

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

THEOLAIR

(théophylline anhydre)

Theolair sous forme liquide à 80 mg/15 mL

Bronchodilatateur

Fabriqué par :  
Valeant Canada LP  
2150, boul. St-Elzéar, ouest  
Laval, Québec H7L 4A8  
Canada

Date de révision :  
13 février 2013

Mise à jour de l'adresse :  
Le 4 septembre 2014

**Numéro de contrôle : 162338**

## **NOM DU MÉDICAMENT**

THEOLAIR (théophylline anhydre)

Theolair sous forme liquide (80 mg/15 mL)

## **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Bronchodilatateur

## **DESCRIPTION**

15 mL de liquide sans alcool à saveur d'agrumes et de baies contiennent 80 mg de théophylline.

## **ACTION**

La théophylline est une xanthine structurellement liée à la théobromine et à la caféine. La théophylline relâche certains muscles lisses, notamment ceux des bronches, produit une dilatation des vaisseaux sanguins sauf des vaisseaux cérébraux, augmente le débit cardiaque et agit comme un diurétique léger. La théophylline stimule le système nerveux central, le muscle cardiaque et les muscles squelettiques, et augmente la sécrétion d'acide gastrique.

## **INDICATION ET UTILISATIONS CLINIQUES**

Theolair est indiqué pour le traitement symptomatique de la bronchoconstriction réversible associée à l'asthme, à l'emphysème pulmonaire obstructif chronique, à la bronchite chronique et aux troubles bronchospastiques connexes.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à d'autres dérivés de la théophylline faisant partie des xanthines, ulcère gastroduodéal, coronaropathie si le médecin estime que la stimulation myocardique pourrait être nuisible au patient.

## **MISES EN GARDE**

Étant donné que la théophylline a une marge de sécurité relativement étroite, il faut observer avec vigilance les patients pour déceler les signes de toxicité.

On doit administrer la théophylline avec prudence en présence d'hypertension grave ou d'autres maladies cardiovasculaires.

Theolair sous forme liquide n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Les enfants sont très sensibles à la théophylline et la marge de sécurité du médicament est étroite. Il faut vérifier qu'un médicament n'est pas administré par voie rectale aux enfants à qui l'on administre de la théophylline par voie orale.

## **PRÉCAUTIONS**

Il y a une variation marquée des concentrations sanguines entre différents patients à qui on administre la même dose de théophylline. Par conséquent, des effets indésirables graves peuvent se manifester chez certains patients. Cette variabilité des concentrations sanguines est probablement attribuable aux différences de vitesse du métabolisme. Il est donc conseillé d'adapter le schéma posologique en fonction du patient. On doit envisager la possibilité d'un surdosage chez tous les patients qui reçoivent des doses considérées comme conventionnelles. Un surdosage de théophylline peut causer un collapsus vasculaire périphérique et des cas fatals ont été signalés.

La teneur équivalente de théophylline anhydre est l'ingrédient actif qui détermine la concentration sanguine et la réaction clinique. Si le médecin change le produit à base de théophylline et que ce changement entraîne une modification de l'équivalence en théophylline anhydre, il doit adapter la dose administrée au patient afin d'éviter un surdosage ou l'administration d'une dose insuffisante.

La toxicité augmente à des concentrations sériques de théophylline supérieures à 15 µg/mL, et des concentrations d'environ 20 µg/mL sont habituellement assez toxiques chez la plupart des patients (adultes).

On doit administrer la théophylline avec prudence aux patients atteints d'une maladie pulmonaire ou cardiovasculaire grave et aux patients présentant des anomalies fonctionnelles hépatiques, car le métabolisme de la théophylline peut être altéré chez ces patients et entraîner des concentrations sanguines toxiques lorsqu'un schéma posologique fixe leur est prescrit.

On doit aussi l'administrer avec prudence aux patients âgés et aux patients atteints d'hypoxémie grave, d'insuffisance cardiaque décompensée, de cœur pulmonaire ou d'hyperthyroïdisme.

La théophylline peut aussi aggraver des arythmies préexistantes.

Il faut user de prudence lorsque la théophylline est administrée de façon concomitante avec des amines sympathomimétiques, car la fréquence et la gravité des effets indésirables peuvent être augmentées. L'administration concomitante de Theolair et d'autres dérivés de la théophylline n'est pas recommandée. Il ne faut pas administrer d'autres xanthines dans les 6 heures suivant l'administration de Theolair. La théophylline peut entraîner une augmentation des catécholamines urinaires et des acides gras libres plasmatiques.

Il a été montré que l'utilisation prolongée de xanthines à des doses élevées occasionne des effets néphrotoxiques. Il faut donc garder à l'esprit la possibilité d'une toxicité simultanée lorsqu'on administre de façon concomitante des xanthines et d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques.

## **GROSSESSE**

La théophylline traverse la barrière placentaire et passe aussi librement dans le lait maternel, où les concentrations sont semblables aux concentrations plasmatiques. L'utilisation sans risque durant la grossesse n'a pas été établie en ce qui concerne des effets indésirables possibles sur le développement du fœtus, mais l'existence de tels effets n'a pas non plus été établie. Par conséquent, l'administration de théophylline à la femme enceinte devra être évaluée en fonction du risque que représente l'asthme non maîtrisé.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline varient en fonction de l'utilisation concomitante des médicaments ci-dessous.

### *Terbinafine*

Une dose unique de terbinafine n'a pas modifié de façon importante les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline dans un essai croisé en trois phases, à dose unique, en ouvert et à répartition aléatoire, mené auprès d'hommes et de femmes en santé (n = 18) traités par voie orale par de la terbinafine à 250 mg, de la théophylline à 375 mg, et de la terbinafine à 250 mg plus de la théophylline à 375 mg.

Des doses multiples de terbinafine ont entraîné une augmentation de la l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie de la théophylline de 16 % et de 24 %, respectivement, et une diminution de la clairance orale de la théophylline de 14 % dans un essai croisé en deux phases, en ouvert et à répartition aléatoire, mené auprès d'hommes et de femmes en santé (n = 12) traités par voie orale par une dose unique de théophylline à 5 mg/kg administrée seule (dose moyenne de 345 mg, éventail des doses de 307 à 397 mg) et 2 heures après la dernière de quatre doses quotidiennes de terbinafine à 250 mg.

L'utilisation concomitante de la théophylline modifie l'effet de certains médicaments :

### *Terbinafine*

La théophylline a entraîné une augmentation de 25 % à la fois de la C<sub>max</sub> et de l'ASC et une diminution de 24 % de la clairance orale de la terbinafine dans un essai croisé en trois phases, à dose unique, en ouvert et à répartition aléatoire, mené auprès d'hommes et de femmes en santé (n = 18) traités par voie orale par de la terbinafine à 250 mg, de la théophylline à 375 mg, et de la terbinafine à 250 mg plus de la théophylline à 375 mg.

La théophylline potentialise l'effet diurétique des diurétiques et l'effet sur le cœur des glucosides digitaliques. La cimétidine, un vaccin antigrippal et le propranolol peuvent potentialiser l'effet de la théophylline en diminuant la clairance de celle-ci.

Le tabagisme peut atténuer l'effet de la théophylline en augmentant la clairance de celle-ci.

Il a été montré que la théophylline augmente le rapport de clairance lithium/créatinine, ce qui peut entraîner une diminution du lithium sérique à une concentration inefficace.

Les préparations à base d'érythromycine peuvent entraîner une augmentation de la théophylline sérique à une concentration toxique. Il faut surveiller étroitement la concentration sérique de théophylline chez tous les patients traités par des doses élevées du médicament qui prennent en même temps de l'érythromycine.

En augmentant l'excrétion urinaire des bases faibles comme les xanthines, les acidifiants inhibent l'effet de la théophylline.

En diminuant l'excrétion urinaire des bases faibles comme les xanthines, les alcalinisants potentialisent l'effet de la théophylline.

Les méthylxanthines ont un effet antagoniste des effets des anticoagulants coumariniques, car ils augmentent les concentrations sanguines de prothrombine et de fibrinogène et diminuent le temps de Quick.

L'administration concomitante de plusieurs xanthines peut causer une stimulation excessive du système nerveux central (SNC). Les xanthines peuvent avoir un effet antagoniste de l'effet antihyperuricémique de l'allopurinol.

Les xanthines ont un effet antagoniste de l'effet uricosurique du probénécide et de la sulfapyrazone, et de l'activité urisocurique des dérivés pyrazoliques.

L'administration concomitante des xanthines et des amines sympathomimétiques peut causer une stimulation excessive du SNC.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, la douleur épigastrique, les céphalées et les tremblements. Ces effets sont habituellement les premiers signes de toxicité mais, à des doses élevées, des arythmies ventriculaires ou des convulsions peuvent être les premiers signes à se manifester.

Les effets indésirables signalés des préparations à base de théophylline sont les suivants :

### **1. Gastro-intestinaux**

La théophylline cause souvent une irritation gastrique, des nausées, des vomissements et une douleur épigastrique, surtout si elle est administrée à jeun. En outre, le patient peut éprouver une gêne dans la partie supérieure de l'abdomen et présenter une anorexie, une diarrhée, le réveil d'un ulcère gastroduodéal et une hémorragie intestinale. Ces effets gastro-intestinaux peuvent être atténués par l'administration de Theolair sous forme liquide avec du lait ou au moment des repas. L'administration concomitante d'antiacides avec la théophylline ne modifie pas l'absorption du médicament.

## **2. Système nerveux central**

Stimulation du SNC, céphalées, excitation, agitation, étourdissements, irritabilité, insomnie, hyperexcitabilité réflexe, tremblements, contraction musculaire et convulsions cloniques et toniques.

## **3. Cardiovasculaires**

Palpitations, hypotension, collapsus circulatoire, tachycardie, bouffées vasomotrices, extrasystole et arythmies ventriculaires mettant la vie du patient en danger.

## **4. Respiratoires**

Tachypnée.

## **5. Rénaux**

Albuminurie, diurèse et hématurie.

## **6. Autres**

Urticaire, prurit généralisé, œdème de Quincke, dermatite de contact, hyperglycémie et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

### **Symptomatologie**

1. Les premiers symptômes comprennent l'insomnie, l'agitation, une légère excitation ou irritabilité qui alterne avec une somnolence, l'acouphène, la vision d'éclairs lumineux, un pouls rapide et des extrasystoles.
2. L'anorexie, les nausées et les vomissements se manifestent habituellement rapidement.

3. De la fièvre, une augmentation des vomissements, une diurèse, une déshydratation et une soif excessive se manifestent à mesure que la toxicité augmente.
4. Des vomissements sanglants et sirupeux semblables à du « marc de café », des tremblements, un delirium, des spasmes d'extension toniques interrompus par des convulsions cloniques, une apathie, la stupeur et le coma surviennent finalement.
5. Un surdosage de théophylline peut entraîner un collapsus cardiovasculaire et respiratoire qui aboutit à un choc, à la cyanose et à la mort.

## **Traitement**

### **A. Si le surdosage par voie orale est diagnostiqué et que le patient n'a pas de convulsions :**

1. provoquer le vomissement;
2. administrer un purgatif (cette mesure est particulièrement importante lorsqu'une préparation à libération prolongée a été prise);
3. administrer du charbon activé.

### **B. Si le patient a des convulsions :**

1. dégager les voies aériennes;
2. administrer de l'oxygène;
3. traiter les convulsions en administrant du diazépam par voie intraveineuse, de 0,1 à 0,3 mg/kg jusqu'à un maximum de 10 mg;
4. surveiller les signes vitaux, maintenir la tension artérielle et assurer une hydratation appropriée.

### **C. En cas de coma à la suite des convulsions :**

1. Maintenir le dégagement des voies aériennes et l'oxygénation.
2. Si les convulsions résultent de l'administration du médicament par voie 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.



## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les besoins individuels peuvent varier considérablement. Par conséquent, le médecin doit être prêt à ajuster la dose en fonction du patient.

En raison de la grande variabilité entre les patients, il est extrêmement important de surveiller la concentration plasmatique de théophylline, surtout au début du traitement. La concentration sérique optimale de théophylline se situe entre 8 et 20 µg/mL, selon la gravité de l'état du patient. Une concentration supérieure à 15 µg/mL augmente l'incidence d'effets indésirables. Dans les cas où la surveillance de la concentration sérique de théophylline est impossible, on doit étroitement surveiller le patient pour déceler les signes de toxicité (voir PRÉCAUTIONS).

**Adultes :** Dose initiale de 4 ou 5 cuillerées à table (60 à 75 mL ou 320 à 400 mg de théophylline). Les doses subséquentes doivent être ajustées et administrées toutes les 6 heures ou au besoin en fonction de la réaction clinique et (ou) de la concentration sérique de théophylline qui doit se situer entre 10 et 20 µg/mL. Habituellement, la dose ne doit pas être supérieure à environ 1 000 mg de théophylline par 24 heures.

**Enfants âgés de plus de 5 ans :** Dose initiale de 4 ou 5 mg/kg; les doses subséquentes doivent être ajustées et administrées toutes les 6 heures ou au besoin en fonction de la réaction clinique et de la concentration sérique de théophylline qui doit se situer entre 10 et 20 µg/mL. Généralement, la dose totale de théophylline administrée en 24 heures ne doit pas être supérieure à 15 mg/kg.

### **Traitement d'entretien**

**Adultes :** On peut administrer initialement de 30 à 45 mL (160 à 240 mg de théophylline), puis de 30 à 45 mL toutes les 6 à 8 heures. La dose quotidienne totale doit être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la concentration sérique de théophylline qui doit se situer entre 8 et 20 µg/mL. La dose quotidienne totale est habituellement de 480 à 960 mg de théophylline (90 à 180 mL) par 24 heures.

**Enfants âgés de plus de 5 ans :** La dose initiale est habituellement de 3 mg/kg et les doses subséquentes sont de 3 à 4 mg/kg administrées toutes les 6 à 8 heures. La dose quotidienne totale doit être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la concentration sérique de théophylline qui doit se situer entre 8 et 20 µg/mL. La dose habituelle de théophylline est de 9 à 12 mg/kg par 24 heures.

Il est recommandé de prendre Theolair sous forme liquide avant les repas ou avec du lait.

## **FORME POSOLOGIQUE ET PRÉSENTATION**

Theolair est présenté sous la forme d'un liquide sans alcool, à saveur d'agrumes et de baies (sucrose à 50 % p/v) qui contient 80 mg de théophylline par 15 mL (une cuillerée à table), en flacon de 500 mL.

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