants	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ clairance

B. L'emploi concomitant de la théophylline influe sur les effets de certains médicaments :

MÉDICAMENT	EFFETS
(a) Glucosides digitaliques	↑ effet cardiaque
(b) Thiazides	↑ diurèse
(c) Médicaments néphrotoxiques	↑ néphrotoxicité
(d) Lithium	↑ du rapport de clairance lithium/créatinine; donc diminution des concentrations sériques de lithium
(e) Amines sympathomimétiques	↑ toxicité, ↑ stimulation du SNC
(f) Anticoagulants coumariniques	↓ de l'activité anticoagulante, hausse des concentrations sanguines de prothrombine et de fibrinogène, diminution du temps de prothrombine
(g) Allopurinol	↓ action antihyperuricémique
(h) Probenécide et dérivés pyrazoliques	↓ action uricosurique
(i) Kétamine	↓ du seuil convulsif

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, la douleur épigastrique, les céphalées et les tremblements. Ils constituent habituellement les premiers signes de toxicité; toutefois, à dose élevée, les premiers signes à apparaître peuvent être des arythmies cardiaques ou des convulsions. Les effets indésirables signalés avec diverses préparations de théophylline comprennent les suivants :

Appareil digestif : nausées, vomissements, douleur épigastrique, hématurie, diarrhée, anorexie, réactivation d'un ulcère gastro-duodéal, saignements intestinaux.

Système nerveux central : céphalées, irritabilité, agitation, insomnie, hyperactivité, hyperexcitabilité réflexe, secousses musculaires, convulsions tonico-cloniques généralisées.

Appareil cardiovasculaire : palpitations, tachycardie, extrasystoles, bouffées vasomotrices, hypotension, insuffisance circulatoire, arythmies ventriculaires menaçant le pronostic vital.

Appareil respiratoire : tachypnée.

Appareil rénal : albuminurie, diurèse, hématurie.

Autres : hyperglycémie et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE LA SURDOSE

### Symptômes

Les premiers symptômes pouvant mener à un délire léger sont l'insomnie, l'agitation, une légère excitation ou irritabilité et un pouls rapide. Des troubles sensoriels tels l'acouphène ou des éclairs lumineux sont fréquents. L'anorexie, les nausées et les vomissements sont souvent les premiers signes d'un surdosage de théophylline.

La fièvre, la diurèse, la déshydratation et la polydipsie peuvent être observées. Les cas d'intoxication grave entraînent des vomissements sanguinolents et sirupeux ayant l'aspect du marc de café, des tremblements, des spasmes toniques des extenseurs interrompus par des convulsions cloniques, des extrasystoles, une accélération de la respiration, une 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

Après la prise de théophylline en comprimés à libération prolongée, il se peut que les concentrations sanguines maximales de théophylline ne soient atteintes que 5 à 8 heures après l'administration chez des adultes. L'augmentation initiale de la concentration sanguine de théophylline observée chez les patients ayant pris des préparations à libération prolongée de théophylline en doses excessives peut être suivie d'une deuxième hausse. Dans un rapport faisant état d'un décès à la suite d'un auto-empoisonnement, cette hausse secondaire a été attribuée à la présence de comprimés formant des masses compactes dans le tractus gastro-intestinal. Une fois l'état du patient stabilisé, on recommande d'exercer une surveillance attentive de l'état clinique et des analyses de laboratoire.

B. Si le risque de surdosage par voie orale est confirmé, mais que des convulsions ne sont pas survenues :

- 1) provoquer un vomissement;
- 2) administrer un purgatif (mesure particulièrement importante si le patient a pris une préparation à libération prolongée);
- 3) administrer du charbon activé.

C. Si le patient présente des convulsions :

- 1) dégager les voies respiratoires;
- 2) administrer de l'oxygène;
- 3) traiter les convulsions en administrant entre 0,1 et 0,3 mg/kg de diazépam (jusqu'à une dose totale de 10 mg);
- 4) surveiller les signes vitaux, maintenir la tension artérielle et assurer une hydratation

adéquate.

D. En cas de coma consécutif aux convulsions :

- 1) dégager les voies respiratoires et administrer de l'oxygène;
- 2) si le coma a été causé par la prise orale du médicament, suivre les recommandations ci-dessus pour empêcher l'absorption du médicament; au lieu de provoquer un vomissement, intuber le patient et effectuer un lavage gastrique; administrer le purgatif et le charbon activé au moyen d'une sonde de lavage gastrique de gros calibre;
- 3) continuer d'administrer tous les soins de soutien et une hydratation adéquate jusqu'à ce que le médicament soit biotransformé. En règle générale, le médicament est biotransformé assez rapidement pour qu'il ne soit pas nécessaire d'envisager une dialyse. Toutefois, si les concentrations sériques dépassent 50 mcg/mL (257 mcmol/L), une hémoperfusion sur charbon peut être indiquée.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

En général, on considère que les concentrations sériques thérapeutiques se situent entre 10 et 20 mcg/mL (55 et 110 mcmol/L). La vitesse d'élimination étant variable, la posologie requise pour atteindre la concentration sérique thérapeutique varie d'un patient à l'autre. La posologie doit être personnalisée en raison de ces variations entre patients, des variations chez un même patient et de la zone thérapeutique relativement étroite de la théophylline. Par ailleurs, il est extrêmement important de mesurer les concentrations sériques de théophylline, en particulier au début du traitement (voir PRÉCAUTIONS).

Comme il est préférable de surveiller les concentrations maximales plutôt que les concentrations minimales, les échantillons sanguins doivent être prélevés 4 à 8 heures après l'administration d'AA-THEO LA. Il faut bien vérifier que toutes les doses ont été prises au cours des 60 heures précédant les prises de sang (car l'état d'équilibre n'est généralement atteint qu'au bout de 3 jours). Selon la sensibilité de la méthode de dosage utilisée, notons que les xanthines alimentaires peuvent perturber les résultats de certaines épreuves. Si l'augmentation posologique n'est pas tolérée, on doit reprendre la posologie qui était tolérée avant l'augmentation. Il est déconseillé de maintenir une posologie qui n'est pas tolérée ou qui produit des concentrations sériques supérieures à celles de la zone thérapeutique.

Les comprimés AA-THEO LA doivent être avalés entiers. On ne doit pas les briser, les mâcher ou les écraser.

#### Adultes

La posologie initiale habituelle chez l'adulte est de 200 à 300 mg toutes les 12 heures. La dose peut être augmentée par paliers de 50 à 100 mg toutes les 12 heures, à intervalles de 3 jours, jusqu'à ce qu'une réponse satisfaisante soit obtenue ou que des effets toxiques se manifestent. Les ajustements posologiques doivent dépendre des concentrations sériques de théophylline et/ou de la réponse clinique du patient. Cependant, on ne doit pas administrer de doses supérieures ou égales à 450 mg toutes les 12 heures (900 mg/jour) s'il n'est pas possible de surveiller les concentrations sériques de théophylline. Il ne devrait pas être nécessaire d'administrer plus de 16 mg/kg par jour chez les patients adultes. Étant donné les variations quotidiennes des concentrations sanguines observées chez un même patient, cette dose peut entraîner des effets secondaires même lorsque les concentrations sériques sont surveillées.



## Enfants

L'emploi d'AA-THEO LA chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandé.

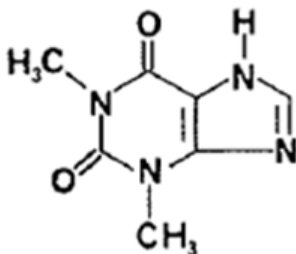
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

Nom propre/dénomination commune : Théophylline anhydre

Nom chimique : 1,3-diméthylxanthine

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_7H_8N_4O_2$

Poids moléculaire : 180,2 g/mol

Description : La théophylline est une poudre cristalline blanche et inodore dont le goût est amer. Elle est légèrement soluble dans l'eau, mais plus soluble dans l'eau chaude; elle est très soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins et d'ammoniaque; elle est à peine soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther.

### Composition

En plus de la théophylline, AA-THEO LA contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxypropylméthylcellulose, lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

### Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver à la température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

## FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

AA-THEO LA est présenté en comprimés à libération prolongée contenant de la théophylline anhydre, sans aucun additif colorant. AA-THEO LA est offert en trois concentrations : 100 mg, 200 mg et 300 mg.

AA-THEO LA à 100 mg : Comprimé blanc, rond, biconvexe et sécable, portant l'inscription « THE » sur « 100 » d'un côté, et « APO » de l'autre.

AA-THEO LA à 200 mg : Comprimé blanc, ovale, biconvexe et sécable, portant l'inscription « THE 200 » d'un côté et « APO » de l'autre.

AA-THEO LA à 300 mg : Comprimé blanc, biconvexe, sécable et en forme de capsule, portant l'inscription « THE 300 » d'un côté et « APO » de l'autre.

AA-THEO LA est offert en bouteilles de 100 comprimés.

## RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

### AA-THEO LA

#### Théophylline en comprimés à libération prolongée

AA-THEO LA est notre marque de commerce d'un médicament appelé « théophylline ». Il sert à traiter des maladies respiratoires comme l'asthme, la bronchite et l'emphysème. AA-THEO LA exerce son action en permettant aux conduits aériens des poumons de se dilater, ce qui aide à prévenir la respiration sifflante et l'essoufflement.

AA-THEO LA est une forme « à libération prolongée » de la théophylline, c'est-à-dire que ses effets durent plus longtemps que d'autres formes de ce médicament. Il existe d'autres marques de théophylline à libération prolongée. En général, ces produits agissent de manière semblable à AA-THEO LA et ont les mêmes effets secondaires.

Veuillez lire attentivement ce feuillet. Il a été rédigé par le fabricant pour vous aider à être mieux informé sur AA-THEO LA. Il contient des renseignements généraux sur ce médicament, et vise à compléter les détails plus précis que vous a fournis votre médecin ou votre pharmacien.

Ce feuillet de renseignements ne remplace pas l'information offerte par votre médecin ou votre pharmacien. En effet, selon votre état de santé précis, ces professionnels vous ont peut-être donné des renseignements différents ou supplémentaires. Si tel est le cas, suivez leurs conseils à la lettre. Si vous avez des questions ou des préoccupations après avoir lu ce feuillet de renseignements, ou encore si certains renseignements semblent différents de ceux que vous avez reçus, communiquez dès que possible avec votre médecin ou votre pharmacien. Ne cessez pas de prendre AA-THEO LA sans l'avis de votre médecin.

#### AVANT DE COMMENCER À PRENDRE AA-THEO LA

Avant de commencer à prendre AA-THEO LA, assurez-vous d'avoir avisé votre médecin :

- de tous les autres problèmes de santé que vous avez actuellement ou que vous avez déjà eus;
- de tous les autres médicaments que vous prenez, sans oublier ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance;
- de toutes les allergies ou réactions défavorables que vous avez ou avez eues dans le passé, qu'elles soient causées par des aliments ou des médicaments;
- si vous êtes enceinte ou que vous prévoyez le devenir;
- si vous allaitez;
- si vous suivez un régime alimentaire, quel qu'il soit;
- si vous fumez ou avez fumé régulièrement au cours des deux dernières années.

#### COMMENT PRENDRE AA-THEO LA

- Prenez AA-THEO LA exactement de la manière prescrite par votre médecin. Ne manquez aucune dose et ne prenez pas plus de comprimés que la quantité prescrite sans avoir consulté d'abord votre médecin. Si vous ne comprenez pas bien le mode d'emploi, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Il est important de prendre toutes vos doses d'AA-THEO LA, même si vous vous sentez bien. De cette manière, la quantité d'AA-THEO LA dans votre organisme sera constante, ce qui aidera à prévenir les problèmes respiratoires.

- Prenez AA-THEO LA à des intervalles réguliers au cours de la journée. Par exemple, si vous devez prendre deux comprimés par jour, prenez-les à environ 12 heures d'intervalle chacun. Efforcez-vous aussi de les prendre toujours à la même heure chaque jour.
- Vous pouvez également vous renseigner à l'avance en demandant à votre médecin ou à votre pharmacien ce qu'il faut faire si vous oubliez des doses. En règle générale, si vous vous rappelez avoir oublié une dose dans les quelques heures suivant l'administration prévue, veuillez prendre la dose manquée dès que possible, puis poursuivre le traitement selon votre horaire habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose manquée. Prenez seulement la prochaine dose à l'heure prévue. Ne prenez jamais deux doses d'AA-THEO LA à la fois pour rattraper une dose manquée.
- Les comprimés AA-THEO LA ne doivent pas être écrasés, mâchés ou brisés en petits morceaux.
- AA-THEO LA ne doit pas être pris pour soulager les crises respiratoires soudaines, car son délai d'action est trop long.

### PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES

- AA-THEO LA a été prescrit pour traiter votre affection actuelle seulement. Ne l'utilisez pour traiter aucun autre problème, sauf sur avis de votre médecin. Ne le donnez pas à une autre personne.
- Ne changez pas de marque ni la forme posologique d'AA-THEO LA sans avoir consulté d'abord votre médecin. Vérifiez bien que l'étiquette de la bouteille indique « AA-THEO LA ». Si un renouvellement d'ordonnance paraît différent, renseignez-vous auprès du pharmacien.
- Ne prenez aucun autre médicament sauf sur avis d'un médecin ou d'un pharmacien. Certains médicaments peuvent modifier la manière dont AA-THEO LA agit dans votre cas, y compris des vaccins (p. ex. vaccin antigrippal) et des médicaments en vente libre.
- Votre dose d'AA-THEO LA pourrait devoir être modifiée dans certaines circonstances. Consultez immédiatement votre médecin si :
  - vous présentez de la diarrhée, une infection thoracique, une fièvre ou la grippe;
  - vous avez l'intention de devenir enceinte;
  - vous commencez à fumer ou arrêtez de fumer;
  - vous consommez des quantités importantes d'aliments grillés sur charbon de bois;
  - vous souhaitez commencer un régime alimentaire riche en protéines et faible en glucides, ou faible en protéines et riche en glucides.
- Gardez AA-THEO LA hors de portée des enfants. Comme la chaleur et l'humidité peuvent entraîner une dégradation du médicament, ne conservez pas le flacon dans l'armoire à pharmacie de la salle de bain ou dans un endroit similaire.

### EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

AA-THEO LA est très efficace pour traiter les problèmes respiratoires, mais comme tous les médicaments, il peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Ces effets peuvent survenir avec n'importe quel médicament à base de théophylline.

La théophylline n'a pas les mêmes effets d'une personne à l'autre. Ce n'est pas parce que d'autres personnes ont signalé ces effets secondaires que vous les aurez aussi.

Les symptômes suivants peuvent être les premiers signes d'une quantité excessive de théophylline pour votre organisme. Avisez tout de suite votre médecin si vous remarquez l'un de ces symptômes.

Il est possible qu'AA-THEO LA ne soit pas à l'origine de ces effets dans votre cas, mais seul un médecin peut le vérifier.

Si l'un de ces renseignements vous inquiète, n'arrêtez pas vous-même la prise d'AA-THEO LA. Signalez plutôt vos inquiétudes à votre médecin dès que vous en aurez la chance.

- Problèmes digestifs (au ventre) inexpliqués tels que : nausées, vomissements, brûlures d'estomac, perte d'appétit, douleurs au ventre, diarrhée, selles noires ou présence de sang dans les selles.
- Changements inexpliqués concernant votre bien-être général tels que : changements d'humeur (agitation, nervosité, irritabilité, difficultés à dormir), confusion, troubles de mémoire, étourdissements, fatigue ou faiblesse inhabituelle, tremblements ou secousses musculaires, convulsions.
- L'un des symptômes suivants, à moins qu'il soit facilement explicable autrement : modifications auditives (p. ex. bourdonnement ou tintement d'oreilles), modifications de la vue (p. ex. perception d'éclairs lumineux), respiration anormalement rapide, battements cardiaques intenses, irréguliers ou anormalement rapides, maux de tête, fièvre, bouffées de chaleur, bouffées de chaleur extrêmes, soif excessive ou augmentation ou diminution inhabituelle de la quantité d'urine évacuée.

D'autres effets secondaires imprévisibles peuvent également survenir chez certaines personnes. Si vous ressentez des effets incommodants ou inhabituels pendant l'utilisation d'AA-THEO LA, consultez immédiatement votre médecin (ou votre pharmacien).

## RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

- Sachez que le présent feuillet ne vise pas à remplacer une consultation chez votre médecin. Tous les médicaments peuvent avoir des effets utiles et des effets nuisibles. Cela dépend de chaque personne et de son état de santé particulier. Votre médecin a décidé que les bienfaits de ce traitement l'emportaient sur les risques dans votre cas. Le présent feuillet vous avertit des nombreuses situations où vous devez contacter votre médecin, mais il se peut que d'autres situations imprévisibles se produisent. Aucun renseignement dans le feuillet ne doit vous empêcher de parler à votre médecin de toute question ou préoccupation que vous avez à l'égard d'AA-THEO LA.
- Des renseignements plus détaillés sur AA-THEO LA ont été rédigés à l'intention des professionnels de la santé. Vous pouvez vous procurer ces renseignements auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

## PHARMACOLOGIE

Le nom chimique de la théophylline est 1,3-diméthylxanthine. Les effets pharmacologiques de la théophylline incluent : stimulation de la respiration, augmentation de l'inotropisme et du chronotropisme cardiaques, relâchement des muscles lisses, y compris ceux des bronches et des vaisseaux sanguins (différents des vaisseaux cérébraux), et augmentation de la diurèse. La théophylline est principalement utilisée dans 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 de 55 à 65 % lorsque les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont comprises entre 10 et 20 mcg/mL (55 et 110 mcmol/L). Il n'est pas susceptible de faire l'objet d'un déplacement prononcé de la liaison. 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 également 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, chez les nouveau-nés prématurés, les adultes présentant une cirrhose ou une acidémie non corrigée, et chez les personnes âgées, le Vd moyen est légèrement supérieur puisque la liaison aux protéines est moindre chez ces patients.

La théophylline est biotransformée par le foie en 3-méthylxanthine, en acide 1-méthylurique et en acide 1,3-diméthylurique. Environ 10 % d'une dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Les enzymes qui entrent en jeu dans le métabolisme de la théophylline sont inconnues, mais ne comprennent pas la xanthine-oxydase. Comme les concentrations sériques d'acide urique n'augmentent pas, le médicament n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints de goutte ou traités par l'allopurinol.

Un certain nombre de 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.

L'administration d'un vaccin antigrippal et l'infection par le virus de la grippe ont été associées à une vitesse anormale d'élimination de la théophylline et, de ce fait, à des concentrations sériques accrues 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. La clairance plus rapide de la théophylline (causée par le tabagisme) est probablement attribuable à l'induction d'enzymes responsables de la biotransformation des médicaments, dont la concentration ne se normalise pas juste après l'abandon du tabagisme. 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 comparative

Une étude à doses multiples, en deux phases, randomisée et croisée a été menée auprès de volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la théophylline ont été mesurés et comparés suivant l'administration orale d'un comprimé de 300 mg (AA-THEO LA ou THEO-DUR) toutes les 12 heures, à raison de 9 doses. Les résultats de l'ASC et de la  $C_{max}$  sont rapportés pour l'intervalle à l'état d'équilibre de 96 à 108 heures, et résumés ci-dessous :

	<u>Moyennes géométriques (CV)</u>		
	<u>THEO DUR</u>	<u>AA-THEO LA</u>	Pourcentage de THEO-DUR
ASC <sub>T</sub> (mcg•h/mL)	102,72 (26)	95,89 (24)	93,4
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	9,57 (23)	8,89 (24)	92,9

On a mené une autre étude de biodisponibilité comparative et à dose unique, afin de déterminer l'effet des aliments sur la biodisponibilité de la théophylline en comprimés. La vitesse et le degré d'absorption de la théophylline ont été mesurés et comparés après l'administration orale d'une seule dose de 1 000 mg d'AA-THEO LA (5 comprimés de 200 mg) à des sujets à jeun ou nourris. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous :

	<u>Moyenne arithmétique (É-T)</u>	
	AA-THEO LA sans nourriture	AA-THEO LA avec nourriture
ASC <sub>T</sub> (mcg•h/mL)	353,2 (101,3)	347,4 (97,3)
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	17,79 (2,68)	20,29 (2,85)

## TOXICOLOGIE

Il est difficile d'estimer la dose toxique de théophylline, car sa zone thérapeutique est étroite, mais aussi parce que les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament varient d'un sujet à l'autre comme chez un même patient. En règle générale, l'administration d'une dose de 600 mg à un adulte ne produit pas d'effet toxique. Le risque d'effet toxique est plutôt associé à la concentration plasmatique de théophylline : lorsque les concentrations dépassent 20 mcg/mL (110 mcmmol/L), des effets toxiques peuvent se produire.

Le risque d'effets toxiques graves augmente considérablement lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 25 mcg/mL (140 mcmmol/L).

Il est bien reconnu qu'une tolérance à de nombreux effets toxiques de la théophylline finit par apparaître. La tolérance à une surdose orale de théophylline varie d'une personne à l'autre; des doses supérieures ou égales à 50 mg/kg ont été signalées comme étant létales. L'administration rectale de 9 mg/kg de théophylline sous forme d'aminophylline (éthylènediamine, sel de théophylline) a produit des effets indésirables chez des enfants.

## BIBLIOGRAPHIE

- Anderson KE, Persson CGA. Extrapulmonary effects of theophylline. *Eur J Respir Dis* 1980; Suppl 109, 61: 17-28.
- Beer S, Laver J, Benson L, Cotariu D, Neli P, Saidman JL, Viure E. Comparison of serum theophylline levels in asthmatic children receiving sustained-release and rapid-release theophylline tablets. *Israel J Med Sci* 1982;18: 255-258.
- Dasta J, Mirtallo JM, Altman M. Comparison of standard and sustained-release theophylline tablet in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hosp Pharm* 1979;36: 613-617.
- Fox RW, Samaan S, Bukantz SC, Lockey RF. Theophylline kinetics in a geriatric group. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34: 60-67.
- Gaudreault P, Wason S, Lovejoy FH. Acute pediatric theophylline overdose: a summary of 28 cases. *J Pediatr* 1983;102: 474-476.
- Ginchansky E, Weinberger M. Guide to oral theophylline therapy for the treatment of chronic asthma. *Am J Dis Child* 1978;132: 876-880.
- Hendeles L, Weinberger M, Wyatt R. Guide to oral theophylline therapy for the treatment of chronic asthma. *Am J Dis Child* 1978;132: 876-880.
- Iliopoulou A, Aldhous ME, Johnston A, Turner P. Pharmacokinetic interaction between theophylline and erythromycin. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14: 495-499.
- Jacobs MH, Senior RM. Theophylline toxicity due to impaired theophylline degradation. *Am Rev Respir Dis* 1974;110: 342-345.
- Jenne JW, Wyze E, Rood FS, MacDonald FM. Pharmacokinetics of theophylline. Application to adjustment of the clinical dose of aminophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13: 349-360.
- Kelly H, Murphy S. Efficacy of a 12-hour sustained-release preparation in maintaining therapeutic serum theophylline levels in asthmatic children. *Pediatr* 1980;66: 97-102.
- Kelly HW, Murphy S. Serum theophylline levels in asthmatic children receiving sustained-release theophylline tablets. *Am J Hosp Pharm* 1979;36: 1698-1701.
- Kuntz HD, Straub H, May B. Theophylline elimination in congestive heart failure. *Klin Wochenschr* 1983;61: 1105-1106.
- McCull JD, Parker JM, Ferguson JKW. A comparison of the relative toxic, emetic, and convulsive actions of a series of methylated xanthine derivatives. *J Pharmacol Exp Ther* 1956;116: 343-350.
- Mellstrand T, Svedmyr N, Fagerstrom PO. Absorption of theophylline from conventional and sustained-release tablets. *Eur J Respir Dis* 1980; Suppl 109, 61: 54-60.
- Mitenko PA, Ogilvie RI. Pharmacokinetics of intravenous theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14: 509-513.
- Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Eng J Med* 1981;304: 71-75.
- Powell JR, Vozeh S, Hopewell P, Costello J, Sheiner LB, Riegelman S. Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients. The effect of smoking, heart failure, severe airway obstruction, and pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1978;118: 29-238.
- Rall TW. Central nervous system stimulants. The xanthines. Dans: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, éd. *Pharmacological basis of therapeutics*, 6<sup>e</sup> éd. New York, MacMillan Co., 1981;592-607.



Sintek C, Hendeles L, Weinberger M. Inhibition of theophylline absorption by activated charcoal. *J Pediatr* 1979;94: 314-316.

Spangler DL, Kalof DO, Bloom FL, Wittig HJ. Theophylline bioavailability following oral administration of six sustained-release preparations. *Ann Allergy* 1978;40: 6-11.

Tabachnik E, Scott P, Correia J, Isles A, Macleod S, Newth C, Levison H. Sustained-release theophylline: a significant advance in the treatment of childhood asthma. *J Pediatr* 1982;100: 489-492.

Weinberger M, Bronsky E, Bensch GW, Bock GN, Yecies JJ. Interaction of ephedrine and theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17: 585-592.

Weinberger M, Ginchansky E. Dose-dependent kinetics of theophylline disposition in asthmatic children. *J Pediatr* 1977;91: 820-824.

Weinberger M, Hendeles L, Bighley L. The relation of product formulation to absorption of oral theophylline. *N Engl J Med* 1978;299: 852-857.

Weinberger M, Hendeles L. Slow-release theophylline. Rationale and basis for product selection. *N Engl J Med* 1983;308: 760-764.

Zaske DE, Miller KW, Strem EL, Austrian S, Johnson PB. Oral aminophylline therapy. Increased dosage requirements in children. *JAMA* 1977;237: 1453-1455.