

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrUNIPHYL®**

Théophylline à libération prolongée

Comprimés à 400 mg et à 600 mg pour la voie orale

Norme du fabricant

Bronchodilatateur

Elvium Life Sciences  
575 Granite Court,  
Pickering, Ontario  
L1W 3W8

Date d'approbation initiale:  
19 février 1987

Date de révision:  
30 septembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation: 241455

UNIPHYL® est une marque de commerce de Elvium Life Sciences

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

### TABLE DES MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
3.1 Considérations posologiques .....	4
3.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	5
3.3 Dose oubliée.....	6
<b>4 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>8</b>
<b>6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
6.1 Populations particulières.....	11
6.1.1 Femmes enceintes .....	11
6.1.2 Allaitement.....	11
6.1.3 Enfants .....	11
6.1.4 Personnes âgées .....	11
<b>7 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>11</b>
7.1 Aperçu des effets indésirables .....	11
<b>8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>12</b>
8.1 Interactions médicament-médicament .....	12
8.2 Interactions médicament-aliment.....	15
8.3 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	15
<b>9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>15</b>
9.1 Mode d'action .....	15
9.2 Pharmacodynamique.....	16
9.3 Pharmacocinétique.....	16
<b>10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</b> .....	<b>20</b>
<b>11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>21</b>
<b>12 ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>21</b>
12.1 Conception des essais comparatifs de biodisponibilité et aspects démographiques des études .....	21

12.2	Résultats des études .....	22
<b>13</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>26</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>27</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

UNIPHYL (comprimés de théophylline à libération prolongée) est indiqué pour :

le traitement symptomatique de la bronchoconstriction réversible associée à l'asthme, à l'emphysème, à la bronchite chronique et aux troubles bronchospasmodiques associés chez les patients de 12 ans ou plus.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 12 ans) :** UNIPHYL n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

#### 1.2 Personnes âgées

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

UNIPHYL est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

UNIPHYL ne doit pas être administré :

- chez les patients atteints d'hypersensibilité à la théophylline, aux dérivés des xanthines ou aux excipients utilisés dans ces médicaments, ou à un composant du contenant;
- chez les patients atteints de coronaropathie (lorsque la stimulation cardiaque pourrait s'avérer nuisible);
- chez les patients atteints d'ulcères gastroduodénaux;
- en concomitance avec de l'éphédrine chez les enfants.

### 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 3.1 Considérations posologiques

La surveillance des concentrations plasmatiques de théophylline peut être nécessaire lorsque :

- des doses plus élevées sont prescrites;
- les patients présentent des comorbidités dues à une diminution de la clairance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Maladies ou cas spéciaux);
- la théophylline est administrée en association avec un médicament qui réduit la clairance de la théophylline (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Chez les patients âgés, la théophylline est plus susceptible de causer des effets toxiques graves que chez les patients plus jeunes. Il faut réduire la dose avec soin et surveiller les concentrations sériques de théophylline chez les patients âgés, en raison des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques associées au vieillissement, y compris la réduction potentielle de la clairance de la théophylline.

UNIPHYL n'est pas recommandé chez les patients de moins de 12 ans.

### 3.2 Posologie recommandée et modification posologique

On devra adapter l'administration et la posologie de la théophylline en fonction de la réponse clinique du patient et/ou des concentrations sériques de théophylline. La dose quotidienne de théophylline requise pour obtenir des concentrations thérapeutiques sûres varie considérablement d'un patient à l'autre. Idéalement, les concentrations sériques ou plasmatiques devraient être déterminées pour chaque patient, ce qui permettrait d'adapter les doses et les schémas posologiques en vue de maintenir des concentrations thérapeutiques, d'assurer une réponse clinique optimale et d'éviter la toxicité. Les concentrations sériques thérapeutiques se situent généralement entre 5 et 15 mcg/mL (entre 27,5 et 82,5 µmol/L). La théophylline ne se distribue pas efficacement dans les tissus adipeux. Le calcul de la dose (en mg/kg) devrait donc être basé sur la masse maigre de l'organisme (poids corporel idéal). Des concentrations sériques de 5 mcg/mL (27,5 µmol/L) constituent le plus faible taux d'efficacité clinique, alors que des concentrations sériques de 20 mcg/mL (110 µmol/L) constituent une excellente référence en termes de toxicité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose d'attaque chez l'adulte : La dose d'attaque recommandée est de 400 à 600 mg une fois par jour chez les patients qui ne sont pas présentement traités par la théophylline orale.

Chez les patients présentement traités par la théophylline orale, UNIPHYL devrait être instauré à la même dose quotidienne de théophylline (mg pour mg) que celle fournie par la préparation précédente. Par exemple, un patient recevant 400 mg deux fois par jour (800 mg par jour) prendrait deux comprimés UNIPHYL de 400 mg une fois par jour. Un intervalle minimum de 12 heures devrait s'écouler entre la dernière dose de la préparation de théophylline orale précédente et la première dose d'UNIPHYL.

On recommande de prendre UNIPHYL une fois par jour en soirée. Des études ont montré que la réponse clinique obtenue avec la prise en soirée était supérieure à celle obtenue avec une prise le matin, bien qu'il n'existe aucune différence significative dans la biodisponibilité et la pharmacocinétique des comprimés UNIPHYL, qu'ils soient administrés le matin ou le soir. Des études subséquentes indiquent que les avantages cliniques de la prise en soirée résultent vraisemblablement des concentrations maximales atteintes en début de matinée, moment où la bronchoconstriction et les symptômes sont au plus haut pour de nombreux asthmatiques.

On recommande de prendre UNIPHYL avec des aliments, ou moins de 1 à 2 heures après un repas, certaines études ayant montré que l'absorption pourrait être partielle à la suite d'un jeûne prolongé. Globalement, on recommande donc que la plupart des patients prennent UNIPHYL une fois par jour avec le repas du soir ou peu de temps après.

**Ajustement de la dose :** On devra ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient et/ou des concentrations sériques de théophylline, en augmentant la dose d'un demi-comprimé par jour 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. Ne pas tenter de maintenir une dose qui n'est pas bien tolérée.

Il est impossible d'assurer l'interchangeabilité des différentes préparations à base de théophylline à libération prolongée. Lorsqu'une dose efficace a été déterminée, les patients ne doivent pas passer d'UNIPHYL à une autre préparation de xanthine à libération prolongée sans un réajustement de la dose et une surveillance clinique étroite.

Il faut avaler les comprimés UNIPHYL entiers. Ne pas briser, ni mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés, car cela peut entraîner une libération rapide de théophylline avec le potentiel de

toxicité. Les comprimés peuvent être fractionnés en deux.

### 3.3 Dose oubliée

La surveillance des concentrations sériques de théophylline est importante, surtout en début de traitement et au cours de l'ajustement posologique. Pour que les concentrations sériques soient des plus utiles, il est important que le patient n'ait pas manqué ou ajouté de doses au cours des 3 jours précédents et que l'intervalle posologique soit resté relativement constant. À l'état d'équilibre, les comprimés UNIPHYL entraînent des concentrations sériques maximales de théophylline de 8 à 12 heures après la prise du médicament, et les concentrations minimales sont presque toujours atteintes au moment de la prise. En prise une fois par jour, la fluctuation moyenne entre les concentrations maximales et minimales de théophylline est de 130 % (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE pour de plus amples renseignements sur le temps écoulé avant l'atteinte des concentrations maximales de théophylline et sur la relation entre la concentration atteinte 12 heures après la prise du médicament et la concentration maximale réelle).

La concentration sérique de théophylline optimale généralement acceptée se situe entre 5 et 15 mcg/mL (entre 27,5 et 82,5 µmol/L), bien que certains patients obtiennent un très bon effet bronchodilatateur à des concentrations sériques inférieures à 10 mcg/mL (55 µmol/L). 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; on doit éviter d'administrer une dose supérieure à 13 mg/kg/jour (ou 900 mg/jour, selon la dose qui sera la moins élevée des deux).

## 4 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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 ni effets secondaires moins graves comme des nausées ou de l'agitation.

### **Symptômes de toxicité aiguë de la théophylline**

La théophylline a un faible indice thérapeutique. La toxicité de la théophylline est plus susceptible de survenir à des concentrations sériques supérieures à 20 mcg/mL (110 µmol/L) et s'aggrave progressivement à mesure que les concentrations sériques augmentent.

<i>Symptômes alimentaires :</i>	Nausées, vomissements, douleur abdominale et hématomèse
<i>Symptômes cardiovasculaires :</i>	Tachycardie sinusale, arythmies ventriculaires et hypotension
<i>Symptômes métaboliques :</i>	Hyperglycémie, hypokaliémie, déséquilibre acido-basique et rhabdomyolyse
<i>Symptômes neurologiques :</i>	Agitation, convulsions, crises et coma lors de cas graves

Traiter les symptômes dès qu'ils surviennent. Ceux-ci peuvent inclure une hypokaliémie, des arythmies supraventriculaires et ventriculaires, des convulsions et des crises convulsives. Les comprimés à libération prolongée peuvent libérer le médicament pendant des heures, notamment en cas de formation d'agrégats de comprimés ou de bézoards dans l'estomac. Les premiers symptômes sont l'insomnie, l'agitation, une légère excitation ou irritabilité et un pouls rapide. Ces symptômes peuvent mener à un délire léger. Des troubles sensoriels tels l'acouphène ou des éclairs lumineux sont fréquents. L'anorexie, les nausées et les vomissements sont aussi des signes précoces fréquents d'un surdosage de théophylline.

On peut observer de la fièvre, une diurèse, une déshydratation et une soif excessive, des déséquilibres acido-basiques, une rhabdomyolyse, une tachycardie sinusale et des arythmies ventriculaires. Une intoxication grave provoque des vomissements sanglants et sirupeux semblables à du « marc de café », des tremblements, des spasmes d'extension toniques interrompus par des convulsions cloniques, des extrasystoles, une respiration rapide, la 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 de la toxicité aiguë de la théophylline**

#### **A. Surveillance des concentrations sériques de théophylline**

Il est important de noter que les concentrations maximales de théophylline suivant l'ingestion d'UNIPHYL (comprimés de théophylline à libération prolongée) peuvent ne pas survenir avant huit à douze heures après la prise. De plus, une deuxième élévation des concentrations sanguines de théophylline, subséquente à l'augmentation initiale, peut se produire chez les patients ayant pris une surdose de théophylline à libération prolongée (un rapport sur un autoempoisonnement mortel attribue ce fait à l'accumulation de comprimés dans le tube digestif). Il est recommandé de faire suivre le traitement initial, une fois l'état du patient stabilisé, d'une surveillance étroite et prolongée du patient et d'épreuves de laboratoire de suivi, ainsi que d'électrocardiogrammes.

#### **B. Si une surdose orale potentielle est signalée et qu'aucune crise convulsive n'est survenue :**

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. L'administration d'un purgatif en plus du charbon activé par voie orale peut être envisagée. 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 aériennes.
  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. Continuer à donner tous les soins de soutien et à surveiller le patient.
- D. Coma à la suite des crises convulsives :
1. Maintenir le dégagement des voies aériennes et l'oxygénation.
  2. Suivre les recommandations visant à empêcher l'absorption du médicament (voir le paragraphe B ci-dessus, étapes 1 à 3). Il est à noter que l'absence de protection des voies aériennes est une contre-indication à l'administration de charbon activé en raison du risque d'aspiration.
  3. Continuer à donner tous les soins de soutien et à surveiller le patient.

Chez l'homme, on estime que la dose létale orale se situe entre 50 et 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 µmol/L). Des concentrations dépassant 20 mg/L (110 µmol/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.

## 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement**

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé/400 mg, 600 mg	Alcool cétostéarylique, hydroxyéthylcellulose, stéarate de magnésium, povidone, talc

Les comprimés UNIPHYL de 400 mg sont ronds, plats, blancs et sécables. Ils portent l'inscription U/400 sur un côté et « PF » sur l'autre.

Les comprimés UNIPHYL de 600 mg sont des comprimés concaves, blancs et sécables en forme de capsules. Ils portent l'inscription U/600 sur un côté et « PF » sur l'autre.



Produit offert en flacons de plastique opaque de 50 comprimés. Distribuer dans des contenants ambrés ou opaques.

## **6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

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

Puisque l'indice thérapeutique de la théophylline est étroit, la marge d'innocuité au-delà des doses thérapeutiques est faible.

Advenant l'apparition de tout signe d'intolérance à la théophylline, il faut réévaluer le traitement.

La clairance de la théophylline peut être affectée par diverses maladies, l'âge du patient, l'emploi concomitant d'autres médicaments et le mode de vie.

On n'a pas établi de schéma posologique en pédiatrie. Les comprimés UNIPHYL ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 12 ans.

Les concentrations sériques observées après l'administration d'une même dose de théophylline à différents patients varient beaucoup d'un sujet à l'autre. Pour certains patients, des doses considérées comme conventionnelles peuvent entraîner des concentrations sériques élevées. On doit toujours tenir compte de la possibilité d'une surdose de théophylline.

Cette variabilité dans les concentrations sériques est surtout imputable aux différences de vitesse du métabolisme des patients. On conseille donc de personnaliser le schéma posologique. Idéalement, les concentrations sériques de théophylline devraient être déterminées pour chaque patient, ce qui permettrait d'adapter les doses et les schémas posologiques en vue de maintenir des concentrations thérapeutiques, d'assurer une réponse clinique optimale et d'éviter la toxicité. La fréquence des effets indésirables augmente à des concentrations sériques de théophylline supérieures à 15 mcg/mL (82,5 µmol/L) et des concentrations supérieures à 20 mcg/mL (110 µmol/L) sont habituellement très toxiques pour la plupart des adultes.

Bien qu'UNIPHYL ait des propriétés pharmacocinétiques semblables à d'autres préparations de théophylline à libération prolongée, il est impossible d'assurer l'interchangeabilité des différentes préparations. Une étroite surveillance clinique s'impose lorsqu'on passe d'une préparation à une autre. La teneur équivalente de théophylline anhydre est l'ingrédient actif qui détermine la concentration sanguine et la réponse clinique. Si l'on change de préparation de théophylline et que ce changement entraîne une modification de l'équivalence en théophylline anhydre, on doit ajuster la posologie en conséquence.

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, 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.

### **Maladies ou cas spéciaux**

En raison d'une diminution possible de la clairance de la théophylline, qui pourrait entraîner une augmentation des concentrations sériques et d'importants effets indésirables chez les patients, une réduction de la dose et une surveillance des concentrations sériques de théophylline pourraient être nécessaires chez les patients âgés et dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique ou rénale;
- 55 ans et plus, surtout les hommes et en cas de maladie pulmonaire chronique;
- cardiopathie;
- grippe ou autre maladie virale ou après l'immunisation antigrippale;
- régime alimentaire riche en glucides et pauvre en protéines;
- hypothyroïdie (et au moment de commencer un traitement aigu contre l'hypothyroïdie);
- forte fièvre prolongée.

### **Appareil cardiovasculaire**

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 approfondie.

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.

### **Système endocrinien/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 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.

Chez les patients qui métabolisent la théophylline rapidement, l'écart entre les concentrations maximales et les concentrations minimales de théophylline pourrait être supérieur à celui escompté, ou entraîner des effets secondaires lorsque les concentrations maximales sont atteintes ou encore la réapparition des symptômes vers la fin de l'intervalle de 24 heures lorsque les concentrations sont à leur plus bas niveau. Chez ces patients, il pourrait être indiqué de diviser la dose quotidienne totale de théophylline en deux doses égales.

### **Appareil gastro-intestinal**

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.

### **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.

### **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.

## 6.1 Populations particulières

### 6.1.1 Femmes enceintes

La théophylline traverse la barrière placentaire et l'on observe dans le placenta 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. UNIPHYL 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 anticipés l'emportent sur les risques pour l'enfant.

### 6.1.2 Allaitement

La théophylline passe librement dans le lait maternel où l'on observe des concentrations semblables aux concentrations plasmatiques. La théophylline ne doit être administrée à une femme qui allaite que si les bienfaits anticipés l'emportent sur les risques pour l'enfant.

### 6.1.3 Enfants

**Enfants (< 12 ans) :** UNIPHYL n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

### 6.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Maladies ou cas spéciaux*).

## 7 EFFETS INDÉSIRABLES

### 7.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

<i>Gastro-intestinaux :</i>	Douleur abdominale, anorexie, diarrhée, douleur épigastrique, reflux gastro-œsophagien, hématurie, hémorragie intestinale, nausées, réactivation d'un ulcère gastroduodéal et vomissements.
<i>Système nerveux central :</i>	Convulsions, étourdissements, céphalées, irritabilité, hyperexcitabilité réflexe, agitation, contractions musculaires et tremblements.
<i>Cardiovasculaires :</i>	Tachycardie auriculaire, collapsus circulatoire, extrasystoles, bouffées de chaleur, hypotension, palpitations, tachycardie sinusale et arythmies ventriculaires.

<i>Peau et tissus sous-cutanés :</i>	Prurit et éruptions cutanées.
<i>Immunitaires :</i>	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et hypersensibilité.
<i>Métabolisme et nutrition :</i>	Hyperuricémie et hyperglycémie.
<i>Psychiatriques :</i>	Agitation, anxiété, insomnie et troubles du sommeil.
<i>Rénaux :</i>	Albuminurie, diurèse, hématurie et rétention urinaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Maladies ou cas spéciaux).
<i>Autres :</i>	Tachypnée et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

## 8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 8.1 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/Nom usuel	Effet	Commentaire clinique
Acyclovir, allopurinol, carbimazole, cimétidine, diltiazem, disulfiram, fluconazole, interféron, isoniazide, antibiotiques de la classe des quinolones (p. ex., ciprofloxacine), antibiotiques macrolides (p. ex., érythromycine, clarithromycine, troléandomycine), méthotrexate, mexilétine, nizatidine, contraceptifs oraux, propafénone, propranolol, pentoxiphylline, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex., fluvoxamine), terbinafine*, thiabendazole, vérapamil	↑ t <sub>1/2</sub> , ↓ clairance	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de théophylline pour éviter les effets indésirables.  La surveillance des concentrations sériques de théophylline pourrait être nécessaire.  L'emploi concomitant de la théophylline et de la fluvoxamine devrait être évité.

Alcalinisants	↑ t <sub>1/2</sub> , ↓ clairance	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de théophylline pour éviter les effets indésirables.  La surveillance des concentrations sériques de théophylline pourrait être nécessaire.
Traitements associés à l'hypothyroïdisme	↑ t <sub>1/2</sub> , ↓ clairance	Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de théophylline pour éviter les effets indésirables.  La surveillance des concentrations sériques de théophylline pourrait être nécessaire.
Traitements associés à l'hyperthyroïdisme	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ clairance	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de théophylline pour garantir l'effet thérapeutique.  La surveillance des concentrations sériques de théophylline pourrait être nécessaire.
Vaccin antigrippal	↑ t <sub>1/2</sub> , diminution ou aucun changement de la clairance	
Aminoglutéthimide, barbituriques, carbamazépine, <i>Hypericum perforatum</i> (millepertuis), isoprotérénol, phénytoïne, rifampicine, ritonavir, sulfapyrazone	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ clairance	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de théophylline pour garantir l'effet thérapeutique.  La surveillance des concentrations sériques de théophylline pourrait être nécessaire.
Tabac, alcool	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ clairance	
Acidifiants	↓ t <sub>1/2</sub> , ↑ clairance	

\* Renseignements supplémentaires fournis dans les paragraphes ci-dessous.

### **Effet de la terbinafine sur la pharmacocinétique de la théophylline**

La terbinafine à dose unique n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la théophylline dans le cadre d'une étude ouverte, randomisée, à dose unique et avec permutation en trois phases chez des sujets adultes de sexe masculin et féminin (n = 18) en bonne santé traités par voie orale avec la terbinafine à 250 mg, la théophylline à 375 mg, et la terbinafine à 250 mg en association avec la théophylline à 375 mg.

La terbinafine à doses multiples a fait augmenter l'ASC et la demi-vie de la théophylline de 16 et de 24 %, respectivement, et a fait baisser la clairance orale de la théophylline de 14 % dans le cadre d'une étude ouverte, randomisée et avec permutation en deux phases chez des sujets adultes de sexe masculin et féminin (n = 12) en bonne santé traités par voie orale avec une dose unique de théophylline à 5 mg/kg seule (moyenne : 345 mg; [307-397 mg]) et 2 heures après la dernière de 4 doses quotidiennes de terbinafine à 250 mg.

**Effet de la théophylline sur la pharmacocinétique de la terbinafine**

La théophylline a fait augmenter la  $C_{max}$  et l'ASC de la terbinafine de 25 % chacune, et a fait baisser la clairance orale de la terbinafine de 24 % dans le cadre d'une étude ouverte, randomisée, à dose unique et avec permutation en trois phases chez des sujets adultes de sexe masculin et féminin (n = 18) en bonne santé traités par voie orale avec la terbinafine à 250 mg, la théophylline à 375 mg, et la terbinafine à 250 mg en association avec la théophylline à 375 mg.

**Tableau 3 – L'emploi concomitant de la théophylline modifie l'action de certains médicaments**

<b>Médicament</b>	<b>Influence de la théophylline</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Agonistes des récepteurs de l'adénosine	Inhibe l'effet des agonistes des récepteurs de l'adénosine	Prudence lors de l'administration concomitante
Benzodiazépines	Contre les effets sédatifs	Prudence lors de l'administration concomitante
Glucosides digitaliques	↑ effet cardiaque	Prudence lors de l'administration concomitante
Halothane	Survenue d'arythmies	Prudence lors de l'administration concomitante
Thiazides	↑ diurèse	Prudence lors de l'administration concomitante
Médicaments néphrotoxiques	↑ néphrotoxicité	Prudence lors de l'administration concomitante
Lithium	↑ rapport de clairance lithium/créatinine; donc diminution des concentrations sériques de lithium	Prudence lors de l'administration concomitante
Lomustine	Entraîne une thrombocytopénie	Prudence lors de l'administration concomitante
Amines sympathomimétiques	↑ toxicité, ↑ stimulation du SNC	Prudence lors de l'administration concomitante
Anticoagulants coumariniques	↓ activité anticoagulante ↑ concentrations sanguines de prothrombine et de fibrinogène ↓ temps de prothrombine	Prudence lors de l'administration concomitante
Allopurinol	↓ action antihyperuricémique	Prudence lors de l'administration concomitante
Probénécide et dérivés pyrazoliques	↓ action uricosurique	Prudence lors de l'administration concomitante

Chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), l'administration concomitante de théophylline et de roflumilast doit être évitée.

La prudence est de mise lors de son utilisation concomitante avec les agonistes  $\beta$ -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  $\beta_2$ -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.

## **8.2 Interactions médicament-aliment**

Lorsqu'on administre des préparations de théophylline à libération immédiate avec des aliments, le taux d'absorption diminue, mais l'absorption reste entière. Plusieurs préparations à libération prolongée peuvent être influencées de diverses façons lorsqu'elles sont administrées avec des aliments, en raison de différences dans leur mode de libération.

Des études ont montré que l'absorption des comprimés UNIPHYL est plus complète s'ils sont pris avec des aliments, que si le patient est à jeun (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets des aliments).

## **8.3 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Lorsque les concentrations plasmatiques 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.

À la chromatographie liquide à haute pression, les concentrations plasmatiques de théophylline peuvent être faussement élevées avec la caféine, certaines céphalosporines et les sulfamides.

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

# **9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

## **9.1 Mode d'action**

La théophylline relâche le muscle lisse bronchique (surtout en présence de constriction musculaire); produit une vasodilatation, sauf dans les vaisseaux cérébraux; stimule le système nerveux central, y compris le centre respiratoire; stimule le muscle cardiaque; entraîne la diurèse et augmente la sécrétion d'acide gastrique. En plus de son effet de bronchodilatation, la théophylline peut également accroître la clairance mucociliaire, inhiber la libération du médiateur anaphylactique, supprimer l'inflammation provoquée par le médiateur et améliorer la contractilité du diaphragme.

Les comprimés UNIPHYL sont une préparation de théophylline à libération prolongée. Son mode de libération consiste en une matrice homogène d'alcool aliphatique, de cellulose et de

médicament actif. La proportion de ces composants de la préparation a été choisie pour permettre une libération graduelle et mesurée de théophylline par diffusion à travers la matrice du comprimé et par dissolution. Le taux de libération du médicament actif dépend des coefficients de partage du médicament entre les composants de la matrice du comprimé et la phase aqueuse du tube digestif. La libération prolongée de la théophylline des comprimés UNIPHYL a été démontrée par des études de dissolution et de pharmacocinétique.

Le mode d'action de la théophylline n'est pas complètement compris, et certaines données indiquent que l'inhibition de la phosphodiesterase, l'inhibition de la prostaglandine, les effets sur le flux calcique et la distribution du calcium intracellulaire ainsi que l'antagonisme de l'adénosine endogène peuvent tous contribuer à ses effets pharmacologiques.

La théophylline est généralement bien absorbée par le tube digestif, quoiqu'il existe certaines différences de comportement pharmacocinétique entre diverses préparations à libération prolongée. La théophylline se distribue dans tous les compartiments de l'organisme et se lie aux protéines dans une proportion d'environ 60 %. L'élimination s'effectue principalement par une biotransformation hépatique, et environ 50 % du médicament est excrété sous forme d'acide 1,3-diméthyluréique. La théophylline non modifiée, la 3-méthylxanthine et l'acide 1-méthyluréique comptent chacun pour 10 %, et la 1-méthylxanthine est excrétée en quantités plus faibles.

Les concentrations sériques thérapeutiques optimales de théophylline généralement acceptées sont de 5 à 15 mcg/mL (de 27,5 à 82,5 µmol/L). Des concentrations supérieures à 20 mcg/mL (110 µmol/L) entraînent habituellement des effets indésirables importants. Un certain nombre de variables, notamment l'âge, le poids corporel, le régime alimentaire, les médicaments administrés en concomitance, l'état pathologique et le tabagisme, influencent la pharmacocinétique de la théophylline (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Par conséquent, la posologie d'entretien thérapeutique optimale pour chaque patient doit être déterminée par un ajustement posologique personnalisé.

À l'état d'équilibre, les comprimés UNIPHYL administrés une fois par jour entraînent des concentrations maximales de théophylline de 8 à 12 heures après la prise du médicament, et les concentrations minimales sont presque toujours atteintes au moment de la prise. En prise une fois par jour, la fluctuation moyenne entre les concentrations maximales et minimales de théophylline est de 130 %.

$$Fluctuation = \left( \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{min}} \right) \times 100$$

## 9.2 Pharmacodynamique

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. Le principal emploi thérapeutique de la théophylline est le traitement de l'obstruction réversible des voies aériennes.

## 9.3 Pharmacocinétique

**Absorption :** La théophylline est habituellement absorbée promptement après une



administration orale. Le médicament se lie aux protéines dans une proportion d'environ 60 % dans un éventail de concentrations plasmatiques thérapeutiques de 5 à 15 mcg/mL (de 27,5 à 82,5 µmol/L); il n'est pas sujet à des déplacements prononcés. 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.

### Effets des aliments

#### Étude à doses multiples

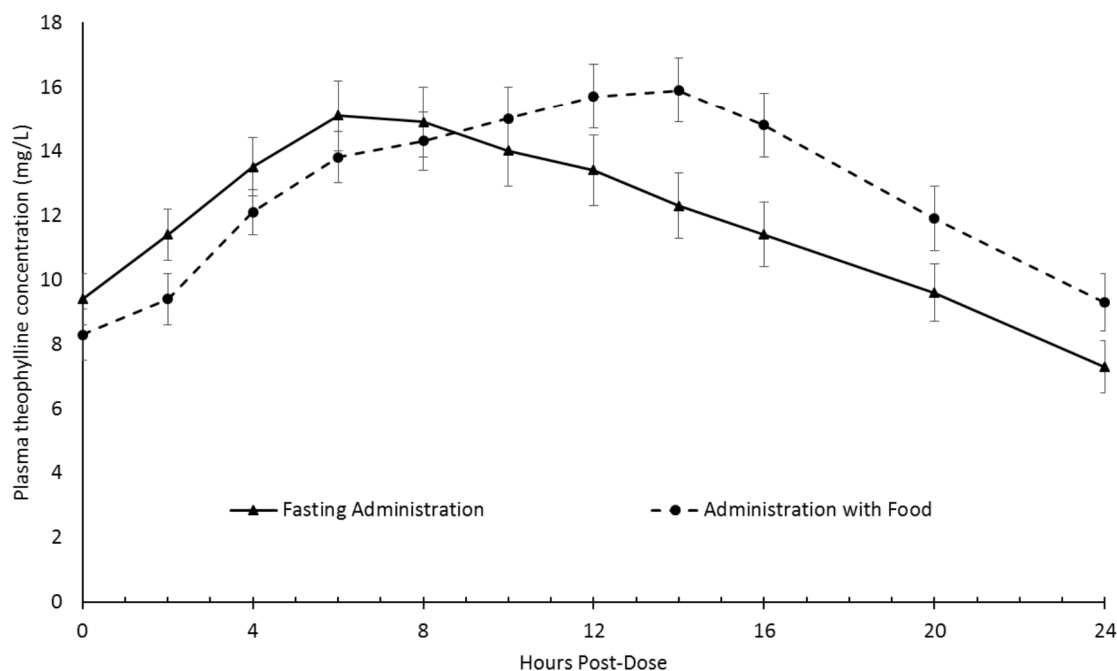
Une étude avec permutation en quatre phases, menée chez 20 asthmatiques adultes, a permis d'évaluer l'effet d'un repas riche en graisses et en calories sur la biodisponibilité et la pharmacocinétique d'UNIPHYL. Après une administration continue d'au moins 5 jours (à 18 h), tous les patients ont reçu une dose d'UNIPHYL dans des conditions précises de jeûne, et les concentrations sériques de théophylline ont été mesurées aux 2 heures pendant 24 heures. La dose suivante d'UNIPHYL a été donnée au patient immédiatement après l'ingestion d'un repas standard riche en calories (2040) et en graisses (115 g), et les concentrations sériques de théophylline ont été de nouveau mesurées pendant 24 heures. Une semaine plus tard, on a répété l'étude, mais en séquence opposée (c'est-à-dire que la dose administrée avec les aliments précédait la dose administrée à jeun). La dose moyenne  $\pm$  ET d'UNIPHYL était de  $890 \pm 229,2$  mg/jour.

Les données pharmacocinétiques sont présentées dans le [tableau 5](#) et la [figure 1](#). Les résultats montrent qu'UNIPHYL est absorbé plus complètement lorsqu'il est pris avec des aliments. Par conséquent, il est recommandé de prendre UNIPHYL moins de 1 à 2 heures après un repas.

**Tableau 5 – Résumé de l'étude à doses multiples**

Paramètres (moyenne $\pm$ ET)	À jeun	Avec aliments	Valeur <i>p</i>
	UNIPHYL (dose) n = 20	UNIPHYL (dose) n = 20	
ASC <sub>0-t</sub> (mg*h/L)	284,0 $\pm$ 93,2	312,9 $\pm$ 85,5	< 0,01
C <sub>max</sub> (mg/L)	16,5 $\pm$ 4,5	17,3 $\pm$ 4,5	n.s.
T <sub>max</sub> (h)	8,5 $\pm$ 4,6	11,4 $\pm$ 3,6	< 0,01
C <sub>min</sub> (mg/L)	7,0 $\pm$ 3,0	8,0 $\pm$ 3,1	< 0,01

**Figure 1 – Profils des concentrations sériques moyennes (ETM) de théophylline à l'état d'équilibre chez 20 patients asthmatiques après l'administration d'UNIPHYL à jeun et avec des aliments**



### **Étude à dose unique**

Une étude randomisée avec permutation en trois phases a été menée chez 12 sujets recevant des doses uniques de :

- i) trois comprimés réguliers de 200 mg d'aminophylline (dose totale de 480 mg de théophylline) à l'état de jeûne;
- ii) deux comprimés de 400 mg d'UNIPHYL à l'état de jeûne;
- iii) deux comprimés de 400 mg d'UNIPHYL immédiatement après l'ingestion d'un déjeuner riche en graisses.

Toutes les doses ont été administrées le matin et les concentrations sériques de théophylline ont été mesurées à plusieurs reprises au cours des 72 heures suivant la prise. Les résultats obtenus avec les comprimés réguliers d'aminophylline ont servi à calculer les paramètres de disposition de la théophylline de chaque patient et servent de référence de biodisponibilité. On a observé des différences marquées quant à la pharmacocinétique et à la biodisponibilité d'UNIPHYL entre l'administration du médicament avec des aliments et à jeun, comme l'indique le [tableau 6](#).

**Tableau 6 – Résumé de l'étude à dose unique**

<b>Paramètres (moyenne ± ET)</b>	<b>À jeun</b>	<b>Avec aliments</b>	<b>Valeur p</b>
ASC (mg.h/L)	100 ± 51	179 ± 67	< 0,0001
C <sub>max</sub> (mg/L)	4,5 ± 0,9	8,6 ± 2,7	< 0,05
T <sub>max</sub> (h)	5,5 ± 1,7	12,0 ± 4,0	< 0,01
C <sub>min</sub> (mg/L)	53 ± 23	96 ± 46	< 0,05

### **Comparaison entre les études à doses multiples et à dose unique**

Les résultats des deux études ne sont pas constants en ce qui a trait à la biodisponibilité d'UNIPHYL pris à jeun. Dans l'étude à doses multiples, l'ASC moyenne à jeun représentait 91 % de l'ASC avec des aliments, alors que dans l'étude à dose unique, l'ASC à jeun n'était que de 56 % de celle avec des aliments. Les raisons de ces différences sont inconnues, mais elles pourraient être liées aux variations des périodes de jeûne précédant la prise du médicament. Dans l'étude à dose unique, les sujets jeûnaient toute la nuit, soit un minimum de 10 heures alors que dans l'étude à doses multiples, les patients jeûnaient pendant six heures, soit à partir de midi.

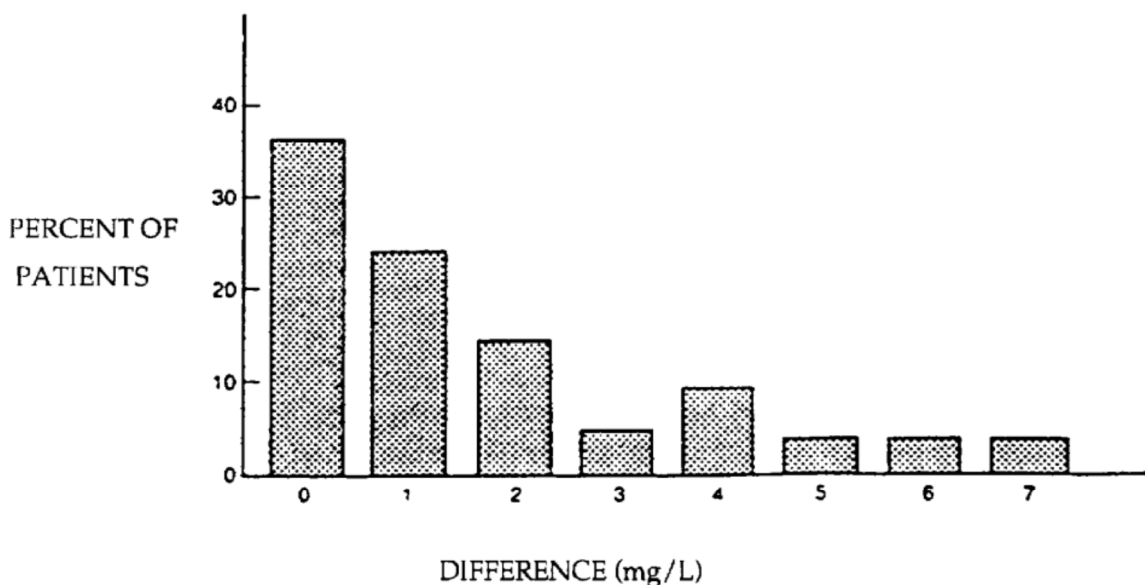
Les deux études indiquent qu'UNIPHYL est absorbé plus complètement lorsqu'il est pris avec des aliments. Par conséquent, en attendant que l'on dispose d'autres données quant aux effets du jeûne prolongé sur la biodisponibilité d'UNIPHYL, il est recommandé de prendre UNIPHYL moins de 1 à 2 heures après un repas.

### **Surveillance des concentrations sériques de théophylline**

Quand UNIPHYL est administré avec des aliments en soirée, les concentrations maximales sont atteintes le plus souvent 12 heures après la prise (à l'état d'équilibre). Par conséquent, selon ce schéma posologique, c'est 12 heures après la prise que survient le moment propice pour mesurer la concentration de théophylline afin d'estimer la concentration maximale réelle. Toutefois, chez les patients dont la concentration maximale réelle est atteinte à un autre moment que 12 heures après la prise, la concentration à 12 heures pourra fausser la réalité à la baisse.

La [figure 2](#) illustre la répartition des différences entre les concentrations sériques de théophylline mesurées 12 heures après la prise et les concentrations maximales réelles observées dans une série de 91 profils de concentration sérique de théophylline à l'état d'équilibre en fonction du temps.

**Figure 2 – Concentrations à 12 heures vs concentrations maximales réelles**



Par conséquent, même si 90 % des concentrations sériques de théophylline à 12 heures se situaient à moins de 4 mg/L des concentrations maximales réelles, il faut toujours tenir compte

de la possibilité que des concentrations sériques isolées mesurées 12 heures après la prise viennent nettement fausser à la baisse les concentrations sériques maximales réelles de théophylline du patient. Lorsque les comprimés UNIPHYL sont pris le matin, ou en soirée à jeun, les concentrations sériques maximales sont le plus souvent atteintes 8 heures après la prise. Les concentrations minimales surviennent presque toujours au moment de la prise (c'est-à-dire 24 heures après la dernière prise).

**Distribution :** 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 humain.

Le volume de distribution (Vd) varie entre 0,3 et 0,7 L/kg (de 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 du foie ou d'acidémie non corrigée et chez les personnes âgées est légèrement supérieur puisque la liaison aux protéines est réduite chez ces patients.

**Métabolisme :** La théophylline est métabolisée 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.

Les enzymes qui entrent en jeu dans le métabolisme de la théophylline sont inconnues, mais ne comprennent pas la xanthine-oxydase.

**Élimination :** La demi-vie d'élimination moyenne associée à UNIPHYL est d'environ 7 heures. Un certain nombre de facteurs connus influencent la demi-vie de la théophylline. Cette dernière est prolongée chez les patients souffrant d'alcoolisme chronique, d'insuffisance hépatique ou rénale, 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. Les nouveau-nés ont une clairance extrêmement lente comparativement aux nourrissons plus âgés (plus de 6 mois) et aux enfants; chez ces patients, la demi-vie de la théophylline peut également dépasser 24 heures. Une forte fièvre qui se prolonge peut également diminuer le taux d'élimination de la théophylline.

L'administration d'un vaccin antigrippal et l'infection par le virus de la grippe ont été associées à une altération du taux d'élimination de la théophylline et à des augmentations conséquentes des concentrations sériques 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. L'augmentation de la clairance de la théophylline entraînée par le tabagisme est probablement imputable à l'induction des enzymes métabolisant le médicament qui ne reviennent pas facilement à la normale après l'interruption de l'usage du tabac. 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.

## 10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

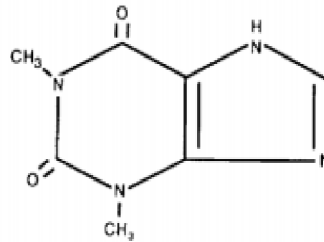
Conserver les comprimés à la température ambiante, à moins de 30 °C.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Théophylline
Nom chimique :	1,3-diméthylxanthine
Formule et masse moléculaires :	180,2 (anhydre) 198,2 (monohydrate)
Structure :	



Propriétés physicochimiques :	La théophylline est une poudre cristalline blanche, inodore et d'un goût amer. La théophylline est soluble à 1:120 dans l'eau, à 1:80 dans l'alcool et à environ 1:200 dans le chloroforme.
-------------------------------	---

### 12 ESSAIS CLINIQUES

#### 12.1 Conception des essais comparatifs de biodisponibilité et aspects démographiques des études

Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients participant à des essais cliniques sur l'asthme bronchique

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1986	Étude avec permutation en deux phases comparant UNIPHYL et Theo-Dur	Dose moyenne : 783 ± 57 mg/jour; voie orale; 2 semaines par phase	12	42 ans (de 29 à 63 ans)	6 hommes, 6 femmes

Étude 4	Étude à double insu avec permutation en deux phases comparant UNIPHYL et Theo-Dur	Dose moyenne $\pm$ ET : 972,7 $\pm$ 241,4 mg/jour; voie orale; 7 jours par phase	22	55,2 ans	15 hommes, 7 femmes
Étude 5	Étude à double insu avec permutation en deux phases comparant l'administration d'UNIPHYL le matin et le soir chez des patients asthmatiques	Dose moyenne $\pm$ ET : 658 $\pm$ 28 mg/jour; voie orale; de 5 à 14 jours par phase	17	36,4 $\pm$ 3,3* ans	8 hommes, 9 femmes

\* Tranche d'âge exprimée sous forme d'erreur-type de la moyenne.

## 12.2 Résultats des études

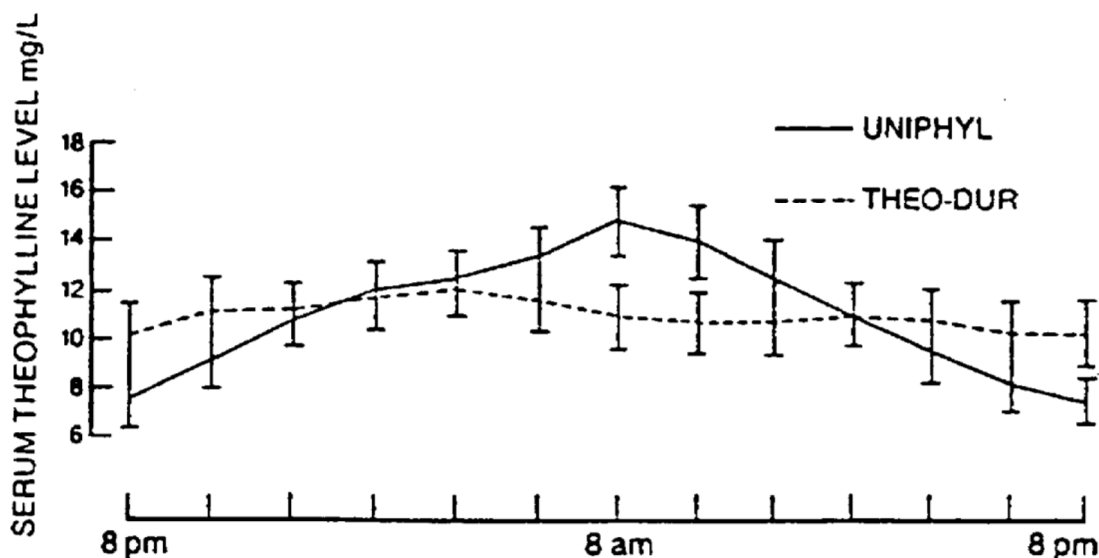
Une étude randomisée avec permutation en deux phases a été menée chez 12 asthmatiques traités pendant deux semaines par UNIPHYL (comprimés de théophylline à libération prolongée) administré une fois par jour (à 20 h) et par une théophylline de référence (Theo-Dur®, AstraZeneca) administrée deux fois par jour (à 8 h et à 20 h). Les symptômes de l'asthme étaient consignés deux fois par jour. À la fin des deux semaines des traitements respectifs, les concentrations sériques de théophylline ont été mesurées aux 2 heures durant 24 heures, et la spirométrie a été effectuée à 20 h, à 6 h et à 8 h.

Les paramètres pharmacocinétiques (moyenne  $\pm$  ET) ainsi que les profils de la théophylline sérique en fonction du temps figurent dans le [tableau 8](#).

**Tableau 8 – Profils de la théophylline sérique en fonction du temps**

	Dose quotidienne (mg)	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>min</sub> (mg/L)	T <sub>max</sub> (heures)	ASC (mg h/L)
UNIPHYL	783 $\pm$ 57	15,9 $\pm$ 4,5	6,5 $\pm$ 3,1	11,3 $\pm$ 3,3	271 $\pm$ 98
Theo-Dur	766 $\pm$ 115	13,4 $\pm$ 4,8	8,7 $\pm$ 4,4	6,8 $\pm$ 3,8	263 $\pm$ 105

**Figure 3 – Concentrations sériques de théophylline obtenues suivant la prise d'UNIPHYL une fois par jour et de Theo-Dur deux fois par jour (moyenne  $\pm$  ET)**



En comparant les traitements, le VEMS et le débit expiratoire de pointe (DEP) du matin étaient significativement plus élevés au cours de la prise une fois par jour d'UNIPHYL en soirée qu'au cours de la prise deux fois par jour de Theo-Dur. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux traitements quant au VEMS et au DEP du soir.

Le score attribué aux symptômes de l'asthme était significativement inférieur avec UNIPHYL, comme l'illustre le [tableau 9](#).

**Tableau 9 – Score moyen attribué aux symptômes de l'asthme  $\pm$  ETM pendant le traitement par UNIPHYL une fois par jour et Theo-Dur deux fois par jour**

Symptôme	UNIPHYL	Theo-Dur	Valeur p (entre traitements)
<u>Dyspnée</u>			
Jour	0,77 $\pm$ 0,2	1,22 $\pm$ 0,3	0,045
Nuit	0,63 $\pm$ 0,2	1,14 $\pm$ 0,3	0,003
<u>Respiration sifflante</u>			
Jour	0,63 $\pm$ 0,2	1,00 $\pm$ 0,3	0,036
Nuit	0,62 $\pm$ 0,2	0,98 $\pm$ 0,3	0,002
<u>Toux</u>			
Jour	0,29 $\pm$ 0,2	0,52 $\pm$ 0,2	0,033
Nuit	0,31 $\pm$ 0,2	0,53 $\pm$ 0,2	n.s.

Les investigateurs ont conclu qu'UNIPHYL une fois par jour procurait une meilleure maîtrise des symptômes nocturnes sans aggravation des symptômes diurnes ni apparition d'effets secondaires significatifs, et que le moment optimal de la prise de la théophylline était un élément important à prendre en considération dans le traitement de l'asthme.

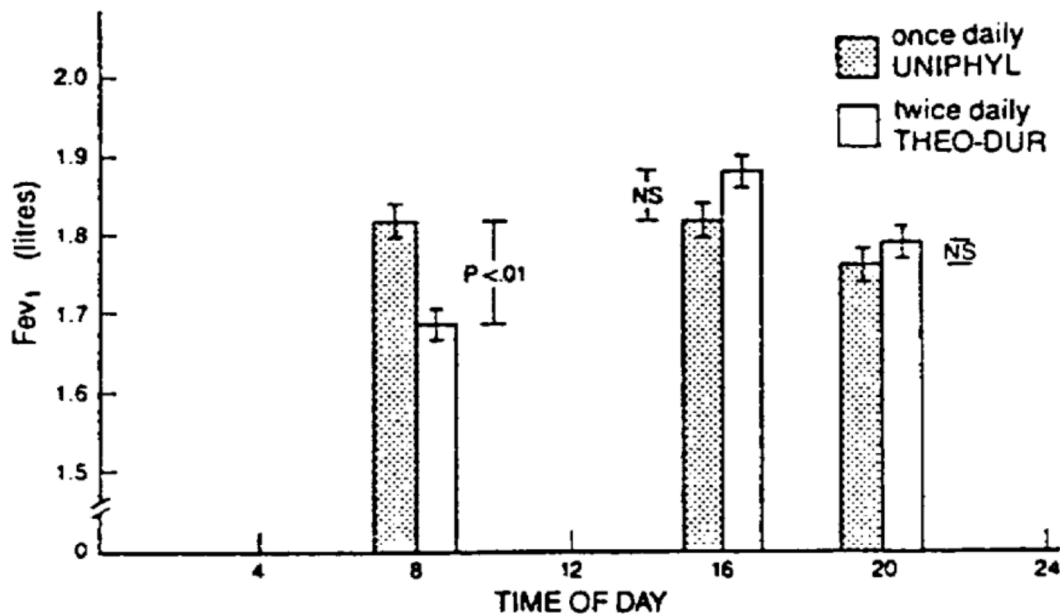
### Comparaison clinique avec la théophylline deux fois par jour

Une étude séparée à double insu avec permutation en deux phases a été menée chez 22 asthmatiques adultes qui ont reçu un traitement de 7 jours par UNIPHYL une fois par jour (à 20 h) et par Theo-Dur deux fois par jour (à 8 h et à 20 h). La dose quotidienne totale de théophylline a été la même pour chaque patient durant les deux traitements. Les symptômes de l'asthme, les effets secondaires et le DEP ont été consignés chaque jour à 8 h, à 16 h et à 20 h. Durant les 3 derniers jours de chaque traitement, les concentrations sériques de théophylline et la spirométrie ont été mesurées à 8 h, à 16 h et à 20 h.

UNIPHYL a entraîné des « pics » plus élevés et des « creux » plus prononcés de concentrations de théophylline que Theo-Dur, quoique les deux médicaments aient maintenu des concentrations situées dans des limites thérapeutiques acceptables.

Contrairement aux résultats obtenus avec les concentrations de théophylline, UNIPHYL a entraîné moins de fluctuations de la fonction pulmonaire durant la journée (voir [figure 4](#)), et des scores significativement plus faibles pour le symptôme « respiration sifflante ». Au cours de cette étude, les deux médicaments ont été bien tolérés et peu d'effets secondaires ont été signalés. L'investigateur a conclu qu'UNIPHYL une fois par jour a entraîné une meilleure stabilisation des voies aériennes des asthmatiques que la préparation à prendre deux fois par jour.

**Figure 4 – Moyenne  $\pm$  ETM du VEMS pendant trois jours consécutifs chez 22 asthmatiques adultes avec UNIPHYL une fois par jour et avec Theo-Dur deux fois par jour**



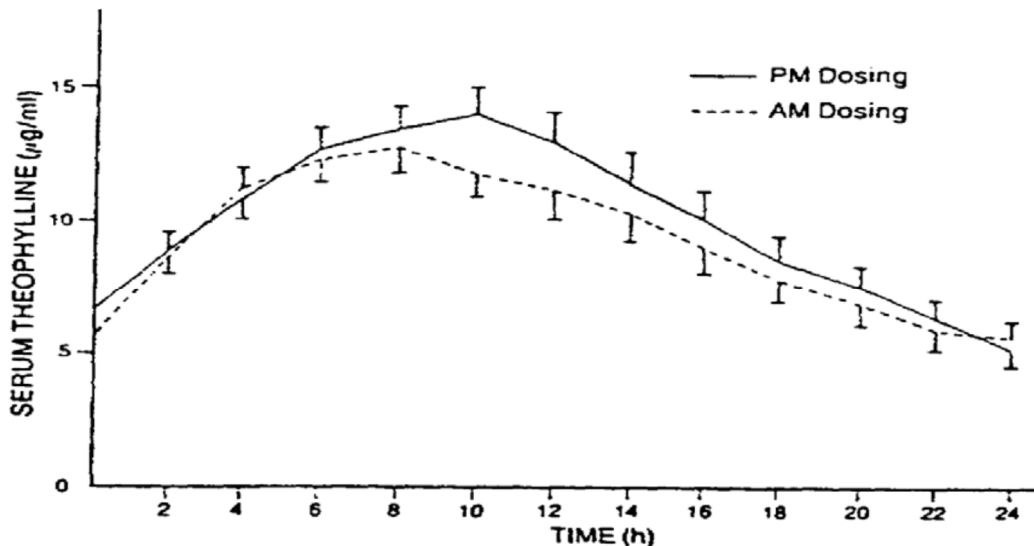


**Comparaison entre l'effet de l'administration d'UNIPHYL au lever ou au coucher sur la biodisponibilité et l'efficacité clinique**

Une étude à double insu avec permutation en deux phases a été menée chez 17 asthmatiques afin de comparer la pharmacocinétique et l'efficacité clinique d'UNIPHYL administré une fois par jour le matin ou le soir. Après une phase préliminaire d'ajustement posologique, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le médicament actif (UNIPHYL) à 8 h ou à 22 h, et un placebo identique à l'heure d'administration opposée. Les symptômes et les effets secondaires ont été consignés dans un journal quotidien, et après un minimum de 5 jours de traitement, des prélèvements sanguins aux fins de dosage de la théophylline ont été effectués aux 2 heures pendant 40 heures consécutives. Au cours de cette période de 40 heures, on a effectué une spirométrie à 8 h, à 14 h, à 22 h et à 4 h la journée suivante. Puis les patients sont passés à la prise opposée et ont répété le protocole.

On n'a trouvé aucune différence statistiquement significative entre les paramètres pharmacologiques de la dose du matin et de la dose du soir.

**Figure 5 – Moyenne ± ETM des profils de la théophylline sérique à l'état d'équilibre après l'administration d'UNIPHYL une fois par jour**



**Tableau 10 – Moyenne ± ETM des paramètres pharmacocinétiques d'UNIPHYL une fois par jour le matin et le soir**

	Dose du matin	Dose du soir
C <sub>max</sub> (mg/L)	14,5 ± 1,0	16,3 ± 1,1
C <sub>min</sub>	5,5 ± 0,7	5,0 ± 0,6
T <sub>max</sub>	8,1 ± 0,9	10,1 ± 1,0
ASC	235,5 ± 18,7	256,0 ± 19,6

La dose du soir, et non celle du matin, a eu pour résultat d'atténuer de façon significative la chute matinale de la fonction respiratoire. Le VEMS (exprimé en pourcentage du meilleur volume quotidien) a montré que les réponses à la spirométrie étaient significativement meilleures à 4 h et à 8 h avec la dose du soir. De plus, les symptômes survenant en début de matinée, notamment la respiration sifflante, l'oppression thoracique et l'essoufflement, étaient significativement moins importants avec la dose du soir. Les avantages spirométriques et symptomatiques de la dose prise en soirée ont été nettement perçus par les patients; tous ceux

qui ont poursuivi leur traitement après l'étude sur UNIPHYL ont opté pour la dose en soirée.

### **13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

#### **Pouvoir carcinogène**

On n'a observé aucun signe de pouvoir carcinogène au cours d'études de gavage oral de 2 ans sur la souris (doses orales de 7,5 à 150 mg/kg) et le rat (doses orales de 7,5 à 75 mg/kg). Il est donc peu probable que la théophylline pose un risque carcinogène chez l'humain.

#### **Pouvoir génotoxique**

La théophylline a été étudiée au moyen du test bactérien d'Ames et de tests cytogénétiques *in vivo* et *in vitro*. Selon ces tests, les observations qui témoignent du pouvoir mutagène de la théophylline sont limitées. Les tests *in vitro* et *in vivo* sur cellules de mammifères ont mis en évidence un échange accru de chromatides sœurs, mais tous les autres tests ont donné des résultats négatifs.

#### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Au cours d'études de gavage oral de 13 semaines portant sur l'administration à des souris et à des rats de doses de théophylline de 37,5, 75 et 150 mg/kg/jour, des effets significatifs sur le poids corporel et testiculaire ont été observés. Il y a eu une réduction du poids corporel et testiculaire final chez les souris mâles et du poids testiculaire chez les rats mâles. Au cours d'études parallèles sur des souris et des rats recevant des aliments contenant 0,1, 0,2 et 0,4 % de théophylline, il y a eu des réductions du poids corporel chez les souris des deux sexes, mais pas chez les rats. Chez les rats, il y a eu, par rapport à un groupe témoin, une réduction du poids moyen de la queue de l'épididyme à la dose élevée et une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux.

Au cours d'études d'accouplement continu de 14 semaines chez la souris portant sur des doses de théophylline de 125, 265 et 530 mg/kg/jour (0,075, 0,15 et 0,30 %) ajoutées aux aliments, on a observé des effets négatifs sur la reproduction, dont une réduction proportionnelle à la dose du nombre de petits vivants par portée, une réduction du nombre de portées produites par paire, une réduction du poids des petits nés vivants (dose élevée), une réduction du pourcentage de petits nés vivants (doses moyenne et élevée) et une augmentation du nombre de jours nécessaires pour produire chaque portée (dose élevée).

Les modifications observées de la fertilité ont indiqué qu'il était probable que la théophylline soit embryotoxique. D'autres études ont montré qu'une dose élevée de théophylline pouvait aussi avoir des effets tératogènes. L'administration de théophylline par voie intrapéritonéale à des souris en gestation a produit des fentes palatines, des aberrations de la formation des doigts, une micrognathie et une micromélie chez les petits. On doit donc considérer que la théophylline est potentiellement toxique pour le développement chez l'humain.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE  
DE VOTRE MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**PrUNIPHYL®**

**Comprimés de théophylline à libération prolongée**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre UNIPHYL et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'UNIPHYL.

**Pourquoi UNIPHYL est-il utilisé?**

UNIPHYL est utilisé chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pour le traitement de troubles respiratoires comme l'asthme, l'emphysème, la bronchite chronique et d'autres troubles qui causent des spasmes des voies aériennes.

**Comment UNIPHYL agit-il?**

UNIPHYL contient de la théophylline, un médicament qui dégage les voies aériennes pour vous permettre de mieux respirer.

**Quels sont les ingrédients d'UNIPHYL?**

Ingrédient médicinal : théophylline

Ingrédients non médicinaux : alcool cétostéarylique, hydroxyéthylcellulose, povidone, stéarate de magnésium, talc

**UNIPHYL est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Comprimés : 400 mg et 600 mg

**N'utilisez pas UNIPHYL :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la théophylline, aux dérivés des xanthines, aux excipients utilisés dans ces médicaments ou à un des ingrédients non médicinaux d'UNIPHYL;
- si vous souffrez d'une maladie du cœur;
- si vous souffrez d'ulcères de l'estomac ou de l'intestin grêle (ulcères gastroduodénaux);
- chez un enfant qui prend aussi de l'éphédrine.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre UNIPHYL, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- commencez ou arrêtez de fumer;
- avez des troubles du foie ou des reins;
- avez plus de 55 ans, particulièrement si vous êtes un homme et que vous souffrez de maladie pulmonaire chronique;
- avez des troubles cardiaques;

- souffrez d'hypertension artérielle;
- avez de faibles taux d'oxygène dans le sang (hypoxémie);
- avez la grippe ou une autre maladie virale ou avez récemment été vacciné contre la grippe;
- avez une alimentation riche en glucides et faible en protéines;
- souffrez de troubles de la glande thyroïde;
- souffrez d'épilepsie (crises ou convulsions);
- avez une forte fièvre de façon soutenue;
- êtes atteint de fibrose kystique;
- souffrez de porphyrie, maladie héréditaire qui a des effets négatifs sur les globules sanguins;
- avez des troubles de la prostate ou de la difficulté à uriner;
- avez des antécédents d'ulcères de l'estomac ou de l'intestin grêle (ulcères gastroduodénaux);
- êtes enceinte ou songez à devenir enceinte. UNIPHYL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse;
- allaitez ou songez à allaiter. UNIPHYL passe dans le lait maternel;
- avez 65 ans ou plus.

**Autres mises en garde que vous devez connaître :**

UNIPHYL ne doit pas être utilisé dans les situations d'urgence où un soulagement rapide des troubles respiratoires (bronchospasme) est requis.

UNIPHYL n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

**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 ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec UNIPHYL :**

- alcool;
- antibiotiques, médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes;
- médicaments utilisés pour traiter des infections virales, comme l'acyclovir;
- médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques, comme le fluconazole et la terbinafine;
- contraceptifs oraux (« la pilule »);
- aminoglutéthimide, médicament utilisé pour traiter les troubles dans lesquels le corps produit trop d'une certaine hormone, par exemple le syndrome de Cushing et le cancer du sein;
- médicaments utilisés pour traiter les troubles respiratoires, comme les antagonistes des récepteurs de l'adénosine, l'éphédrine et les xanthines;
- glucagon, médicament utilisé pour traiter l'hypoglycémie;
- médicaments utilisés pendant la chirurgie, comme l'halothane;
- médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme les interférons, la lomustine et le méthotrexate;
- lithium, médicament utilisé pour traiter les troubles de santé mentale;
- si vous avez reçu ou allez recevoir le vaccin contre la grippe;
- médicaments contre l'alcoolisme, l'asthme, l'épilepsie, la goutte, les problèmes cardiaques, l'insomnie (problèmes de sommeil), les ulcères gastriques, les problèmes de glande thyroïde, la tuberculose;
- médicaments utilisés pour éclaircir le sang et prévenir les caillots de sang;

- millepertuis (*Hypericum perforatum*), plante médicinale utilisée pour traiter la dépression;
- thiabendazole, médicament utilisé pour tuer les vers, par exemple les nématodes et les ascarides;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme la fluvoxamine;
- ritonavir, médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH;
- roflumilast, médicament utilisé pour traiter un trouble respiratoire appelé MPOC qui ne doit pas être pris avec UNIPHYL.

### **Comment prendre UNIPHYL :**

- Prenez UNIPHYL en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé. NE MODIFIEZ PAS votre dose sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Prenez UNIPHYL avec votre repas du soir, ou peu de temps après.
- Prenez les comprimés UNIPHYL avec un grand verre d'eau, en position redressée (debout ou assis) pour qu'ils atteignent rapidement votre estomac.
- Vous NE DEVEZ PAS briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés. Vous ne devez couper les comprimés en deux que si votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.
- Votre professionnel de la santé fera des analyses sanguines pour confirmer que vous prenez la dose qui vous convient.

### **Dose habituelle :**

La dose initiale habituelle chez les adultes qui ne prennent pas déjà un autre médicament qui contient de la théophylline est de 400 à 600 mg une fois par jour.

Chez les enfants de 12 ans et plus et les patients qui prennent un autre médicament qui contient de la théophylline, la dose doit être déterminée par le professionnel de la santé.

### **Surdosage :**

Les surdoses d'UNIPHYL peuvent entraîner de graves effets secondaires, tels que des battements de cœur rapides ou irréguliers, des crises convulsives, un choc, voire la mort. Ces effets peuvent survenir sans signes avant-coureurs ni effets secondaires moins graves comme des nausées ou de l'agitation.

Si vous croyez avoir pris trop d'UNIPHYL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

L'oubli de doses peut faire réapparaître les symptômes d'asthme ou de bronchite. Le cas échéant, communiquez avec votre professionnel de la santé. Si vos symptômes s'aggravent malgré la prise régulière de votre médicament, vous devez aussi communiquer avec votre professionnel de la santé.

Si vous avez sauté une dose, et qu'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis le moment prévu de la prise, prenez immédiatement votre dose habituelle. Si une période de 6 à 18 heures s'est écoulée, prenez immédiatement la moitié de votre dose habituelle, puis à la dose suivante, reprenez le schéma posologique établi. Enfin, si plus de 18 heures se sont écoulées depuis que vous avez sauté votre dose, attendez votre prochaine prise selon votre schéma posologique habituel.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à UNIPHYL?

Lorsque vous prenez UNIPHYL, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- maux ou dérangements d'estomac;
- nausées;
- vomissements;
- perte d'appétit;
- maux de tête;
- étourdissements;
- troubles du sommeil;
- agitation, irritabilité ou chancellement;
- éruption cutanée ou démangeaisons.

La prise d'une dose d'UNIPHYL supérieure à la dose nécessaire peut entraîner des effets secondaires tels que maux de tête, agitation, nausées ou vomissements. Si vous présentez ces effets secondaires pendant le traitement par UNIPHYL, vous devez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de prendre d'autres doses.

Si vous faites de la fièvre ou souffrez d'une infection virale (p. ex., la grippe), votre dose d'UNIPHYL pourrait devoir être ajustée. S'il survient certains effets secondaires au cours d'une telle infection, abstenez-vous de prendre la dose suivante d'UNIPHYL et téléphonez à votre professionnel de la santé.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>RARE</b> <b>Réaction allergique grave :</b> éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>Tremblements</b> involontaires du corps ou des bras et des jambes		✓	
<b>Problèmes cardiaques :</b> battements de cœur rapides, forts ou irréguliers, sensation que le cœur saute un battement (palpitations)		✓	
<b>Convulsions :</b> crises d'épilepsie ou convulsions			✓
<b>Difficulté à uriner</b>		✓	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Entreposage :**

Conserver les comprimés à la température ambiante, à moins de 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir davantage au sujet d'UNIPHYL, vous pouvez :**

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant ([www.elvium.ca](http://www.elvium.ca)); vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au 1-833-744-0005.

Le présent dépliant a été rédigé par Elvium Life Sciences.

Dernière révision: 30 septembre 2020