

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}AA-THEO LA

Théophylline anhydre

Comprimés à libération prolongée de 100 mg, 200 mg et 300 mg, administration orale

Norme maison

Bronchodilatateur

ATC Code: R03DA04

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

Date d'homologation initiale :
29 avril 2019

Date de révision :
13 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 254884

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Aucune	S. o.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	14
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	14
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
14	ESSAIS CLINIQUES.....	17
14.3	Études de biodisponibilité comparative	17
15	MICROBIOLOGIE.....	18
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	18
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	19
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	20

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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 chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients âgés (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et à MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

2 CONTRE-INDICATIONS

AA-THEO LA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant de son contenant. Pour la liste complète, voir Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement. AA-THEO LA (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, ou à un composant du contenant;
- aux patients atteints de coronaropathie (lorsque la stimulation cardiaque pourrait être dangereuse);
- aux patients atteints d'ulcères gastro-duodénaux;
- en concomitance avec de l'éphédrine chez les enfants.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

La clairance de la théophylline peut être modifiée par diverses maladies, ainsi que par l'âge du patient, la prise concomitante d'autres médicaments et le mode de vie. Les concentrations sériques de théophylline doivent être surveillées chez les patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Des effets secondaires graves tels que la tachycardie, l'arythmie, les crises convulsives, 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).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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 7 MISES EN GARDE ET 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 patients âgés présentent un risque plus élevé de subir des effets toxiques graves de la théophylline que les patients plus jeunes. Il faut porter une attention particulière à la réduction de la dose et à la surveillance des concentrations sériques de théophylline chez les patients âgés en raison de changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques associés au vieillissement, y compris le risque de diminution de la clairance de la théophylline.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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.

4.4 Administration

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

5 SURDOSAGE

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.

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 crises convulsives ne sont pas survenues :

- 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) Administrer un purgatif (mesure particulièrement importante si le patient a pris une préparation à libération prolongée); 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) Surveiller les signes vitaux, maintenir la tension artérielle et assurer une hydratation adéquate.
- D. En cas de coma consécutif à une crise convulsive :
- 1) Dégager les voies respiratoires et administrer de l'oxygène.
 - 2) Suivre les recommandations visant à empêcher l'absorption du médicament (voir 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 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.

Chez l'homme, on estime que la dose létale par voie 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.

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 100 mg, 200 mg et 300 mg	Hydroxypropylméthylcellulose, lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Troubles généraux

Dans certaines situations cliniques qui requièrent une bronchodilatation immédiate, comme un état de mal asthmatique, AA-THEO LA n'est pas approprié.

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.

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.

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.

Surveillance et analyses de laboratoire

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 mcmol/L); en général, les concentrations sériques supérieures à 20 mcg/mL (110 mcmol/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 les groupes facilement reconnaissables suivants :

- 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). La vaccination antigrippale ou l'infection active par le virus de la grippe peut causer une clairance réduite de la théophylline;
- 5) patients ayant un régime alimentaire riche en glucides et pauvre en protéines;
- 6) patients atteints d'hypothyroïdie (et au moment de commencer un traitement aigu contre l'hypothyroïdie);
- 7) patients présentant une forte fièvre prolongée.

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.

Appareil cardiovasculaire

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.

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, ou 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.~~

Endocrinologie et métabolisme

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.

Système gastro-intestinal

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 mcmol/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.

Fonction hépatique

Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou de porphyrie.

Système nerveux

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.

Fonction rénale

Utiliser avec prudence chez les hommes âgés présentant une obstruction partielle des voies urinaires

préexistante, comme une hypertrophie de la prostate, en raison du risque de rétention urinaire.

Appareil respiratoire

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La théophylline traverse la barrière placentaire, 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. AA-THEO LA 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 que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

La théophylline passe librement dans le lait maternel, où l'on observe des concentrations semblables aux concentrations plasmatiques. Par conséquent, l'emploi de la théophylline pour le traitement de l'asthme non maîtrisé chez la femme qui allaite doit être évalué en fonction du risque d'effets potentiels sur le nourrisson.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'irritation gastrique, 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 crises convulsives.

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

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

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

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

Peau et tissus sous-cutanés : prurit et rash.

Système immunitaire : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et hypersensibilité.

Appareil respiratoire : tachypnée.

Psychiatrie : agitation, anxiété, insomnie, troubles du sommeil.

Appareil rénal : albuminurie, diurèse, hématurie et rétention urinaire.

Autres : hyperuricémie, hyperglycémie et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il a été montré que l'administration concomitante de théophylline et de plusieurs médicaments (p. ex. cimétidine, macrolides, phénytoïne, quinolones) était associée à un risque accru d'hospitalisation. Étant donné que la théophylline est métabolisée par la CYP1A2, l'utilisation concomitante de médicaments qui inhibent cette enzyme devrait diminuer la clairance de la théophylline.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

MÉDICAMENT	THÉOPHYLLINE
Acyclovir, allopurinol, carbimazole, cimétidine, diltiazem, disulfiram, fluconazole, interféron, antibiotiques de la classe des quinolones (ciprofloxacine), antibiotiques macrolides (érythromycine), méthotrexate, mexilétine, contraceptifs oraux, propranolol, pentoxiphylline, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex. fluvoxamine), terbinafine, thiabendazole, vérapamil	↑ t _{1/2} , ↓ clairance
Alcalinisants	↑ t _{1/2} , ↓ clairance
Traitements associés à l'hypothyroïdie	↑ t _{1/2} , ↓ clairance
Traitements associés à l'hyperthyroïdie	↓ t _{1/2} , ↑ clairance
Vaccin antigrippal	↑ t _{1/2} , diminution ou aucun changement de la clairance
Aminoglutéthimide, barbituriques, carbamazépine, isoprotérénol, phénytoïne, rifampicine, ritonavir, sulfapyrazone	↓ t _{1/2} , ↑ clairance
Alcool, T tabagisme (usage du tabac)	↓ t _{1/2} , ↑ clairance

Acidifiants	↓ t _{1/2} , ↑ clairance
-------------	----------------------------------

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

MÉDICAMENT	EFFETS
Agonistes des récepteurs de l'adénosine	Inhibe l'effet des agonistes des récepteurs de l'adénosine
Benzodiazépines	Contre les effets sédatifs
Glucosides digitaliques	↑ effet cardiaque
Halothane	Survenue d'arythmies
Thiazides	↑ diurèse
Médicaments néphrotoxiques	↑ néphrotoxicité
Lithium	↑ rapport de clairance lithium/créatinine; donc diminution des concentrations sériques de lithium
Lomustine	Provoque la thrombocytopénie
Amines sympathomimétiques	↑ toxicité, ↑ stimulation du SNC
Anticoagulants coumariniques	↓ activité anticoagulante, hausse des concentrations sanguines de prothrombine et de fibrinogène, diminution du temps de prothrombine
Allopurinol	↓ action antihyperuricémique
Probénécide et dérivés pyrazoliques	↓ action uricosurique
Kétamine	↓ seuil convulsif
Terbinafine	↑ de l'exposition de 25 % (ASC et C _{max})

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.

9.5 Interactions médicament-aliment

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.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

La clairance de la théophylline augmente avec l'utilisation concomitante d'*Hypericum perforatum* (millepertuis).

9.7 Interactions médicament-épreuve 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.

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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.

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.

10.2 Pharmacodynamie

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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La théophylline est habituellement absorbée promptement après une administration orale.

Distribution :

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 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.

Biotransformation :

La théophylline est biotransformée 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. Le métabolisme de la théophylline aux concentrations thérapeutiques est principalement dépendant de l'enzyme CYP1A2.

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.

Élimination

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 %

Populations particulières et états pathologiques

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.

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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Entreposer à une température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

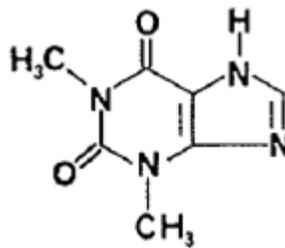
Aucune

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Théophylline anhydre
Nom chimique :	1,3-diméthylxanthine
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ et 180,2 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	La théophylline est une poudre cristalline blanche, inodore, et amère au goût. 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.
-------------------------------	--

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de 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 :

	Moyennes géométriques (CV)		
	<u>THEO-DUR</u>	<u>AA-THEO LA</u>	Pourcentage de THEO-DUR
ASC _T (mcg•h/mL)	102,72 (26)	95,89 (24)	93,4
C _{max} (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 _r (mcg•h/mL)	353,2 (101,3)	347,4 (97,3)
C _{max} (µg/mL)	17,79 (2,68)	20,29 (2,85)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Cancérogénicité :

Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé dans les études de 2 ans par gavage oral menées chez des souris (doses orales de 7,5 à 150 mg/kg) et des rats (doses orales de 7,5 à 75 mg/kg). Par conséquent, il est peu probable que la théophylline pose un risque cancérogène chez l'être humain.

Génotoxicité :

La théophylline a été étudiée à l'aide du test d'Ames sur des bactéries et de tests cytogénétiques *in vivo* et *in vitro*. La théophylline a montré des signes limités de mutagénicité lors de ces tests.

Les cellules de mammifères *in vitro* et *in vivo* ont montré une augmentation des échanges de chromatides sœurs, mais des résultats négatifs ont été observés dans tous les autres essais.

Toxicologie de la reproduction et du développement :

Dans le cadre d'études de 13 semaines par gavage oral menées chez des souris et des rats auxquels on a administré 37,5, 75 et 150 mg/kg/jour de théophylline, on a observé des effets significatifs sur le poids corporel et testiculaire. Le poids du corps et celui des testicules étaient réduits chez les souris mâles, et le poids des testicules étaient réduits chez les rats mâles. Des études parallèles menées chez des souris et des rats auxquels 0,1, 0,2 et 0,4 % de théophylline a été administrée dans la nourriture ont montré une diminution du poids corporel chez les souris mâles et femelles, mais pas chez les rats. Chez le rat, le poids moyen de la queue de l'épididyme a été réduit à la dose élevée comparativement à un groupe témoin, et il y a eu une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux.

Dans des analyses continues de reproduction sur 14 semaines chez des souris utilisant 125, 265 et 530 mg/kg/jour (0,075, 0,15 et 0,30 %) de théophylline administrée dans la nourriture, on a observé des effets négatifs sur la reproduction. Ces facteurs comprenaient une diminution du nombre de rejets vivants par portée, une diminution du nombre de portées produites par paire et une diminution du poids des rejets vivants (dose élevée), une diminution du pourcentage de rejets nés vivants (dose moyenne et dose élevée) et une augmentation du nombre de jours nécessaires pour produire chaque portée (dose élevée).

Les changements observés en matière de fertilité indiquent une probabilité d'embryotoxicité. D'autres études ont indiqué que la théophylline à forte dose peut également avoir des effets tératogènes. Chez la souris, la théophylline administrée par voie intrapéritonéale pendant la gestation a produit une fente palatine, des formations digitales aberrantes, une micrognathie et une micromélie chez la progéniture. Par conséquent, on devrait considérer que la théophylline a un potentiel de toxicité développementale chez l'humain.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

Monographie de ^{Pr}UNIPHYL® (comprimés de théophylline à libération prolongée, 400 mg et 600 mg), Elvium Life Sciences, date de révision : (30 sept. 2020), numéro de contrôle (241455).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

^{Pr}AA-THEO LA

Théophylline en comprimés à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **AA-THEO LA** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AA-THEO LA**.

Mises en garde et précautions importantes

- Des effets secondaires graves tels que des battements cardiaques irréguliers et rapides, des crises convulsives, une diminution du débit sanguin vers les organes et même le décès peuvent survenir sans signe avant-coureur, et sans être précédés de symptômes moins graves comme des vomissements et de l'agitation.
- La prudence est de mise chez les patients présentant des troubles cardiaques graves, une faible concentration d'oxygène dans le sang, une hyperthyroïdie, une maladie du foie, ainsi que chez les personnes âgées (en particulier les hommes).

Pourquoi AA-THEO LA est-il utilisé?

AA-THEO LA sert à traiter des maladies respiratoires comme l'asthme, la bronchite et l'emphysème.

Comment AA-THEO LA agit-il?

AA-THEO LA est notre marque de commerce d'un médicament appelé « théophylline ». 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.

Quels sont les ingrédients d'AA-THEO LA?

Ingrédient médicinal : Théophylline anhydre

Ingrédients non médicinaux : Hydroxypropylméthylcellulose, lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

AA-THEO LA est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée : 100 mg, 200 mg et 300 mg.

N'utilisez pas AA-THEO LA si :

- vous êtes allergique à la théophylline ou aux autres ingrédients des comprimés ou à tout autre dérivé de la xanthine;
- vous avez des ulcères dans l'estomac ou l'intestin grêle (ulcères gastro-duodénaux);
- vous avez une atteinte ou une maladie des principaux vaisseaux sanguins du cœur;
- vous donnez ce médicament à votre enfant et que ce dernier prend également de l'éphédrine.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AA-THEO LA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tout problème de santé, notamment si :

- vous avez actuellement ou avez déjà eu d'autres problèmes de santé;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre;
- vous avez des allergies ou des réactions indésirables (actuellement ou dans le passé) à des aliments ou des médicaments;
- vous présentez une insuffisance rénale ou hépatique;
- vous êtes âgé de plus de 55 ans et êtes atteint d'une maladie pulmonaire;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez des antécédents d'ulcère gastro-duodéal;
- vous prenez d'autres dérivés de la théophylline;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- vous allaitez;
- vous suivez un régime alimentaire, quel qu'il soit;
- vous fumez ou avez fumé régulièrement au cours des deux dernières années.

Autres mises en garde à connaître :

- Les enfants de moins de 12 ans ne doivent pas prendre les comprimés AA-THEO LA.

- 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 la bouteille dans l'armoire à pharmacie de la salle de bain ou dans un endroit similaire.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec AA-THEO LA :

- la cimétidine pour traiter les ulcères d'estomac;
- le propranolol pour traiter l'hypertension;
- les macrolides (érythromycine);
- les contraceptifs oraux;
- les alcalinisants utilisés pour traiter les troubles associés à un pH faible;
- le vaccin antigrippal;
- la phénytoïne, la carbamazépine pour traiter les crises convulsives, les crises d'épilepsie ou les convulsions;
- les barbituriques pour vous aider à dormir;
- l'isoprotérénol pour traiter les problèmes respiratoires et ralentir la fréquence cardiaque;
- la rifampicine pour traiter la tuberculose;
- le tabagisme (usage du tabac);
- les acidifiants;
- les glucosides digitaliques pour traiter les problèmes cardiaques;
- les thiazides utilisés comme diurétiques;

- les médicaments néphrotoxiques;
- le lithium pour traiter les problèmes de santé mentale;
- les sympathomimétiques pour traiter l'arrêt cardiaque et l'hypotension, ou même retarder le travail prématuré;
- les anticoagulants coumariniques pour prévenir la formation de caillots sanguins;
- l'allopurinol, le probénécide et les dérivés pyrazoliques pour traiter la goutte;
- la kétamine utilisée comme anesthésique.

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.
- 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.

Dose habituelle :

Adultes :

La posologie initiale habituelle est de 200 à 300 mg toutes les 12 heures. La dose peut être augmentée par paliers de 50 à 100 mg aux 12 heures, à intervalles de 3 jours, jusqu'à ce qu'une réponse satisfaisante soit obtenue ou que des effets toxiques se manifestent.

Enfants :

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

Surdose :

Les symptômes peuvent apparaître jusqu'à 8 heures après une surdose d'AA-THEO LA en comprimés à libération prolongée. Les concentrations sériques de théophylline doivent être surveillées et le traitement doit être symptomatique.

Une fois l'état du patient stabilisé, on recommande d'exercer une surveillance attentive de l'état clinique et des analyses de laboratoire.

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d'AA-THEO LA (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Vous pouvez également vous renseigner à l'avance en demandant à votre médecin ou à votre pharmacien ce qu'il faut faire en cas de doses manquées. 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.

Quels sont les effets secondaires possibles d'AA-THEO LA?

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.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- Bouffées vasomotrices
- Difficulté à vider la vessie
- Diarrhée
- Secousses musculaires
- Éruption cutanée et démangeaisons
- Activité exceptionnellement ou anormalement élevée
- Sentiment d'agitation ou d'irritabilité
- Troubles du sommeil (insomnie)
- Perte d'appétit (anorexie)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Douleur épigastrique : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	✓		
Maux de tête	✓		
Nausées	✓		
Tremblements : mouvements rythmiques involontaires dans une ou plusieurs parties de votre corps		✓	
Vomissements		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Albuminurie (présence de protéines dans l'urine) : enflure des mains, des pieds et du visage		✓	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, et enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier			✓
Diurèse (augmentation de la production d'urine)		✓	
Saignements gastro-intestinaux (GI) : présence de sang dans le vomi, selles noires goudronneuses, sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, tension artérielle basse, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements			✓
Hématémèse : vomissement de sang, selles noires goudronneuses			✓
Hématurie (sang dans l'urine) : urine rose, rouge ou très foncée		✓	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, mictions fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue		✓	
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Palpitations (battements cardiaques rapides, palpitants ou très forts) : battements irréguliers, trop rapides, très forts, ou palpitant rapidement		✓	
Réactivation d'un ulcère gastroduodénal : vomissements, douleurs abdominales, selles foncées, perte de poids			✓
Convulsions (crises d'épilepsie) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) : urine concentrée (couleur foncée), nausées ou vomissements, crampes musculaires, confusion et crises d'épilepsie (convulsions) pouvant être causés par une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.			✓
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, battements cardiaques accélérés		✓	
Tachypnée (respiration anormalement rapide) : sensation d'essoufflement, doigts et lèvres teintés de bleu		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Entreposer à une température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C).

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur AA-THEO LA :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements sur le médicament destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir en consultant le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>) ou en appelant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA PHARMA INC. 1165, Creditstone Road, unité 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7

Dernière révision : 13 janvier 2022