

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

**PrPHYLLOCONTIN<sup>®</sup>**

**PrPHYLLOCONTIN<sup>®</sup>-350**

**Comprimés d'aminophylline à libération prolongée de 225 mg et 350 mg  
(l'équivalent de 182,25 mg et 283,5 mg de théophylline anhydre, respectivement)**

**BRONCHODILATATEUR**

Purdue Pharma  
575 Granite Court  
Pickering, Ontario  
L1W 3W8

No de contrôle : 126507

DATE DE RÉVISION :  
11 mars 2009

## NOM DU MÉDICAMENT

**PrPhyllocontin<sup>®</sup>**

**PrPhyllocontin<sup>®</sup>-350**

comprimés d'aminophylline à libération prolongée de 225 mg et 350 mg  
(l'équivalent de 182,25 mg et 283,5 mg de théophylline anhydre, respectivement)

## CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Bronchodilatateur

## ACTIONS

L'aminophylline est le sel éthylène-diamine de la théophylline. La pharmacodynamique des comprimés **Phyllocontin<sup>®</sup>** et **Phyllocontin<sup>®</sup>-350** (aminophylline à libération prolongée) est fonction des concentrations plasmatiques de théophylline.

Les comprimés **Phyllocontin** et **Phyllocontin-350** sont des comprimés à libération prolongée qui entraînent des concentrations sanguines maximales de théophylline en 3 à 5 heures. Lorsque l'équilibre dynamique est atteint, les concentrations sanguines thérapeutiques persistent pendant 12 heures.

La théophylline est une xanthine d'une structure apparentée à celle de la théobromine et de la caféine. Elle relâche les muscles lisses bronchiaux (particulièrement lorsque les muscles sont contractés); elle produit une vasodilatation sauf dans les vaisseaux cérébraux; elle stimule le SNC, y compris le centre respiratoire; elle stimule le muscle cardiaque; elle produit une diurèse et augmente la sécrétion d'acide gastrique. En plus de son activité comme bronchodilatateur, la

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

théophylline peut aussi stimuler la clairance mucociliaire, inhiber la libération du médiateur anaphylactique, supprimer l'inflammation induite par médiateur et améliorer la contractilité du diaphragme.

Comme avec les autres dérivés de la xanthine, le mécanisme précis de l'action de la théophylline n'a pas été déterminé. Des preuves existent à l'effet que l'inhibition de la phosphodiesterase, inhibition de la prostaglandine, les effets sur le débit du calcium et la distribution du calcium intracellulaire, et l'antagonisme de l'adénosine endogène peuvent tous contribuer à ses effets pharmacologiques.

De plus, elle affecte la fonction de nombreuses cellules impliquées dans les processus inflammatoires associés à l'asthme et à la maladie obstructive chronique des voies respiratoires. De la plus haute importance, il peut y avoir une augmentation de l'activité de la cellule T suppressive et une réduction de la fonction des éosinophiles et des neutrophiles. Ces actions peuvent contribuer à l'activité prophylactique anti-inflammatoire dans l'asthme et à la maladie obstructive chronique des voies respiratoires.

La théophylline peut contribuer à la prévention de la réponse asthmatique inflammatoire tardive due aux stimuli immunitaires.

### **INDICATIONS**

Le traitement symptomatique de la bronchoconstriction réversible associée à l'asthme bronchique, à l'emphysème pulmonaire obstructif chronique, à la bronchite chronique et aux troubles bronchospastiques connexes.

### **CONTRE-INDICATIONS**

**Phyllocontin<sup>®</sup>** et **Phyllocontin<sup>®</sup>-350** (comprimés d'aminophylline à libération prolongée) ne devraient pas être administrés dans les cas d'hypersensibilité aux xanthines ou à l'éthylènediamine, de coronaropathie lorsque la stimulation cardiaque risque d'être préjudiciable aux patients ou d'ulcère gastroduodéal.

### **MISES EN GARDE**

**Phyllocontin<sup>®</sup>** et **Phyllocontin<sup>®</sup>-350** (comprimés d'aminophylline à libération prolongée) ne sont pas appropriés dans les urgences qui nécessitent une bronchodilatation immédiate.

Les enfants sont très sensibles aux xanthines; au-delà des doses thérapeutiques, la marge de sécurité est très étroite. Les comprimés **Phyllocontin** et **Phyllocontin-350** ne sont pas présentement recommandés pour les enfants de moins de 12 ans, la posologie pour ce groupe d'âge n'ayant pas été établie.

### **PRÉCAUTIONS**

La même dose d'aminophylline administrée à différents patients engendre des variations marquées dans les concentrations sanguines. Pour certains patients, des doses considérées comme conventionnelles peuvent entraîner des concentrations sériques élevées. Un surdosage peut entraîner de graves effets secondaires, tels une tachycardie, des arythmies, des convulsions, un collapsus vasculaire, voire la mort, pouvant survenir sans signes avertisseurs comme des nausées ou des vomissements. La variabilité dans les concentrations sanguines est surtout imputable aux différences de vitesse du métabolisme des individus. Par conséquent, il est important de personnaliser le régime posologique.

L'idéal consisterait à déterminer les concentrations sériques de théophylline de tous les patients pour permettre d'établir des doses et un régime posologique en fonction de chacun afin de maintenir une concentration thérapeutique, d'assurer une réponse clinique optimale et d'éviter la toxicité. La fréquence des manifestations de toxicité augmente à des concentrations sériques de théophylline supérieures à 82,5  $\mu\text{mol/L}$  (15  $\mu\text{g/mL}$ ); des concentrations supérieures à 110  $\mu\text{mol/L}$  (20  $\mu\text{g/mL}$ ) sont habituellement très toxiques pour la plupart des patients (adultes). L'administration concomitante de café, thé ou cacao peut influencer les résultats des analyses.

La teneur équivalente de théophylline anhydre est l'ingrédient actif qui détermine la réaction clinique. Si le produit à base de théophylline est changé et que ce changement entraîne une modification de l'équivalence en théophylline anhydre, le médecin devra modifier la posologie afin d'éviter un surdosage ou un sous-dosage.

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

Maladies ou cas spéciaux : La clairance de la théophylline diminue, pouvant entraîner une augmentation des concentrations sériques et une toxicité dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique ou rénale;
- 55 ans et plus, surtout les hommes et en cas de maladie pulmonaire chronique;
- insuffisance cardiaque de toute origine;
- influenza actif ou autre maladie virale ou après l'immunisation anti-influenza;
- régime alimentaire riche en glucides et pauvre en protéines;
- avec certains médicaments (voir Interactions médicamenteuses, ci-dessous);
- maladie thyroïdienne ou traitement connexe pouvant modifier les taux de théophylline plasmatique.

La surveillance en laboratoire des concentrations sériques de théophylline est spécialement appropriée dans les cas ci-dessus afin d'assurer des doses de théophylline appropriées.

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

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

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

### Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350

---

Bon nombre de patients qui ont besoin de théophylline peuvent faire de la tachycardie en raison de la 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 devra l'administrer avec prudence aux patients atteints de maladie cardiaque grave, d'hypoxémie grave, d'hypertension, d'hyperthyroïdie, de lésions myocardiques aiguës, de cœur pulmonaire, d'insuffisance cardiaque globale, de troubles hépatiques et aux personnes âgées (surtout aux hommes).

#### Interactions médicamenteuses :

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

Médicament	Effet sur la clairance de la théophylline et la demi-vie d'élimination
Allopurinol, carbimazole, cimétidine, contraceptifs oraux, diltiazem, disulfiram, fluconazole, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex., fluvoxamine), interféron, isoniazide, macrolides (érythromycine clarithromycine, troléandomycine), méthotrexate, mexilétine, nizatidine, propafénone, propranolol, pentoxiphylline, quinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine), thiabendazole, vérapamil, viloxazine (chlorhydrate de)	↑ t <sub>1/2</sub> , ↓ clairance
Alcalinisants	↑ t <sub>1/2</sub> , ↓ clairance
Vaccin anti-grippal	↑ t <sub>1/2</sub> , clairance signalée comme diminuée
Aminogluthétimide, barbituriques, carbamazépine, <i>hypericum perforatum</i> (millepertuis commun), isoprotérénol, moracizine, phénytoïne, rifampicine, sulphinpyrazone	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ clairance

**MONOGRAPHIE DU PRODUIT**  
**Comprimés Phyllocontin® et Phyllocontin®-350**

---

Médicament	Effet sur la clairance de la théophylline et la demi-vie d'élimination
Tabac, alcool	↓t <sup>1</sup> / <sub>2</sub> , ↑ clairance
Acidifiants	↓ t <sup>1</sup> / <sub>2</sub> , ↑clairance

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

Médicament	Influence de la théophylline
Glucosides digitaliques	↑ effet cardiaque
Thiazides	↑ diurèse
Médicaments néphrotoxiques	↑ néphrotoxicité
Lithium	↑ rapport de clairance lithium/créatinine; donc, diminution des taux sériques de lithium
Amines sympathomimétiques	↑ toxicité, ↑ stimulation du SNC
Anticoagulants coumariniques	↓ activité anticoagulante ↑ concentrations sanguines de prothrombine et de fibrinogène ↓ temps de prothrombine
Allopurinol	↓ action antihyperuricémique
Probénicide et dérivés pyrazoliques	↓ action uricosurique

Il y a aussi une interaction pharmacologique avec l'adénosine, les benzodiazépines, l'halothane et la lomustine. On doit être prudent dans son utilisation concomitante avec le glucagon et autres xanthines.

L'hypokaliémie résultant d'un traitement par  $\beta_2$ -adrénergiques, stéroïdes, diurétiques et d'une hypoxie peut être potentialisée par les xanthines. On recommande un soin particulier chez les patients souffrant d'un asthme grave et qui ont besoin d'être hospitalisés. On recommande de

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

surveiller les concentrations sériques dans de telles situations. La théophylline peut diminuer les concentrations à l'équilibre de phénytoïne.

Grossesse et allaitement : La théophylline traverse la barrière placentaire et passe librement dans le lait maternel où l'on observe des concentrations semblables aux concentrations plasmatiques. L'administration sécuritaire du produit au cours de la grossesse n'a pas été établie en termes de risques sur le développement du fœtus, mais les effets indésirables sur le développement fœtal n'ont pas non plus été établis. Par conséquent, l'administration de théophylline à la femme enceinte devra être évaluée en fonction du risque que représente une maladie non maîtrisée.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Les effets indésirables comprennent les suivants :

*Gastro-intestinaux* :           nausées, vomissements, douleur épigastrique, hématurie, diarrhée, anorexie, hémorragie intestinale et réactivation d'un ulcère gastroduodéal.

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

*Système nerveux central* : céphalées, irritabilité, agitation, insomnie, contraction musculaire, convulsions et hyperexcitabilité réflexe.

*Cardiovasculaires* : palpitations, tachycardie, hypotension, collapsus circulatoire, arythmies ventriculaires, extrasystoles et bouffées de chaleur.

*Rénaux* : albuminurie, diurèse et hématurie.

*Autres* : hyperglycémie, tachypnée et syndrome d'antidiurèse inapproprié.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Symptomatologie : Traiter les symptômes dès qu'ils surviennent. Les comprimés à libération prolongée peuvent libérer le médicament pendant plusieurs heures. Les premiers symptômes sont l'insomnie, l'agitation, une légère excitation ou irritabilité et un pouls rapide qui peuvent mener à un délire léger.

Des troubles sensoriels tels l'acouphène ou des éclairs lumineux sont fréquents. Souvent, les signes précoces d'un surdosage de théophylline sont l'anorexie, les nausées et les vomissements.

On peut observer de la fièvre, une diurèse, une déshydratation et une soif excessive. Une intoxication grave est à l'origine de vomissements sanglants et sirupeux semblables à du « marc

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

de café », de tremblements, de spasmes d'extension toniques interrompus par des convulsions cloniques, d'extrasystoles, de respiration rapide, de stupeur et finalement de 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. Si le surdosage oral est diagnostiqué mais sans convulsions :
- 1) Provoquer le vomissement.
  - 2) Administrer un purgatif (ceci est particulièrement important lorsqu'une préparation à libération prolongée a été prise).
  - 3) Administrer du charbon activé.
- B. Si le malade fait des convulsions :
- 1) Dégager les voies aériennes.
  - 2) Administrer de l'oxygène.
  - 3) Traiter les convulsions par administration i.v. de diazépam, 0,1 à 0,3 mg/kg jusqu'à 10 mg.
  - 4) Surveiller les signes vitaux, maintenir la tension artérielle et assurer une hydratation appropriée.

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

C. Coma à la suite des convulsions :

- 1) Maintenir le dégagement des voies aériennes et l'oxygénation.
- 2) Si les convulsions résultent d'une médication orale, suivre les recommandations ci-dessus afin d'empêcher l'absorption du médicament. On devra cependant procéder à une intubation et à un lavage gastrique au lieu d'induire des vomissements; l'administration du purgatif et du charbon activé exigera l'emploi d'un tube à lavage gastrique de gros calibre.
- 3) Continuer à donner tous les soins de soutien et une hydratation appropriée jusqu'à ce que le médicament soit métabolisé. En règle générale, le médicament est métabolisé suffisamment rapidement pour qu'il ne soit pas nécessaire d'envisager une dialyse. Toutefois, si les concentrations sériques dépassent 275 µmol/L (50 µg/mL), une hémoperfusion sur charbon activé peut être indiquée.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Adultes : La dose d'attaque recommandée est de 225 à 350 mg aux 12 heures (l'équivalent de 182,25 à 283,5 mg de théophylline anhydre).

On devra ajuster la posologie en fonction de la réaction clinique ou des concentrations sériques de théophylline, en augmentant la dose d'un demi-comprimé à intervalles de 3 ou 4 jours. Les besoins individuels varient considérablement; par conséquent, le médecin devra être prêt à modifier la dose en fonction de chaque patient. Il ne faut jamais administrer des doses supérieures

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

à 1125 mg par jour sans surveiller les taux de théophylline sérique. La surveillance des concentrations sériques est très importante, surtout au cours de la période d'ajustement de la posologie.

À l'état d'équilibre, les comprimés **Phyllocontin<sup>®</sup>** et **Phyllocontin<sup>®</sup>-350** (aminophylline à libération prolongée) entraînent des concentrations maximales de théophylline entre 3 et 5 heures après la prise. Afin d'obtenir les concentrations sériques de théophylline les plus efficaces, il importe que le patient n'ait omis aucune dose au cours des trois jours précédents. La concentration sérique de théophylline optimale se situe entre 44 et 110 µmol/L (8 à 20 µg/mL) selon la gravité de l'état. La fréquence des effets secondaires augmente à des niveaux supérieurs à 82,5 µmol/L (15 µg/mL). Dans les cas où la surveillance des concentrations sériques de théophylline est impossible, les patients devraient être étroitement surveillés pour déceler les signes de toxicité.

Ne pas mâcher, ni dissoudre, ni écraser les comprimés **Phyllocontin** et **Phyllocontin-350**, car cela peut entraîner une libération rapide de théophylline avec un potentiel de toxicité. Les comprimés peuvent être fractionnés en deux.

### **PRÉSENTATION**

**Phyllocontin<sup>®</sup>** (comprimés d'aminophylline à libération prolongée) est offert en deux teneurs.

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

**Phyllocontin<sup>®</sup>** - Comprimé blanc cassé, rond et plat, sécable, monogrammé P sur un côté et PF sur l'autre. Contient 225 mg d'aminophylline U.S.P. (l'équivalent de 182,25 mg de théophylline anhydre). En flacons de 100 comprimés.

**Phyllocontin<sup>®</sup>-350** - Comprimé blanc cassé, carré, sécable, monogrammé PF sur un côté et P 350 sur l'autre. Contient 350 mg d'aminophylline U.S.P. (l'équivalent de 283,5 mg de théophylline anhydre). En flacons de 100 comprimés.

Conserver les comprimés à la température ambiante (sous 30 °C).

**INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX (*toutes les teneurs*)** : alcool cétostéarylique, hydroxyéthylcellulose, povidone, stéarate de magnésium, talc.

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT**

Le médecin vous a prescrit **Phyllocontin<sup>®</sup>/Phyllocontin<sup>®</sup>-350** (comprimés d'aminophylline à libération prolongée), contenant de l'aminophylline incorporée dans un système à libération prolongée. L'aminophylline ouvre les voies aériennes des poumons pour vous aider à mieux respirer, et le mécanisme de libération prolongée de **Phyllocontin/Phyllocontin-350** libère graduellement l'aminophylline, ce qui permet à la plupart des patients de ne prendre **Phyllocontin/Phyllocontin-350** que deux fois par jour.

**Quand Phyllocontin/Phyllocontin-350 ne devrait pas être utilisé?**

**Phyllocontin/Phyllocontin-350** ne devrait pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à l'aminophylline, aux xanthines ou à l'éthylènediamine;
- vous souffrez de maladie coronarienne;
- vous souffrez d'ulcères gastroduodénaux.

**Les comprimés Phyllocontin/Phyllocontin-350, en formulation à libération prolongée, ne sont pas appropriés pour utilisation en urgence où un soulagement rapide du bronchospasme est requis.**

**Phyllocontin/Phyllocontin-350** n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans.

Vous devriez aussi informer votre médecin si vous :

- commencez ou arrêtez de fumer;
- allaitez, êtes enceinte ou désirez devenir enceinte;

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

- vous faites de l'insuffisance rénale ou hépatique;
- avez plus de 55 ans, particulièrement un homme et que vous souffrez de maladie pulmonaire chronique;
- souffrez de maladie cardiaque;
- avez la grippe ou autres maladies virales ou après une immunisation anti-grippale;
- avez une alimentation riche en glucides et faible en protéines;
- vous prenez certains médicaments (voir Interactions médicamenteuses, ci-dessous);  
vous souffrez d'une maladie de la grande thyroïde;
- vous souffrez d'épilepsie (crises ou convulsions).

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

#### **Interactions médicamenteuses**

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

- aminoglutéthimide, antibiotiques, éphédrine, fluconazole, glucagon, halothane, interférons, lithium, lomustine, méthotrexate, contraceptifs oraux ou autres xanthines;
- si vous avez ou aurez des injections anti-grippales;
- médicaments contre l'alcoolisme, asthme, épilepsie, goutte, problèmes cardiaques, insomnie (problèmes de sommeil), ulcères gastriques, problèmes de glande thyroïde, tuberculose;

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

### Comprimés Phyllocontin® et Phyllocontin®-350

---

- millepertuis commun (*Hypericum perforatum*);
- thiabendazole (un médicament utilisé pour tuer les vers, par exemple les nématodes et les ascarides);
- viloxazine ou inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, p. ex., fluvoxamine (médicaments pour traiter la dépression).

#### **Comment prendre Phyllocontin/Phyllocontin-350**

**Il est important de prendre votre Phyllocontin/Phyllocontin-350 régulièrement, à la quantité exacte et au moment prescrits par votre médecin. N'augmentez pas votre dose de Phyllocontin/Phyllocontin-350 avant d'en avoir reçu l'autorisation de votre médecin.**

Afin de mieux avaler les comprimés **Phyllocontin/Phyllocontin-350** et pour vous assurer qu'ils atteignent rapidement l'estomac, vous devez prendre chaque dose en position debout ou assise avec un grand verre d'eau (120 à 180 mL; 4 à 6 oz.). Les comprimés doivent être avalés en entier ou fractionnés en deux (si la posologie établie par votre médecin comprend des demi-comprimés), mais **sans les écraser, ni les dissoudre, ni les mâcher**, car cela pourrait perturber le mode de libération prolongée. À moins d'avis contraire de votre médecin, **Phyllocontin/Phyllocontin-350** doit être pris au repas du soir ou peu de temps après.

L'oubli de doses peut faire réapparaître les symptômes d'asthme et de bronchite, tandis que prendre plus que la dose prescrite de **Phyllocontin/Phyllocontin-350** peut entraîner des effets secondaires tels que maux de tête, nausées et vomissements. Si ces effets secondaires se

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

manifestent au cours du traitement avec **Phyllocontin/Phyllocontin-350**, contactez votre médecin avant de prendre toute dose supplémentaire. Si vos symptômes s'aggravent et que vous avez pris votre médicament régulièrement, vous devriez aussi contacter votre médecin.

Si vous vous rendez compte que vous avez manqué une dose, et qu'il s'est écoulé moins de 4 heures depuis le moment prévu de la prise, prenez immédiatement votre dose habituelle, puis continuez de prendre votre dose régulière lors de votre prochaine prise prévue. Si plus de 4 heures se sont écoulées, appelez votre médecin pour obtenir son avis. On pourrait vous donner un autre remède jusqu'à ce que vous deviez prendre votre prochain comprimé.

Si vous faites de la fièvre ou souffrez d'une infection virale (ex. la grippe), on devra peut-être ajuster votre posologie de **Phyllocontin/Phyllocontin-350**. S'il survient certains effets secondaires au cours d'une telle infection, abstenez-vous de prendre la dose suivante de **Phyllocontin/Phyllocontin-350** et consultez votre médecin.

#### **Les effets secondaires que vous pouvez éprouver pendant que vous prenez Phyllocontin/Phyllocontin-350**

Pendant que vous prenez **Phyllocontin/Phyllocontin-350**, vous pourriez vous sentir malade, avoir des malaises d'estomac, perdre l'appétit, avoir des maux de tête, faire de la tachycardie ou avoir des palpitations (battement cardiaque rapide et puissant) ou faire de l'arythmie (battement cardiaque irrégulier). Vous pourriez aussi avoir des problèmes de sommeil ou vous sentir agité, irritable et tremblant. On a parfois signalé des convulsions (crises d'épilepsie). Si un de ces

**MONOGRAPHIE DU PRODUIT**  
**Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

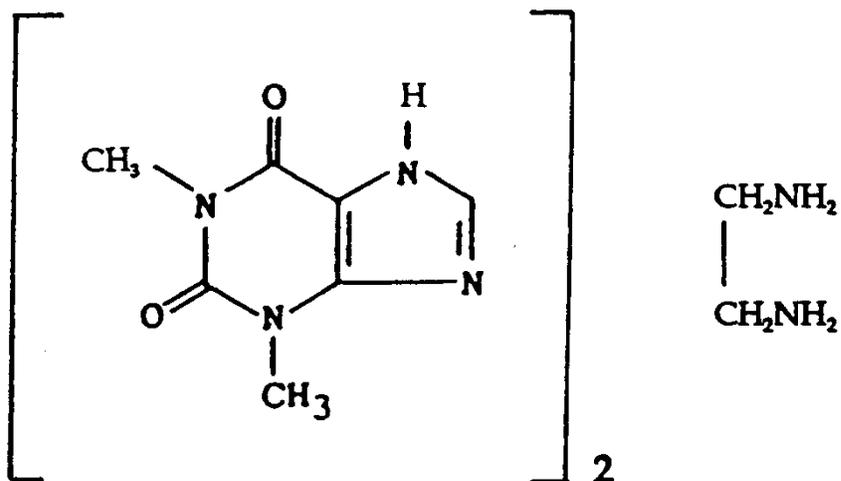
problèmes vous gêne, ou si vous avez d'autres problèmes, veuillez contacter immédiatement votre médecin.

**Surdose**

En cas de surdose soupçonnée, appelez immédiatement votre médecin ou votre Centre antipoison régional.

**CHIMIE**

Structure :



L'aminophylline est un composé de théophylline et d'éthylènediamine (2:1). L'aminophylline est anhydre ou ne contient pas plus de deux molécules d'eau d'hydratation.

Poids moléculaire : 420,43 (anhydre)  
456,46 (dihydrate)

Description : Des granules blancs ou jaunâtres dégageant une légère odeur ammoniacale et d'un goût amer. Soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther.

### **PHARMACOLOGIE**

Les principales actions pharmacologiques de la théophylline consistent à stimuler le système nerveux central, à agir sur les reins pour provoquer une diurèse, à stimuler le muscle cardiaque et à relâcher les muscles lisses, surtout la musculature bronchique.

La théophylline est habituellement absorbée promptement après une administration orale. L'ampleur de l'absorption est très peu influencée par la présence de nourriture. Après l'absorption, entre 55 et 65 % de la théophylline se lie de façon réversible aux protéines plasmatiques. La théophylline se diffuse dans les liquides extracellulaires et de façon uniforme dans tous les tissus. Le médicament a une demi-vie biologique moyenne de 5 heures chez les adultes et de 3,5 heures chez les enfants, mais cela varie avec chaque patient. La théophylline est métabolisée au niveau du foie. Les principaux métabolites sont l'acide 1,3-diméthylurique, l'acide 1-méthylurique et 3-méthylxanthine; seulement de 7 à 13 % du produit excrété tel quel.

Les enzymes qui entrent en jeu dans le métabolisme de la théophylline sont inconnues, mais ne comprennent pas la xanthine-oxydase. Les concentrations sériques d'acide urique n'augmentent pas lors de l'administration de la théophylline et le médicament n'est pas contre-indiqué en présence de goutte ou avec l'administration d'allopurinol. La clairance de la théophylline augmente de façon marquée chez les fumeurs, probablement à cause de la stimulation des enzymes métabolisantes.

**MONOGRAPHIE DU PRODUIT**  
**Comprimés Phyllocontin® et Phyllocontin®-350**

---

**TOXICOLOGIE**

Chez l'homme, on estime que la dose létale orale varie de 50 à 500 mg/kg.

Les enfants sont plus sensibles aux effets toxiques de la théophylline que les adultes. La concentration sérique thérapeutique de théophylline pour l'adulte varie de 44 à 110 µmol/L (8 à 20 µg/mL). Des concentrations sériques supérieures à 82,5 µmol/L (15 µg/mL) augmentent la fréquence des effets secondaires. On sait qu'une tolérance à certains effets toxiques de la théophylline peut survenir.

**BIODISPONIBILITÉ**

Dans une autre étude avec permutation sur la biodisponibilité, 11 volontaires mâles ont reçu des doses uniques de deux comprimés de 225 mg de **Phyllocontin** (aminophylline à libération prolongée) ou deux comprimés de 200 mg d'une théophylline de référence à libération prolongée (Theo-Dur, Astra). On a déterminé les paramètres pharmacocinétiques moyens suivants (ajustés à une dose commune de 400 mg de théophylline anhydre) :

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>µg/mL</b>	<b>t<sub>max</sub></b> <b>h</b>	<b>ASC 0-∞</b> <b>µg.h/mL</b>	<b>t<sub>½</sub></b> <b>h</b>
Phyllocontin 2 x 225 mg	79	53	1619	97
Référence 2 x 200 mg	79	86	1712	92

Dans une étude séparée avec permutation sur la biodisponibilité, 12 volontaires ont reçu un comprimé de 350 mg de **Phyllocontin-350** q12h ou un comprimé de 300 mg de théophylline de référence à libération prolongée (Theo-Dur, Astra) q12h pendant 5 jours. On a effectué de

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

### Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350

---

multiples prélèvements sanguins à la suite de la première dose (Jour 1) et après la dose matinale suivant l'atteinte de l'équilibre dynamique (Jour 4). On a déterminé les paramètres pharmacocinétiques moyens suivants (ajustés à une dose commune de 300 mg de théophylline anhydre) :

	Jour 1		Jour 4			
	C <sub>max</sub> µg/mL	t <sub>max</sub> hr	C <sub>max</sub> µg/mL	C <sub>min</sub> µg/mL	t <sub>max</sub> hr	ASC 0-∞ µg.h/mL
Phyllocontin-350	72	53	149	96	41	1411
Référence 300 mg	63	72	134	95	52	1310

Ces études indiquent que **Phyllocontin** est une préparation fiable à libération prolongée et que, sauf pour une légère différence du t<sub>max</sub>, **Phyllocontin** et l'agent de référence sont bioéquivalents.

#### Résultats cliniques

Après une période d'élimination de 48 heures de la théophylline, 25 asthmatiques adultes ont commencé le traitement avec un comprimé de 350 mg de **Phyllocontin-350** q12h<sup>14</sup>. Trois jours plus tard, on a mesuré les concentrations minimales matinales de théophylline. Quinze des patients avaient des concentrations minimales supérieures à 7,0 µg/mL (38,5 µmol/L) et on a maintenu leur posologie à un comprimé de 350 mg q12h. Neuf patients avaient des concentrations minimales de théophylline inférieures à 7,0 µg/mL et leur posologie a augmenté à 1½ comprimé de 350 mg q12h. Huit de ces neuf patients ont eu des concentrations minimales subséquentes supérieures à 7,0 µg/mL et leur posologie est restée à 1½ comprimé de 350 mg q12h. Après avoir continué leur traitement pendant 7 autres jours, tous les patients sont retournés aux mesures

**MONOGRAPHIE DU PRODUIT**  
**Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

multiples de théophylline sérique après leur dose matinale. Voici les résultats par groupe posologique :

**NIVEAUX DE THÉOPHYLLINE MOYENS À L'ÉTAT D'ÉQUILIBRE**

Groupe posologique	Heures après la dose							
	0	1	2	4	5	6	7	8
1 x 350 mg, q12h	88	88	105	114	113	112	106	95
1½ x 350 mg, q12h	99	116	135	143	130	117	117	105

Cette étude, comme bien d'autres, démontre que des posologies personnalisées de comprimés de **Phyllocontin** peuvent maintenir des concentrations thérapeutiques de théophylline tout au long d'un intervalle posologique de 12 heures. Les effets secondaires les plus fréquemment signalés (incidence >10 %), en ordre décroissant de gravité, ont été les suivants : céphalées, insomnie, nausées, énervement et palpitations. Tous les patients sauf 2 ont toléré les effets secondaires et ont continué de prendre le médicament après la fin de l'étude.

**RÉFÉRENCES**

1. Acharya AB. The role of oral bronchodilator drugs in an acute chest unit. *Pharmatherapeutica* 1977;(6)1:373-7.
2. Boroda C, Miller RB, Leslie ST, Nicol EG et Thompson I. Comparison of the bioavailability of aminophylline in a conventional case and in a continuous-release base. *J Clin Pharmacol* 1973;13(10):383-7.
3. Cornish HH et Christman AA. A study of the metabolism of theobromine, theophylline and caffeine. *J Biol Chem* 1957;228(1):315-23.
4. Dhatariya RC. A trial of Phyllocontin (slow aminophylline) tablets in patients with bronchospasm. *J Int Med Res* 1975;3:236-40.
5. Jenne JW, Nagasawa HT, Hugh R, MacDonald F et Wyse E. Decreased theophylline half-life in cigarette smokers. *Life Sci* 1975;17(2):195-8.
6. Jenne JW, Wyse E, Rood FS et MacDonald FM. Pharmacokinetics of theophylline. Application to adjustment of the clinical dose of aminophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13(3):349-60.

**MONOGRAPHIE DU PRODUIT**  
**Comprimés Phyllocontin® et Phyllocontin®-350**

---

7. Maneksha S. A comparative trial of choline theophylline (Choledyl) and controlled-release aminophylline (Phyllocontin). *Br J Clin Pract* 1978;32(2):52-5.
8. Maneksha S. A comparative crossover study of two long-acting bronchodilator preparations. *Curr Med Res Opin* 1976;4(3):207-11.
9. Mitenko PA et Ogilvie RI. Rational intravenous doses of theophylline. *NEJM* 1973;289(12):600-3.
10. Mitenko PA et Ogilvie RI. Pharmacokinetics of intravenous theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14(4):509-13.
11. Ogilvie RI. Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin Pharmacokinet* 1978;3(4):367-93.
12. Piafsky KM, Sitar DS, Rango RE et Ogilvie RI. Theophylline kinetics in acute pulmonary edema. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:310-6.
13. Ritchie JM. The xanthines. In: Goodman LS, Gilman A, editors. *Pharmacological basis of therapeutics*. New York: MacMillan; 1975. P. 367.
14. Rivington RN, Gajdowski R. Serum Theophylline levels following administration of Phyllocontin 350 mg tablets to asthmatic patients. *Br J Clin Pract* 1983;23(suppl):32.

**MONOGRAPHIE DU PRODUIT**  
**Comprimés Phyllocontin<sup>®</sup> et Phyllocontin<sup>®</sup>-350**

---

15. Rouleau M. Serum theophylline levels following multiple doses of 350 mg Phyllocontin tablets or 300 mg Theo-Dur tablets in volunteers. Données en dossiers, Purdue Frederick Inc., Pickering, Canada.
  
16. Walker SE, Paton TW, Iazzetta J. Single dose crossover theophylline bioavailability study. Br J Clin Pract 1983;37(1):23-7.
  
17. Sahay JN et Chatterjee SS. A comparison of controlled release aminophylline (Phyllocontin Continuous tablets) and sympathomimetic bronchodilators. J Int Med Res 1979;7(suppl. 1):56-61.
  
18. Trembath PW et Boobis SW. Plasma theophylline levels after sustained release aminophylline. Clin Pharmacol Ther 1979;26(5):654-9.