

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TEVA-THEOPHYLLINE SR** (théophylline anhydre)

Comprimés (à libération prolongée) de 100 mg, 200 mg et 300 mg

Norme Teva

Bronchodilatateur

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
Le 6 mai 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 147027

PrTEVA-THEOPHYLLINE SR
(théophylline anhydre)

Comprimés (à libération prolongée) de 100 mg, 200 mg et 300 mg

Norme Teva

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Bronchodilatateur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-THEOPHYLLINE SR (théophylline) soulage le bronchospasme et augmente le débit et la capacité vitale en produisant une relaxation des muscles lisses des voies bronchiques et des vaisseaux sanguins pulmonaires. Il 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. Il se peut que les actions de la théophylline procèdent de l'inhibition de la phosphodiesterase et de l'augmentation de l'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 se distribue dans tous les compartiments corporels. Son taux de liaison aux protéines avoisine les 55 % à 65 % et son métabolisme a lieu principalement dans le foie. L'intervalle des concentrations sériques considérées généralement comme thérapeutiques va de 10 à 20 µg/mL (55 à 110 µmol/mL). Au-dessus de 20 µg/mL, la théophylline est associée à des réactions toxiques. Plusieurs variables influencent la pharmacocinétique de la théophylline, entre autres l'âge, la maladie, le tabagisme et la prise concomitante d'autres médicaments. Par conséquent, la dose d'entretien thérapeutique optimale doit être ajustée en fonction de chaque cas.

Les comprimés TEVA-THEOPHYLLINE SR (théophylline) sont des comprimés à libération prolongée qui produisent des concentrations sanguines entre 5 et 8 heures après l'administration du médicament chez les adultes, et entre 4 et 6 heures chez les enfants de 6 ans ou plus. Une fois que les concentrations sanguines ont atteint l'état d'équilibre (3 jours), les taux thérapeutiques se maintiennent pendant 12 heures chez la plupart des adultes. La demi-vie d'élimination moyenne de la théophylline est de 8 heures chez les adultes non-fumeurs et d'environ 4 heures chez les enfants. Le degré de fluctuation entre les concentrations maximales et minimales de la théophylline peut être décrit de la manière suivante :

Fluctuations de la théophylline (%)		
	Enfants	Adultes non-fumeurs
Théophylline SR (200 mg, 300 mg, 450 mg)	38 %	16 %
Théophylline SR (100 mg)	87 %	34 %

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-THEOPHYLLINE SR (théophylline) est indiqué pour le traitement symptomatique du bronchospasme réversible associé à l'asthme, la bronchite chronique, l'emphysème et les troubles bronchospastiques associés.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-THEOPHYLLINE SR (théophylline) est contre-indiqué chez les patients qui :

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

MISES EN GARDE

L'administration de TEVA-THEOPHYLLINE SR (théophylline) n'est pas appropriée dans les situations cliniques nécessitant une bronchodilatation intermédiaire, comme dans le cas de l'état de mal asthmatique.

La théophylline a un indice thérapeutique étroit et, au-dessus des doses thérapeutiques, sa marge de sécurité est mince.

Le traitement par TEVA-THEOPHYLLINE SR doit être réévalué chez les patients qui présentent une intolérance à la théophylline.

Divers facteurs peuvent modifier la clairance de la théophylline, notamment l'âge du patient, la présence d'autres états pathologiques, l'administration concomitante d'autres médicaments et certaines habitudes relatives au mode de vie (voir PRÉCAUTIONS).

L'emploi de TEVA-THEOPHYLLINE SR n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans, car aucun schéma posologique n'a été établi pour ce groupe d'âge.

PRÉCAUTIONS

LES COMPRIMÉS TEVA-THEOPHYLLINE SR NE DOIVENT PAS ÊTRE CROQUÉS NI ÉCRASÉS, MAIS ILS PEUVENT ÊTRE DIVISÉS EN DEUX.

Des différences marquées peuvent être observées dans les taux sériques de patients recevant la même dose de théophylline. Ces différences peuvent s'expliquer par une variation du taux de métabolisme d'un patient à l'autre. Les fumeurs et les enfants sont généralement des métaboliseurs rapides. Le schéma posologique doit par conséquent être personnalisé.

La demi-vie de la théophylline est plus courte chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Par conséquent, les fumeurs peuvent avoir besoin de doses de théophylline plus élevées ou plus fréquentes.

Idéalement, les concentrations sériques de théophylline devraient être mesurées chez tous les patients, de manière à permettre le calcul de la demi-vie et de personnaliser la dose et le schéma posologique pour chaque patient, afin de maintenir les concentrations à un taux thérapeutique et d'obtenir une réponse clinique optimale tout en évitant la toxicité.

La fréquence d'intoxications augmente lorsque les concentrations sériques dépassent 15 µg/mL (82,5 µmol/L), et au-dessus de 20 µg/mL (110 µmol/L), la théophylline est particulièrement toxique chez la plupart des patients adultes.

Des concentrations sériques élevées peuvent être observées chez certains patients ayant reçu des doses considérées pourtant comme habituelles, aussi la possibilité de surdosage ne doit-elle pas être envisagée qu'en cas d'ingestion de doses élevées. Le surdosage de théophylline peut causer un collapsus vasculaire périphérique.

Une réduction de la clairance de la théophylline a été documentée chez les groupes suivants :

1. Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.
2. Patients de plus de 55 ans, en particulier les hommes et les personnes qui souffrent de pneumopathie chronique.
3. Patients présentant une insuffisance cardiaque, peu importe la cause.
4. Patients prenant certains médicaments (p. ex., macrolides antibiotiques et cimétidine).
La vaccination antigrippale ou l'infection active par le virus de l'influenza peuvent causer une diminution de la clairance de la théophylline.

La mesure des concentrations sériques de théophylline est particulièrement justifiée pour maintenir la posologie au taux approprié chez les personnes faisant partie des groupes ci-dessus.

De graves effets tels que tachycardie, arythmie, convulsions, collapsus vasculaire et même décès peuvent survenir sans signe avant-coureur et sans qu'aucun symptôme moins grave, comme des nausées ou de l'agitation, ne se soit manifesté avant.

La théophylline doit être administrée avec prudence chez les personnes âgées (les hommes en particulier), ainsi que chez les patients souffrant de cardiopathie ou d'hypoxémie graves, d'hypertension, d'hyperthyroïdie, de lésion myocardique aiguë, de cœur pulmonaire, d'insuffisance cardiaque ou d'hépatopathie.

Chez les personnes présentant une insuffisance cardiaque, la théophylline demeure souvent beaucoup plus longtemps dans le sérum, des concentrations étant décelables bien après que le médicament n'est plus administré.

Bien que les symptômes gastro-intestinaux soient plus souvent d'origine centrale et qu'ils soient associés à des niveaux sériques supérieurs à 20 µg/mL (110 µmol/L), la théophylline peut parfois agir comme irritant local dans le tractus gastro-intestinal.

La théophylline stimule la sécrétion gastrique, aussi doit-on faire preuve de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des patients qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal.

Bien que les propriétés pharmacocinétiques de TEVA-THEOPHYLLINE SR soient semblables à celles d'autres préparations de théophylline à libération prolongée, il n'est pas possible de garantir que deux produits différents soient interchangeable. Une surveillance clinique rapprochée est donc nécessaire lorsque l'on substitue une préparation donnée à celle que reçoit déjà le patient.

L'administration concomitante d'autres dérivés de la théophylline et de TEVA-THEOPHYLLINE SR n'est pas recommandée.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

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

In vitro, la mesure des concentrations sériques de théophylline par spectrophotométrie peut donner des résultats faussement élevés si le sujet a pris de l'acétaminophène ou a consommé du café, du thé, un cola ou du chocolat.

De même, la caféine, certaines céphalosporines et les sulfamides peuvent entraîner une fausse augmentation des concentrations sériques de théophylline mesurées par chromatographie liquide de haute performance (CLHP).

Interactions avec les aliments

La clairance de la théophylline augmente si le régime alimentaire comprend peu de glucides et beaucoup de protéines, ou peu de protéines et beaucoup de glucides et que le sujet consomme régulièrement des viandes grillées sur charbon de bois. Toutefois, il ne semble pas que la prise de TEVA-THEOPHYLLINE SR en concomitance avec les repas modifie notablement la libération de la théophylline à partir des comprimés (voir BIODISPONIBILITÉ).

Emploi durant la grossesse et l'allaitement

La théophylline traverse le placenta et se retrouve également dans le lait maternel, en concentrations voisines des concentrations plasmatiques. On n'a pas établi si, compte tenu des effets secondaires possibles sur le développement fœtal, la théophylline peut être utilisée sans risque durant la grossesse. 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 tenant compte du risque d'effets potentiels sur le fœtus ou le nourrisson.

Interactions médicamenteuses

A. L'administration concomitante des médicaments indiqués ci-dessous modifie la pharmacocinétique de la théophylline.

	MÉDICAMENT	t _{1/2}	CLAIRANCE DE LA THÉOPHYLLINE
a	Cimétidine, propranolol, allopurinol, macrolides (érythromycine), contraceptifs oraux	↑	↓
b	Agents alcalinisants	↑	↓
c	Vaccin antigrippal	↑	↓ ou ⇔ selon certains comptes rendus
d	Phénytoïne, barbituriques, carbamazépine, isoprotérénol, rifampine	↓	↑
e	Tabagisme	↓	↑
f	Agents acidifiants	↓	↑

B. L'administration concomitante de théophylline influence l'effet de certains médicaments.

a	Glucosides digitaliques	↑ effets cardiaques
b	Thiazides	↑ diurèse
c	Agents néphrotoxiques	↑ néphrotoxicité
d	Lithium	↑ rapport clairance du lithium/clairance de la créatinine, entraînant une ↓ du lithium sérique
e	Amines sympathomimétiques	↓ toxicité, simulation du SNC
f	Anticoagulants coumariniques	↓ activité anticoagulante, ↑ concentrations sanguines de prothrombine et de fibrinogène, ↓ temps de Quick
g	Allopurinol	↓ action antihyperuricémique
h	Probénécide et dérivés de la pyrazolone	↓ action uricosurique
i	Kétamine	↓ seuil convulsif

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents de la théophylline sont les nausées, les vomissements, la douleur épigastrique, les céphalées et les tremblements. Ces réactions constituent généralement les premiers signes d'intoxication, cependant, lorsque les doses sont élevées, arythmies cardiaques ou convulsions peuvent survenir d'abord. Les effets indésirables signalés avec diverses préparations de théophylline comprennent les réactions mentionnées ci-dessous.

Appareil digestif : nausées, vomissements, douleur épigastrique, hématurie, diarrhée, anorexie, réactivation d'un ulcère gastroduodéal, hémorragie intestinale.

Système nerveux central : céphalées, irritabilité, agitation, insomnie, hyperactivité, hyperexcitabilité, réflexes, 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.

Fonction rénale : albuminurie, diurèse, hématurie.

Autres réactions : hyperglycémie et SIADH.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Insomnie, agitation, excitation ou irritabilité légères et accélération de la fréquence cardiaque sont souvent les premiers symptômes, lesquels peuvent progresser vers un délire léger. Les perturbations sensorielles telles qu'acouphènes ou éclairs lumineux sont fréquentes. Anorexie, nausées et vomissements sont souvent les premiers signes d'un surdosage.

Fièvre, diurèse, déshydratation et polydipsie peuvent être observées. Vomissements sanguinolents sirupeux ayant l'apparence de café moulu peuvent être observés en cas d'intoxication grave, de même que tremblements, spasmes toniques des extenseurs, interrompus par des convulsions cloniques, des extrasystoles, une accélération de la respiration, de la stupeur et finalement le coma.

Le surdosage massif entraîne des troubles cardiovasculaires et un collapsus respiratoire menant au choc, à la cyanose et enfin au décès.

Traitement

A. Surveillance des concentrations sériques de théophylline

Chez l'adulte, il peut s'écouler de 5 à 8 heures avant que les concentrations plasmatiques de théophylline n'atteignent leur maximum après l'ingestion de TEVA-THEOPHYLLINE SR, et chez l'enfant, cette période de latence est de 4 à 6 heures. L'augmentation initiale de la concentration sérique de théophylline observée chez les patients ayant pris une préparation à libération prolongée en doses excessives peut être suivie d'une deuxième hausse. Dans un compte rendu faisant état d'un patient décédé après s'être empoisonné lui-même, cette hausse secondaire a été attribuée à la présence de comprimés formant une masse compacte dans le tractus gastro-intestinal. On recommande, une fois le patient stabilisé, d'exercer une surveillance clinique et biochimique attentive.

B. Si le risque de surdosage par voie orale est confirmé, mais que la victime n'a pas eu de convulsions :

1. Provoquer le vomissement.
2. Administrer un cathartique (mesure particulièrement importante dans le cas des préparations à libération prolongée).
3. Administrer du charbon activé.

C. Si la victime a des convulsions :

1. Dégager les voies respiratoires.
2. Administrer de l'oxygène.
3. Traiter les convulsions en administrant à la victime 0,1 à 0,3 mg/kg de diazépam, jusqu'à concurrence de 10 mg au total.
4. Surveiller les signes vitaux, assurer le maintien de la pression sanguine et hydrater le patient adéquatement.

D. En cas de coma faisant suite à des 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 prévenir l'absorption du médicament, mais au lieu de provoquer le vomissement, intuber le patient et effectuer un lavage gastrique, et administrer le cathartique et le charbon activé par l'intermédiaire d'un tube gastrique à large diamètre.
3. Continuer à hydrater la victime et à lui administrer des soins de soutien complets en attendant que le médicament soit métabolisé. En général, le médicament est métabolisé à une vitesse telle, qu'il n'est pas nécessaire d'envisager la dialyse. Toutefois, si les concentrations sériques dépassent 50 µg/mL (257 µmol/L), l'hémo-perfusion de charbon peut être indiquée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

En général, on considère que les concentrations sériques thérapeutiques se situent entre 10 et 20 µg/mL (55 – 110 µmol/L). La posologie requise pour atteindre les taux sériques thérapeutiques varie d'un patient à l'autre, car la vitesse d'élimination n'est pas la même d'une personne à l'autre. Par conséquent, compte tenu de ces variations entre patients, du fait également qu'il existe des variations chez un même patient et que la marge thérapeutique de la théophylline est relativement étroite, la posologie doit être personnalisée. Il est donc extrêmement important de mesurer les concentrations sériques, 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 devraient être prélevés 4 à 8 heures après l'administration des comprimés TEVA-THEOPHYLLINE SR. Il faut du reste être certain que toutes les doses ont été prises au cours des 60 heures précédant le prélèvement, car l'état d'équilibre n'est généralement atteint qu'au bout de trois jours. Il faut également savoir que les xanthines alimentaires peuvent perturber les résultats obtenus, dépendamment de la sensibilité de la méthode de dosage utilisée. Si l'augmentation posologique n'est pas tolérée, on doit réduire la dose jusqu'à la valeur que le patient tolérerait jusque-là. Il est déconseillé de tenter de maintenir une posologie qui n'est pas tolérée ou qui produit des concentrations sériques supérieures à l'intervalle thérapeutique.

LES COMPRIMÉS TEVA-THEOPHYLLINE SR NE DOIVENT PAS ÊTRE CROQUÉS NI ÉCRASÉS, MAIS ILS PEUVENT ÊTRE DIVISÉS EN DEUX.

Dose chez l'adulte

La dose initiale habituelle pour les adultes est de 200 à 300 mg toutes les 12 heures. Cette posologie 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.

L'ajustement posologique doit être fait en fonction des concentrations sériques de théophylline et(ou) de la réponse clinique du patient. On ne doit cependant pas administrer de doses supérieures ou égales à 450 mg toutes les 12 heures (900 mg/jour) s'il n'est pas possible de suivre les concentrations sériques de théophylline. Il ne devrait pas être nécessaire d'administrer plus de 16 mg/kg chez les adultes. Étant donné les variations quotidiennes des taux sanguins observées chez un même patient, cette dose peut entraîner des effets secondaires même lorsque l'on surveille les concentrations sériques.

Dose chez l'enfant

La dose initiale habituelle pour les enfants (6 à 12 ans) est de 6 mg/kg toutes les 12 heures (12 mg/kg/jour). Si la réponse désirée n'est pas obtenue après trois jours et que le médicament ne produit pas d'effet secondaire, la posologie peut être majorée à 8 mg/kg aux 12 heures (16 mg/kg/jour). Cette dose doit être considérée comme la plus élevée pouvant être administrée, à moins que les concentrations sériques de théophylline puissent être mesurées afin de guider la suite de l'augmentation posologique.

Si l'on surveille les concentrations sériques et qu'il n'y a pas d'effet indésirable qui se manifeste, la posologie peut être augmentée par paliers de 2 à 3 mg/kg/jour à intervalles d'au moins 3 jours, jusqu'à ce que la réponse désirée soit obtenue ou que des effets secondaires apparaissent. Il ne devrait pas être nécessaire d'administrer plus de 21 mg/kg pour obtenir une réponse satisfaisante chez les enfants. Étant donné les variations quotidiennes des taux sanguins observées chez un même patient, cette dose (21 mg/kg /jour) peut entraîner des effets secondaires même lorsque l'on surveille les concentrations sériques.

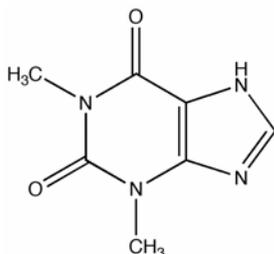
Si les symptômes réapparaissent fréquemment vers la fin de l'intervalle posologique de 12 heures, il peut être indiqué de fractionner la dose quotidienne en 3 prises, administrées à intervalles de 8 heures chacune.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination de marque : TEVA-THEOPHYLLINE

Dénomination courante : Théophylline anhydre

Formule développée :



Formule et masse moléculaires : $C_7H_8N_4O_2$; 180,2

Dénomination systématique : 1,3-Diméthylxanthine

Description : La théophylline est une poudre cristalline blanche inodore au goût amer. Elle est légèrement soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme, mais quasi insoluble dans l'éther. Elle se dissout dans les solutions fortement alcalines.

PRÉSENTATION

Les comprimés TEVA-THEOPHYLLINE SR sont offerts en trois teneurs : 100 mg, 200 mg et 300 mg.

TEVA-THEOPHYLLINE SR à 100 mg : Comprimés pelliculés, blancs, de forme ronde, portant l'inscription **N | N** (modifié) gravée d'un côté et le nombre **100** de l'autre.

TEVA-THEOPHYLLINE SR à 200 mg : Comprimés pelliculés blancs, de forme ovale, portant l'inscription **novo** et **200** gravée d'un côté et une rainure de l'autre.

TEVA-THEOPHYLLINE SR à 300 mg : Comprimés pelliculés blancs en forme de capsule portant l'inscription **N | N** (modifié) gravée d'un côté et le nombre **300** de l'autre.

Les comprimés TEVA-THEOPHYLLINE SR à 100 mg, 200 mg et 300 mg sont offerts en flacons de 100, 500 et 1000 comprimés ainsi qu'en boîtes de 100 comprimés en doses unitaires.

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C. Garder les boîtes de doses unitaires entre 15 °C et 25 °C à l'abri d'une humidité excessive.

FEUILLET DE RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

PrTEVA-THEOPHYLLINE SR
Marque de théophylline anhydre

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

La théophylline anhydre (à libération prolongée) qui vous a été prescrite par votre médecin est un médicament que l'on emploie pour traiter certaines affections pulmonaires comme l'asthme, la bronchite et l'emphysème. La théophylline exerce son action en permettant aux conduits aériens des poumons de se dilater, ce qui aide à prévenir la respiration sifflante et l'essoufflement.

TEVA-THEOPHYLLINE SR est une forme de théophylline dite « à libération prolongée », ce qui signifie que ses effets durent plus longtemps que ceux des autres formes de théophylline. Il existe d'autres marques de théophylline à libération prolongée. En général, ces produits agissent de manière semblable à TEVA-THEOPHYLLINE SR et ont les mêmes effets secondaires.

Ce feuillet de renseignements ne remplace pas les informations données par le médecin ou le pharmacien. En effet, en raison de VOTRE état de santé particulier, il est possible que ces professionnels vous aient donné des informations différentes ou additionnelles. Si tel est le cas, suivez à la lettre leurs conseils. Si vous avez des questions ou si quelque chose vous inquiète après avoir lu ce feuillet de renseignements, ou encore si certaines des informations semblent différentes de celles que vous avez reçues, communiquez dès que possible avec votre médecin ou votre pharmacien. Ne cessez pas de prendre TEVA-THEOPHYLLINE SR sans l'avis de votre médecin.

AVANT DE PRENDRE TEVA-THEOPHYLLINE SR :

N'oubliez pas de mentionner à votre médecin :

- tous les autres problèmes de santé que vous avez actuellement ou avez eus dans le passé ;
- tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les produits en vente libre ;
- toutes les allergies ou réactions défavorables que vous avez ou avez eues dans le passé, soit à cause des aliments, soit à cause de médicaments ;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir ;
- si vous allaitez ;
- si vous suivez un régime alimentaire particulier quelconque ;
- si vous fumez ou avez fumé régulièrement au cours des deux années passées.

COMMENT PRENDRE TEVA-THEOPHYLLINE SR

- TEVA-THEOPHYLLINE SR doit être pris exactement selon les directives du médecin. N'omettez aucune dose et ne prenez pas plus de comprimés que la quantité que l'on vous a recommandée sans d'abord consulter votre médecin. Si ces directives ne vous semblent pas claires, demandez des explications à votre médecin ou à votre pharmacien.

- Il est important de prendre toutes vos doses de TEVA-THEOPHYLLINE SR, même si vous vous sentez bien. De cette manière, la quantité de théophylline dans votre sang sera constante, ce qui pourra prévenir les problèmes respiratoires.
- Prenez TEVA-THEOPHYLLINE SR à 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.
- C'est une bonne idée de demander à l'avance au médecin ou au pharmacien ce que vous devez faire si vous oubliez une dose. En règle générale, s'il ne s'est écoulé que quelques heures lorsque vous vous rappelez avoir oublié une dose, vous devez prendre la dose omise dès que possible puis poursuivre votre traitement selon l'horaire habituel. Par contre, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, prenez cette dose à l'heure prévue et laissez tomber celle que vous avez oubliée. Autrement dit, ne prenez jamais deux doses de comprimés TEVA-THEOPHYLLINE SR à la fois.
- Les comprimés TEVA-THEOPHYLLINE SR **ne doivent absolument pas** être écrasés, croqués ou coupés en petits morceaux. Si vous avez de la difficulté à les avaler, demandez à votre pharmacien de vous montrer comment les séparer en deux.
- TEVA-THEOPHYLLINE SR ne doit pas être employé pour soulager les crises aiguës de difficulté respiratoire, car son début d'action n'est pas suffisamment rapide pour ce genre de situation.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES

- TEVA-THEOPHYLLINE SR vous a été prescrit pour soigner l'affection dont vous souffrez EN CE MOMENT. Ne l'utilisez pas pour traiter un autre problème, sauf sur avis de votre médecin et NE LE DONNEZ pas à une autre personne.
- Ne changez pas de marque ou de forme posologique de théophylline sans consulter votre médecin. Vérifiez bien que l'étiquette du flacon indique TEVA-THEOPHYLLINE SR, et si un renouvellement d'ordonnance paraît différent, renseignez-vous auprès du pharmacien.
- Ne prenez pas d'autres médicaments, sauf sur avis du médecin ou du pharmacien. Certains médicaments PEUVENT modifier la manière dont TEVA-THEOPHYLLINE SR agit dans votre cas. Ceci s'applique entre autres aux vaccins (p. ex., vaccin antigrippal) et aux agents offerts en vente libre.

Il se peut que votre dose de TEVA-THEOPHYLLINE SR doive être modifiée dans certaines circonstances. Vérifiez avec votre médecin ce qu'il en est si l'une des situations suivantes se présente :

- l'un des problèmes suivants survient : diarrhée, infection pulmonaire, fièvre ou grippe (influenza) ;
- vous envisagez de devenir enceinte ;
- vous commencez à fumer ou cessez de le faire ;
- vous consommez de grandes quantités de viandes grillées sur charbon de bois ;
- vous désirez commencer un régime alimentaire à teneur élevée en protéines et faible en glucides ou faible en protéines et riche en glucides.
- Conservez TEVA-THEOPHYLLINE SR hors de la portée des enfants. Étant donné que la chaleur et l'humidité peuvent entraîner une dégradation du médicament, ne conservez pas les flacons dans la pharmacie de la salle de bain ou dans un endroit similaire.

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

TEVA-THEOPHYLLINE SR est très efficace pour les problèmes respiratoires. Mais comme tous les autres médicaments, il peut causer des effets indésirables chez certaines personnes. Ces effets peuvent survenir avec n'importe quelle préparation de théophylline.

La théophylline n'affecte pas toutes les personnes de la même manière. Par conséquent, ce n'est pas parce que d'autres patients ont signalé ces effets secondaires que vous en aurez nécessairement.

Les manifestations suivantes peuvent être un signe précoce que votre dose de théophylline est trop élevée pour votre organisme. Si vous éprouvez l'un ou l'autre des symptômes suivants, mentionnez-le immédiatement à votre médecin. Il est possible que TEVA-THEOPHYLLINE SR **ne soit pas** à l'origine de ces effets dans votre cas, mais seul un médecin peut le vérifier.

- Problèmes gastriques ou digestifs inexplicables tels que : nausées, vomissements, brûlures d'estomac, perte d'appétit, douleurs gastriques, diarrhée, selles noirâtres ou sanguinolentes.
- Changements inexplicables concernant votre bien-être général tels que : variations d'humeur (agitation, nervosité, irritabilité, troubles de sommeil), confusion, troubles de mémoire, étourdissements, fatigue ou faiblesse inhabituelles, tremblements ou secousses musculaires, convulsions.
- N'importe laquelle des manifestations suivantes, à moins qu'elle ne soit 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 inextinguible ou augmentation ou diminution inhabituelles de la quantité d'urine.

D'autres effets imprévisibles peuvent également survenir chez certaines personnes. Si vous ressentez un effet inhabituel ou gênant *quel qu'il soit* durant la prise de TEVA-THEOPHYLLINE SR, vérifiez immédiatement auprès du médecin (ou du pharmacien) ce qu'il en est.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

- Il existe des renseignements plus détaillés au sujet de TEVA-THEOPHYLLINE SR, rédigés à l'intention des professionnels de la santé. Si vous avez besoin d'informations additionnelles sur ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Teva Canada Limitée

PHARMACOLOGIE

La théophylline stimule la respiration, augmente l'inotropisme et le chronotropisme du cœur, augmente la diurèse et provoque un relâchement des muscles, dont ceux des bronches et des vaisseaux sanguins (autres que cérébraux). La théophylline est principalement employée dans le traitement de l'obstruction réversible des voies respiratoires.

La théophylline est généralement absorbée d'emblée après l'administration orale. Lorsque les concentrations sériques se situent dans l'intervalle thérapeutique de 10 à 20 µg/mL (55 à 110 µmol/L), 55 % à 65 % de la théophylline est lié aux protéines plasmatiques, fraction qui n'est probablement pas tellement sujette à déplacement par d'autres agents. Chez la plupart des patients, les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre en trois jours.

La théophylline se distribue dans tous les compartiments corporels. Comme elle traverse le placenta, les concentrations dans le sang du fœtus sont élevées. Elle est également excrétée dans le lait maternel.

Le volume de distribution apparent (Vd) de la théophylline se situe 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. Étant donné que la liaison aux protéines est moins importante chez les prématurés, chez les patients souffrant de cirrhose ou d'acidose non corrigée ainsi que chez les personnes âgées, le Vd moyen est légèrement plus élevé chez ces personnes, le taux de liaison de la théophylline aux protéines étant plus faible.

La théophylline est métabolisée par le foie en 3-méthylxanthine, en acide 1-méthylurique et en acide 1,3-diméthylurique. Elle est excrétée principalement par le rein, tout comme ses métabolites. Environ 10 % de la théophylline est excrétée telle quelle dans l'urine. De petites quantités de théophylline intacte sont excrétées dans les fèces.

On ignore quelles sont les enzymes à l'origine du métabolisme de la théophylline, mais on sait que la xanthine-oxydase n'en fait pas partie. Comme les concentrations d'acide urique n'augmentent pas, la théophylline n'est pas contre-indiquée chez les patients atteints de goutte ou recevant de l'allopurinol.

La demi-vie de la théophylline est influencée par de multiples variables. Elle est par exemple plus longue chez les alcooliques invétérés, chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que chez les personnes qui prennent des macrolides ou de la cimétidine. La clairance peut également être plus lente chez les personnes âgées (> 55 ans) et chez les patients atteints de MPOC, avec ou sans cœur pulmonaire. La demi-vie de la théophylline peut dépasser 24 heures chez ce type de patients.

Par rapport à celle observée chez leurs aînés (6 mois ou plus) et chez les enfants, la clairance de la théophylline est extrêmement lente chez les nouveau-nés et peut dans leur cas aussi dépasser les 24 heures. La vitesse d'élimination de la théophylline peut également être réduite en cas d'épisodes prolongés de fièvre élevée.

L'administration du vaccin antigrippal et l'infection par le virus de l'influenza ont été associées à une diminution de la vitesse d'élimination de la théophylline et à une augmentation conséquente des taux sériques, accompagnée parfois de symptômes toxiques.

La demi-vie de la théophylline est considérablement plus courte chez les fumeurs qui consomment un à deux paquets de cigarettes par jour, tournant en moyenne autour de 4 à 5 heures, tandis qu'elle s'élève à 7 à 9 heures en moyenne chez les non-fumeurs. L'augmentation de la clairance de la théophylline causée par le tabagisme résulte probablement de l'induction d'enzymes métabolisantes qui ne se normalisent pas tout de suite après que le sujet a cessé de fumer. Il semble en effet qu'il faille de trois mois à deux ans pour que les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique de la théophylline se normalisent.

BIODISPONIBILITÉ

Effet des aliments sur la biodisponibilité de la théophylline

Le risque que la nourriture interagisse avec la théophylline et en modifie la biodisponibilité a été étudié par plusieurs auteurs.

Dans une étude, les effets de quatre régimes alimentaires différents sur le métabolisme de la théophylline à libération prolongée ont été évalués chez 10 sujets selon un plan croisé comprenant les 4 modalités suivantes :

1. Prise de 1 comprimé de 300 mg avec 250 mL d'eau après un jeûne de 12 heures.
2. Consommation d'un régime alimentaire liquide faible en lipides et en glucides et modéré en protéines, suivi par la prise de 1 comprimé de 300 mg.
3. Consommation d'un régime alimentaire faible en lipides, modéré en protéines et élevé en glucides, suivi par la prise de 1 comprimé de 300 mg.
4. Consommation d'un régime alimentaire à teneur élevée en lipides, mais modérée en protéines et en glucides, suivi par la prise de 1 comprimé de 300 mg.

Tous les comprimés ont été pris avec 250 mL d'eau. Nul n'était autorisé à manger ou à boire davantage pendant 4 heures après l'administration du médicament. Les concentrations de théophylline ont été mesurées 24 heures après la prise de la dose.

Le tableau ci-dessous résume les concentrations moyennes de théophylline ($\mu\text{g/mL}$).

Régime alimentaire	Concentration maximale de théophylline	Valeurs limites	t_{max}
Jeûne	6,35	4,7 – 8,4	8,4
Liquide	6,75	3,1 – 9,6	8,6
Faible en lipides	7,16	4,4 – 10,4	7,6
Élevé en lipides	7,48	5,0 – 10,3	9,0

Ces résultats montrent que les régimes alimentaires testés n'entraînent pas de modifications majeures des caractéristiques des comprimés de théophylline. La figure 1 présente un profil des concentrations moyennes de théophylline en fonction du temps.

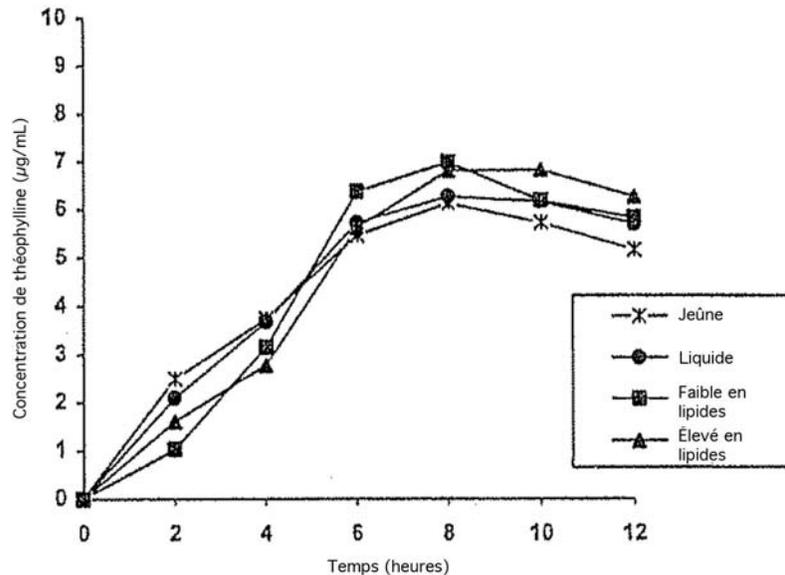


Figure 1. — Concentrations moyennes de théophylline au cours des quatre journées d'évaluation (d'après Tinkelman et coll.).

TOXICOLOGIE

Mis à part l'intervalle thérapeutique de la théophylline soit étroit, le fait que les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament varient d'un sujet à l'autre comme chez un même patient rend difficile l'estimation de la dose toxique. En règle générale, l'administration d'une dose de 600 mg chez l'adulte ne produit pas d'effet toxique. Le risque d'effet toxique est associé aux concentrations plasmatiques de théophylline. Lorsque celles-ci dépassent 20 µg/mL (110 µmol/L), des effets toxiques peuvent se manifester.

Le risque d'effets toxiques graves augmente considérablement passé 25 µg/mL (140 µmol/L). Des signes de toxicité consistant principalement en nausées, vomissements et anorexie ont été observés dans une étude chez des patients présentant des concentrations supérieures à 13 mg/L, manifestations qui étaient particulièrement courantes lorsque les taux étaient supérieurs à 20 mg/L.

Le fait qu'une tolérance à plusieurs des effets toxiques de la théophylline finisse par s'installer est une chose largement reconnue. La tolérance au surdosage oral de théophylline est propre à chacun et des doses de ≥ 50 mg/kg ont été signalées comme étant létales. Des convulsions ont été observées chez huit patients présentant des concentrations de théophylline de 25 à 70 mg/L et quatre d'entre eux en sont décédés. L'administration rectale de 9 mg/kg de théophylline sous

forme d'aminophylline (complexe de théophylline et d'éthylènediamine) a produit des effets secondaires médicamenteux chez des enfants.

Des effets indépendants de la concentration de théophylline ont été signalés. Nervosité, nausées et stimulation du SNC ont été observées au début du traitement dans une étude, mais ces effets se sont dissipés avec la poursuite du traitement.

La théophylline peut provoquer des modifications comportementales. Ainsi des modifications de l'attention, de la concentration et de la mémoire ont-elles été notées durant le traitement dans une étude menée chez six enfants. Une amélioration a été observée lorsque l'administration de la théophylline a été interrompue.

RÉFÉRENCES

1. Andersson KE, Persson CGA. Extrapulmonary effects of theophylline. *Eur J Respir Dis* 1980; 61(Suppl:17-28.
2. Antal EJ, Kramer PA, Mercik SA, Chapron EJ, Lawson IR. Theophylline pharmacokinetics in advanced age. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:637-45.
3. Arwood LL, Dasta JF, Friedman C. Placental transfer of theophylline: two case reports. *Pediatrics* 1979; 63:844-6.
4. Aubier M, De Troyer A, Sampson M, Macklem PT, Roussos C. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 1981; 305:249-52.
5. Boileau R, Brossard JJ. Comparison between two sustained-release oral xanthine formulations in adult asthmatic patients. *Curr Ther Res* 1986;39:319-27.
6. Dawson KP, Fergusson DM. Effects of oral theophylline and oral salbutamol in the treatment of asthma. *Arch Dis Child* 1982; 57:674-6.
7. Dederich RA, Szeffler SJ, Green ER, Intrasubject variation in sustained-release theophylline absorption. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67:465-71.
8. Fleetham JA, Ginsburg JC, Nakatus K, Wigle RD, Munt PW. Resin hemoperfusion as treatment for theophylline-induced seizures. *Chest* 1979;75:741-2.
9. Furukawa CT, Shapiro GG, DuHamel T, Weimer L, Pierson WE, Bierman CW. Learning and behaviour problems associated with theophylline therapy. *Lancet* 1984; 1:621.
10. Furukawa CT, Shapiro GG, Bierman CW, Kraemar MJ, Ward D.J, Pierson WE. A double-blind study comparing the effectiveness of cromolyn and sustained-release theophylline in childhood asthma. *Pediatrics* 1984;74:453-9.

11. Hirshman CA, Krieger W, Littlejohn G, Lee R, Julian R. Ketamine-aminophylline-induced decrease in seizure threshold. *Anesthesiology* 1982;56:464-7.
12. Hussein Z, Bialer M, Friedman M, Raz I. Pharmacokinetic analysis of sustained-release dosage forms of theophylline in humans: comparison of single and multiple dose studies. *Biopharm Drug Dis* 1987; 8:427-35.
13. Jenne JW, Wyze E, Rood BS, MacDonald FM. Pharmacokinetics of theophylline. Application to adjustment of the clinical dose of aminophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13:349-60.
14. Jenne JW, Chick TW, Miller BA, Strickland RD. Effect of congestive heart failure on the elimination of theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53:80.
15. Jonkman JHG, Upton RA. Pharmacokinetic drug interactions with theophylline. *Clin Pharmacol* 1984; 9:309-34.
16. Jusko WJ, Gardner MJ, Mangione A, Schentag JJ, Koup JR, Vance JW. Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates and ethanol. *J Pharm Sci* 1979; 68: 1358-66.
17. Mitenko PA, Ogilvie RI. Bioavailability and efficacy of a sustained-release theophylline tablet. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16:720-6.
18. Rachelefsky GS, Wo J, Adelson J, Mickey MR, Spector SL, Katz RM, Siegel SC, Rohr AS. Behavior abnormalities and poor school performance due to oral theophylline use. *Pediatrics* 1986; 78: 1133-8.

19. Renton KW, Gray JK, Hall RI. Decreased elimination of theophylline after influenza vaccination. *Can Med Assoc J* 1980; 123:288-90.
20. Renton KW, Gray JD, Hung OR. Depression of theophylline elimination by erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:422-6.
21. Spangler DL, Kalof DO, Bloom FL, Wittig HJ. Theophylline bioavailability following oral administration of six sustained-release preparations. *Ann Allergy* 1978; 40:6-11.
22. Tinkelman DG, Edelman L, Decouto J, Maloch LD, Spangler DL. The effect of diet on the metabolism of long acting theophylline. *Ann Allergy* 1985;54:280-3.
23. Truitt Jr ED, McKusick VA, Krantz Jr JC. Theophylline blood levels after oral, rectal and intravenous administration, and correlation with diuretic action. *J Pharmacol Exp Ther* 1950; 100:309-15.
24. Zwillich CW, Sutton Jr FD, Neff TA, Cohn WM, Matthay RA, Weinberger MM. Theophylline-induced seizures in adults. *Ann Intern Med* 1975; 82:784-7.