

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

PrAPO-THEO ER

Comprimés de théophylline à
libération prolongée de 400 mg
et 600 mg, d'administration orale

Norme Apotex

BRONCHODILATATEUR

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de révision : 03 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247911

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1. INDICATIONS | 4 |
| 1.1. Pédiatrie | 4 |
| 1.2. Gériatrie | 4 |
| 2. CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| 4.1. Considérations posologiques..... | 4 |
| 4.2. Posologie recommandée et modification posologique | 5 |
| 4.5. Dose oubliée | 6 |
| 5 SURDOSE..... | 6 |
| 6. FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 9 |
| 7.1 Populations particulières..... | 11 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 11 |
| 7.1.2 Allaitement | 11 |
| 7.1.3 Pédiatrie..... | 11 |
| 7.1.4 Gériatrie | 11 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 11 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 12 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament | 12 |
| 9.5 Interactions médicament-aliment | 15 |
| 9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire | 15 |
| 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 15 |
| 10.1 Mode d'action | 15 |
| 10.2 Pharmacodynamie..... | 16 |
| 10.3 Pharmacocinétique..... | 16 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION..... | 21 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 22 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 22 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 22 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 29 |
| 17 | MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE..... | 31 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

APO-THEO ER (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 à d'autres troubles bronchospasmodiques connexes chez les patients âgés de 12 ans et plus.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 12 ans) : APO-THEO ER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

1.2. Gériatrie

Gériatrie (> 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

APO-THEO-ER est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant de son contenant. Pour la liste complète, voir Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement. APO-THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée) ne doit pas être administré :

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. 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 et états particuliers);
- la théophylline est administrée en association avec un médicament qui réduit la clairance de la théophylline (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

APO-THEO ER n'est pas recommandé chez les patients de moins de 12 ans.

4.2. Posologie recommandée et modification posologique

On devra adapter l'administration et la posologie de la théophylline en fonction de la réaction clinique du patient et des concentrations sériques de la 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 établies 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 mcmol/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 mcmol/L) constituent le plus faible taux d'efficacité clinique, alors que des concentrations sériques de 20 mcg/mL (110 mcmol/L) constituent une excellente référence en matière de toxicité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose initiale chez l'adulte : La dose initiale 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, APO-THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée) 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 APO-THEO ER 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'APO-THEO ER.

On recommande de prendre APO-THEO ER une fois par jour en soirée. Des études ont démontré 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 de théophylline, 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 de théophylline atteintes en début de matinée, moment où la bronchoconstriction et les symptômes sont au plus haut pour de nombreux asthmatiques.

On recommande de prendre les comprimés de théophylline avec des aliments, ou 1 à 2 heures après un repas, certaines études ayant montré que l'absorption pourrait être incomplète si ingérée après un jeûne prolongé. Globalement, on recommande donc que la plupart des patients prennent APO-THEO ER 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 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 établie, les patients ne doivent pas passer d'une préparation à base de théophylline 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 APO-THEO ER entiers. Ne pas briser, ni mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés, car cela peut entraîner une libération rapide de théophylline pouvant causer de la toxicité. Les comprimés peuvent être fractionnés en deux.

4.5. 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 de théophylline à libération prolongée entraînent des concentrations sériques maximales de théophylline de 8 à 12 heures après la prise du médicament, et les concentrations maximales 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 mcmol/L), bien que certains patients obtiennent un très bon effet bronchodilatateur à des concentrations sériques inférieures à 10 mcg/mL (55 mcmol/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, soit la dose la moins élevée des deux).

5 SURDOSE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, communiquez immédiatement 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 et ne pas être précédés d'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 mcmol/L) et s'aggrave progressivement à mesure que les concentrations sériques augmentent.

Symptômes alimentaires : nausées, vomissements, douleur abdominale et
hématémèse

Symptômes cardiovasculaires : tachycardie sinusale, arythmies ventriculaires et
hypotension

Symptômes métaboliques : hyperglycémie, hypokaliémie, déséquilibre acido-basique
et rhabdomyolyse

Symptômes neurologiques : agitation, convulsions, crises convulsives 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 souvent des signes précoces d'une surdose 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 toniques des extenseurs 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'APO-THEO ER 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 respiratoires.
2. Administrer de l'oxygène.
3. L'administration de benzodiazépines par voie intraveineuse est généralement considérée comme le traitement de première intention. Cela dit, certaines benzodiazépines peuvent avoir une efficacité réduite en cas de surdose de théophylline à cause d'interactions pharmacodynamiques soupçonnées. Des agents de deuxième intention doivent être administrés en cas de résistance, la phénytoïne étant toutefois à éviter.
4. Continuer à fournir tous les soins de soutien et à surveiller le patient.

D. En cas de coma consécutif aux convulsions :

1. Maintenir le dégagement des voies respiratoires et l'oxygénation.
2. Suivre les recommandations visant à empêcher l'absorption du médicament (voir paragraphe B ci-dessus, étapes 1 à 3). Il est à noter que l'absence de protection des voies respiratoires est une contre-indication à l'administration de charbon activé en raison du risque d'aspiration.
3. Continuer à fournir tous les soins de soutien et à surveiller le patient.

Chez l'homme, on estime que la dose létale par voie orale varie de 50 à 500 mg/kg. Les enfants sont plus sensibles aux effets toxiques de la théophylline que les adultes.

L'incidence des effets indésirables augmente à des concentrations sériques supérieures à 15 mcg/mL (82,5 mcmol/L). Des concentrations dépassant 20 mcg/mL (110 mcmol/L) sont habituellement très toxiques pour la plupart des patients, quoique certains patients puissent tolérer des concentrations supérieures sans effets secondaires importants. On sait qu'une tolérance à certains effets toxiques de la théophylline peut survenir.

6. FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique, concentration et composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|---|
| Orale | Comprimés – 400 mg, 600 mg | Silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose et stéarate de magnésium. |

APO-THEO ER est présenté en comprimés à libération prolongée contenant de la théophylline anhydre, sans aucun additif colorant. APO-THEO ER est offert en concentrations de 400 mg et de 600 mg, dans des bouteilles de 100 comprimés.

APO-THEO ER à 400 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats et à bords biseautés, portant sur un côté l'inscription « APO », et sur l'autre côté les inscriptions « THE » et « 400 » séparées par une rainure.

APO-THEO ER à 600 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, en forme de capsule, plats et à bords biseautés, portant sur un côté l'inscription « APO », et sur l'autre côté les inscriptions « THE » et « 600 » séparées par une rainure.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Dans certaines situations cliniques qui requièrent une bronchodilatation immédiate, comme un état de mal asthmatique, APO-THEO ER 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.

Diverses maladies, l'âge du patient, l'emploi concomitant d'autres médicaments et le mode de vie peuvent nuire à la clairance de la théophylline.

On n'a pas établi de schéma posologique en pédiatrie. Les comprimés APO-THEO ER 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. Par conséquent, pour certains patients, des doses considérées comme classiques 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 mcmol/L) et des concentrations supérieures à 20 mcg/mL (110 mcmol/L) sont habituellement très toxiques pour la plupart des adultes.

Bien que les comprimés de théophylline aient 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 à base 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 et états particuliers

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.

Troubles cardiovasculaires

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.

Endocrinologie et métabolisme

En raison d'une augmentation possible de la clairance de la théophylline, une augmentation de la dose et une surveillance des concentrations sériques de la théophylline pourraient être nécessaires chez les patients atteints d'hyperthyroïdie (et au moment de commencer un traitement aigu contre l'hyperthyroïdie) et de fibrose kystique.

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 souhaité, ou entraîner des effets secondaires lorsque les concentrations maximales sont atteintes ou encore la réapparition des symptômes vers la fin de l'intervalle entre les doses 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.

Troubles gastro-intestinaux

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

Troubles neurologiques

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.

Troubles respiratoires

On recommande un soin particulier chez les patients atteints d'asthme grave qui ont besoin d'une administration aiguë de théophylline. On recommande que les concentrations sériques de théophylline soient surveillées dans de tels cas.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La théophylline traverse la barrière placentaire, où l'on observe des concentrations semblables aux concentrations plasmatiques. L'innocuité du produit au cours de la grossesse par rapport aux effets indésirables possibles sur le développement fœtal n'a pas été établie. APO-THEO ER ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que le médecin le juge essentiel. La théophylline ne doit être administrée à une femme enceinte que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques pour l'enfant.

7.1.2 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.

7.1.3 Pédiatrie

Pédiatrie (< 12 ans) : APO-THEO ER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

7.1.4 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Une réduction de la dose pourrait être nécessaire chez les patients âgés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Maladies et états particuliers).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'irritation gastrique, les nausées, les vomissements, la douleur épigastrique et les tremblements. Ceux-ci constituent habituellement des 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>Appareil digestif :</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>Appareil cardiovasculaire :</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. |

Système immunitaire : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et hypersensibilité.

Métabolisme et nutrition : hyperuricémie et hyperglycémie.

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

Fonction rénale : albuminurie, diurèse, hématurie et rétention urinaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Maladies et états particuliers*).

Autres : tachypnée et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Nom propre/dénomination commune | 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 _{1/2} , ↓ 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 généralement être évité. |
| Alcalinisants | ↑ t _{1/2} , ↓ 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. |

| Nom propre/dénomination commune | Effet | Commentaire clinique |
|---|---|---|
| Traitements associés à l'hypothyroïdie | ↑ t _{1/2} , ↓ 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'hyperthyroïdie | ↓ t _{1/2} , ↑ 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 _{1/2} , diminution ou aucun changement de la clairance | |
| Aminoglutéthimide, barbituriques, carbamazépine, <i>Hypericum perforatum</i> (millepertuis), isoprotérénol, phénytoïne, rifampicine, ritonavir, sulfapyrazone | ↓ t _{1/2} , ↑ 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 _{1/2} , ↑ clairance | |
| Acidifiants | ↓ t _{1/2} , ↑ 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 de la terbinafine à 250 mg, de la théophylline à 375 mg et de la terbinafine à 250 mg en association avec de la théophylline à 375 mg.

La terbinafine à doses multiples a fait augmenter l'aire sous la courbe (ASC) et la demi-vie de la théophylline de 16 et 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 à 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 de la terbinafine à 250 mg, de la théophylline à 375 mg et de la terbinafine à 250 mg en association avec de la théophylline à 375 mg.

Tableau 3 : Influence de l'emploi concomitant de la théophylline sur l'action de certains médicaments

| Médicament | Influence de la théophylline | Commentaire clinique |
|---|---|--|
| 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 | Provoque la 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 | Prudence lors de l'administration concomitante |
| | ↓ temps de prothrombine | |
| 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 généralement être évitée.

La prudence est de mise lors de son utilisation concomitante avec les agonistes β -adrénergiques, le glucagon et d'autres xanthines, car ils peuvent potentialiser les effets de la

théophylline. Une incidence accrue des effets toxiques peut être observée avec l'administration concomitante d'éphédrine.

L'hypokaliémie résultant du traitement par un β 2-agoniste, des stéroïdes, des diurétiques et de l'hypoxie peut être potentialisée par les xanthines. On recommande un soin particulier chez les patients atteints d'asthme grave qui ont besoin d'une hospitalisation. On recommande que les concentrations sériques de potassium soient surveillées dans de tels cas. La théophylline peut diminuer les taux de phénytoïne à l'état d'équilibre.

9.5 Interactions médicament-aliment

Lorsqu'on administre des préparations de théophylline à libération immédiate avec des aliments, le taux d'absorption diminue, mais celle-ci 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 de théophylline est plus complète s'ils sont pris avec des aliments plutôt que lorsque le patient est à jeun (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effet de la nourriture).

9.7 Interactions médicament-épreuve 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 haute pression (CLHP), 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.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La théophylline relâche le muscle lisse bronchique (surtout en présence de contraction musculaire); produit une vasodilatation, sauf dans les vaisseaux cérébraux; stimule le système nerveux central, y compris l'appareil 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 APO-THEO ER (comprimés de théophylline à libération prolongée) sont une préparation de théophylline à libération prolongée. Le 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 à libération prolongée a été démontrée par des études de dissolution et de pharmacocinétique.

On ne comprend pas complètement le mode d'action de la théophylline, 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-diméthylurique. La théophylline non modifiée, la 3-méthylxanthine et l'acide 1-méthylurique 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 (27,5 à 82,5 mcmol/L). Des concentrations supérieures à 20 mcg/mL (110 mcmol/L) entraînent habituellement des réactions indésirables importantes. 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 de théophylline 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 %.

$$\% \text{ de fluctuation} = \left[\frac{C_{\max} - C_{\min}}{C_{\min}} \right] \times 100$$

10.2 Pharmacodynamie

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 respiratoires.

10.3 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 mcmol/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

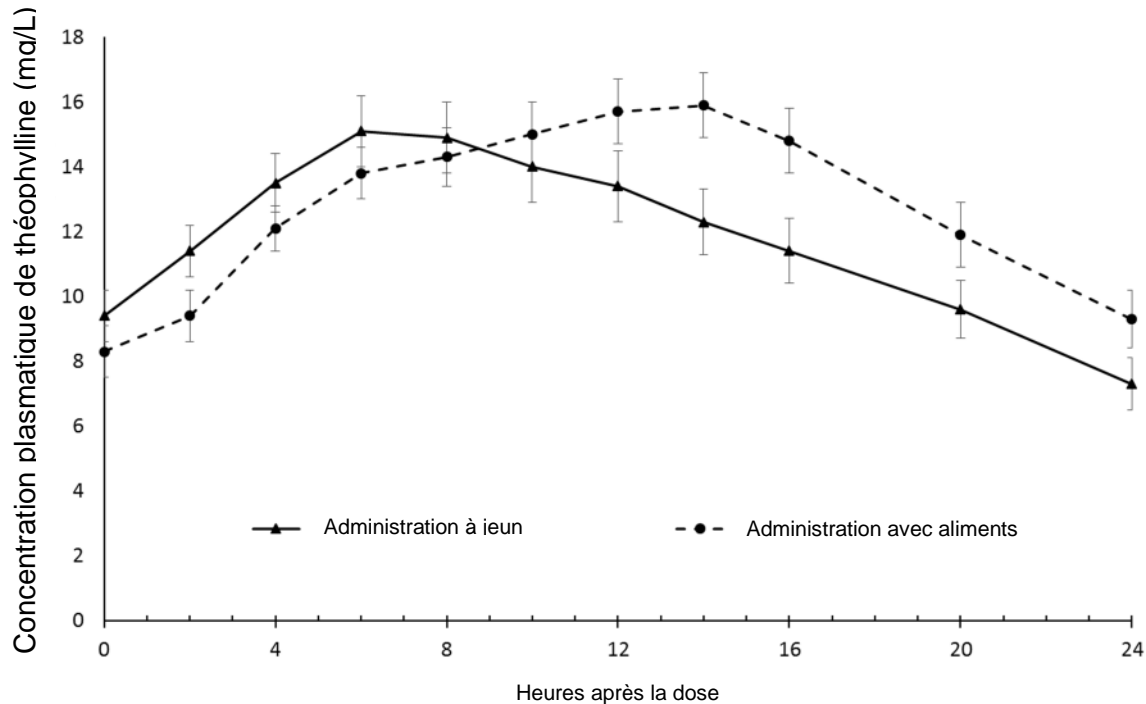
Une étude avec permutation en quatre phases, menée chez 20 asthmatiques adultes, a permis d'évaluer l'effet d'un repas riche en matières grasses et en calories sur la biodisponibilité et la pharmacocinétique des comprimés de théophylline. Après une administration continue d'au moins 5 jours (à 18 h), tous les patients ont reçu une dose de comprimés de théophylline sous des conditions précises de jeûne, et les concentrations sériques de théophylline ont été mesurées toutes les 2 heures pendant 24 heures. La dose suivante de comprimés de théophylline a été donnée au patient immédiatement après l'ingestion d'un repas standard riche en calories (2 040) et en matières grasses (115 g), et les concentrations sériques de théophylline ont été à 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 É-T de comprimés de théophylline était de $890 \pm 229,2$ mg/jour.

Les données pharmacocinétiques sont présentées dans le [tableau 5](#) et dans la [figure 1](#). Les résultats ont démontré que les comprimés de théophylline sont mieux absorbés lorsqu'ils sont pris avec des aliments. Par conséquent, on recommande de prendre APO-THEO ER moins de 1 à 2 heures après un repas.

Tableau 5 : Résumé de l'étude à doses multiples

| Paramètres (moyenne \pm É-T) | À jeun | Nourris | Valeur p |
|-----------------------------------|---|---|----------|
| | Comprimés de théophylline (dose) n = 20 | Comprimés de théophylline (dose) n = 20 | |
| ASC _{0-t} (mg·h/L) | 284,0 \pm 93,2 | 312,9 \pm 85,5 | < 0,01 |
| C _{max} (mg/L) | 16,5 \pm 4,5 | 17,3 \pm 4,5 | n.s. |
| T _{max} (h) | 8,5 \pm 4,6 | 11,4 \pm 3,6 | < 0,01 |
| C _{min} (mg/L) | 7,0 \pm 3,0 | 8,0 \pm 3,1 | < 0,01 |

Figure 1 : Concentrations sériques moyennes (écart-type de la moyenne) de théophylline à l'état d'équilibre chez 20 patients asthmatiques après l'administration de comprimés de théophylline à jeun ou avec 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 de théophylline à l'état de jeûne;
- iii) deux comprimés de 400 mg de théophylline immédiatement après l'ingestion d'un déjeuner riche en matières grasses.

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 entre l'administration du médicament avec des aliments et à jeun sur la pharmacocinétique et la biodisponibilité des comprimés de théophylline, comme l'indique le [tableau 6](#).

Tableau 6 : Résumé de l'étude à dose unique

| Paramètres (Moyenne ± É-T) | À jeun | Nourris | Valeur p |
|----------------------------|-----------|------------|----------|
| ASC (mg·h//L) | 100 ± 51 | 179 ± 67 | < 0,0001 |
| C _{max} (mg/L) | 4,5 ± 0,9 | 8,6 ± 2,7 | < 0,05 |
| T _{max} (h) | 5,5 ± 1,7 | 12,0 ± 4,0 | < 0,01 |
| C _{min} (mg/L) | 53 ± 23 | 96 ± 46 | < 0,05 |

Comparaison entre l'étude à doses multiples et l'étude à dose unique

Les résultats des deux études ne sont pas constants en ce qui a trait à la biodisponibilité des comprimés de théophylline 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 % celle de l'ASC 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 6 heures, soit à partir de midi.

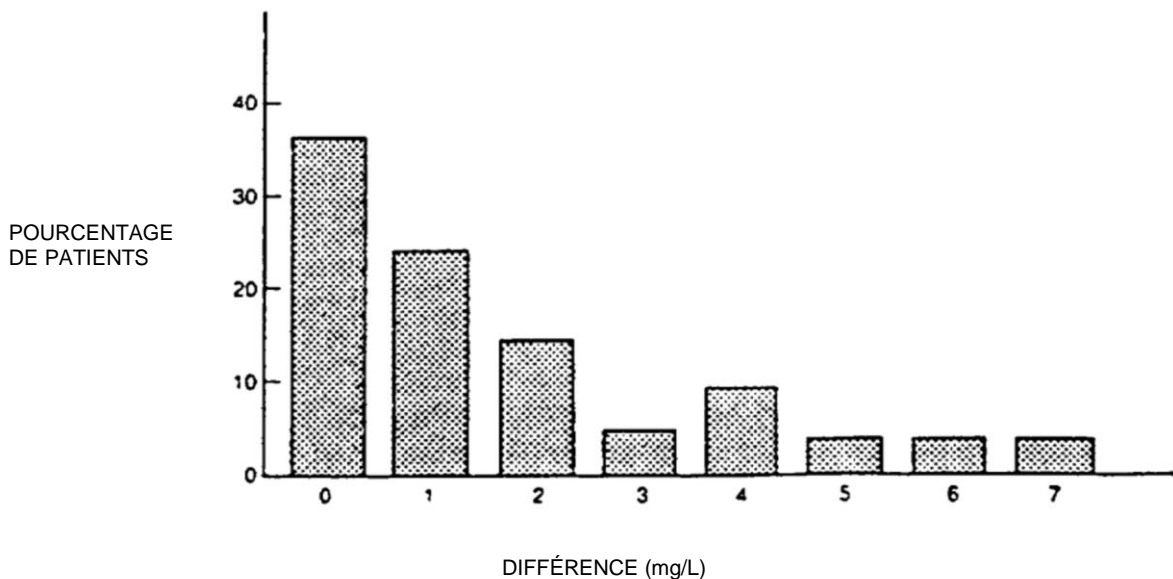
Les deux études indiquent que la théophylline en comprimés est absorbée plus complètement lorsque prise avec des aliments. Par conséquent, en attendant que l'on dispose d'autres données quant aux effets du jeûne prolongé sur la biodisponibilité des comprimés de théophylline, il est recommandé de prendre APO-THEO-ER moins de 1 à 2 heures après un repas.

Surveillance des concentrations sériques de théophylline :

Quand les comprimés de théophylline sont pris 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 pourrait 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 après 12 heures par rapport aux concentrations maximales réelles



Par conséquent, même si 90 % des concentrations sériques de théophylline après 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 de théophylline du patient. Lorsque les comprimés de théophylline 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 pour produire de fortes concentrations fœtales. Elle est aussi excrétée dans le lait maternel.

Le volume de distribution (Vd) varie entre 0,3 et 0,7 L/kg (30 à 70 % du poids corporel idéal) et se chiffre en moyenne à 0,45 L/kg chez les enfants et les adultes. Toutefois, le volume moyen de distribution chez les nouveau-nés prématurés, les adultes atteints de cirrhose ou d'acidémie non corrigée et chez les personnes âgées est légèrement supérieur puisque la liaison aux protéines est réduite chez ces patients.

Biotransformation : La théophylline est biotransformée par le foie en 3-méthylxanthine, en acide 1-méthylurique et en acide 1,3-diméthylurique. Environ 10 % de la dose est excrétée inchangée dans l'urine.

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

Élimination : La demi-vie d'élimination associée à comprimés de théophylline à libération prolongée est d'environ 7 heures. Plusieurs facteurs connus influencent la demi-vie de la théophylline. Cette dernière est prolongée chez les patients souffrant d'alcoolisme chronique, d'insuffisance rénale ou hépatique ou d'insuffisance cardiaque congestive et chez les patients qui prennent des macrolides et de la cimétidine. La clairance pourrait s'avérer beaucoup plus lente chez les adultes âgés (plus de 55 ans) et les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, avec ou sans cœur pulmonaire. 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 la vitesse 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 diminution de la vitesse 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 d'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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver les comprimés à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C).

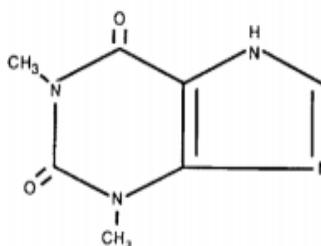
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | |
|---|--|
| <u>Nom propre :</u> | Théophylline |
| <u>Nom chimique :</u> | 1,3-diméthylxanthine |
| <u>Formule moléculaire et poids moléculaire :</u> | 180,2 g/mol (anhydre) 198,2 g/mol (monohydrate) |

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La théophylline est une poudre cristalline blanche et inodore, amère au goût. La théophylline est soluble à 1:120 dans l'eau, à 1:80 dans l'alcool et à environ 1:200 dans le chloroforme.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodologie et aspects démographiques de l'étude

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques avec asthme bronchique

| N° de l'étude | Méthodologie | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude (n) | Âge moyen (éventail) | Sexe |
|---------------|---|---|-----------------------|-------------------------|--------------------|
| Étude ° 1986 | Comparaison avec permutation en deux phases entre la théophylline administrée une fois par jour et la théophylline administrée deux fois par jour | Dose moyenne : 783 ± 57 mg/jour; par voie orale; 2 semaines par période | 12 | 42 ans (de 29 à 63 ans) | 6 hommes; 6 femmes |

| N° de l'étude | Méthodologie | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude (n) | Âge moyen (éventail) | Sexe |
|---------------|--|---|-----------------------|----------------------|---------------------|
| Étude ° 4 | Comparaison à double insu avec permutation en deux phases entre la théophylline administrée une fois par jour et la théophylline administrée deux fois par jour | Dose moyenne (\pm É-T) : 972,7 \pm 241,4 mg/jour; par voie orale : 7 jours par période | 22 | 55,2 ans | 15 hommes; 7 femmes |
| Étude ° 5 | Comparaison à double insu avec permutation en phases entre l'administration le matin et le soir chez des patients asthmatiques prenant des comprimés de théophylline | Dose moyenne (\pm É-T) : 658 \pm 28 mg/jour; par voie orale; de 5 à 14 jours par période | 17 | 36,4 \pm 3,3* ans | 8 hommes; 9 femmes |

* Éventail d'âge déclaré en tant qu'écart-type de la moyenne

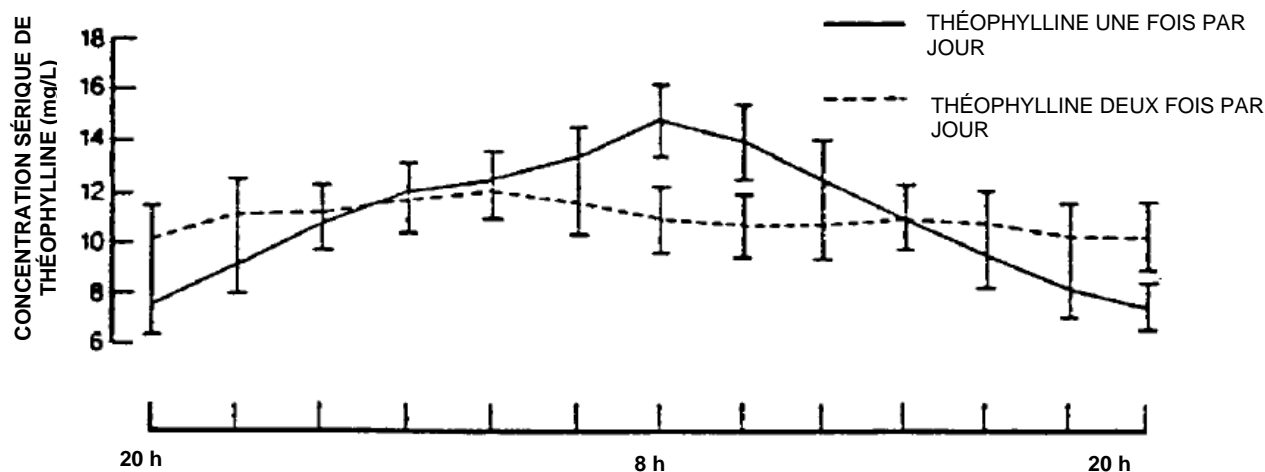
14.2 Résultats des études

Une étude randomisée avec permutation en deux phases a été menée chez 12 asthmatiques traités pendant deux semaines par une dose de théophylline en comprimés administrée une fois par jour (à 20 h) et par une théophylline de référence 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 de chacune des deux semaines de traitement, les concentrations sériques de théophylline ont été mesurées toutes les 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 É-T) ainsi que les profils de la théophylline sérique en fonction du temps figurent dans le tableau 8.

Tableau 8 : Théophylline sérique en fonction du temps

| | Dose quotidienne (mg) | C _{max} (mg/L) | C _{min} (mg/L) | T _{max} (heures) | ASC mg·h/L |
|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|------------|
| Théophylline une fois par jour | 783 ± 57 | 15,9 ± 4,5 | 6,5 ± 3,1 | 11,3 ± 3,3 | 271 ± 98 |
| Théophylline deux fois par jour | 766 ± 115 | 13,4 ± 4,8 | 8,7 ± 4,4 | 6,8 ± 3,8 | 263 ± 105 |

Figure 3 : Concentrations sériques de la théophylline obtenues suivant la prise de la théophylline une fois par jour et de la théophylline deux fois par jour (moyenne ± É-T)

En comparant les traitements, le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et le débit expiratoire de pointe (DEP) du matin étaient nettement plus élevés lors de la prise comprimés de théophylline à libération prolongée une fois par jour en soirée que lors de la prise de comprimés de théophylline deux fois par jour. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux traitements quant à la valeur du VEMS et du DEP du soir.

Le score attribué aux symptômes de l'asthme était nettement inférieur avec la théophylline une fois par jour, comme l'illustre le tableau 9.

Tableau 9 : Score moyen attribué aux symptômes de l'asthme \pm É-T de la moyenne pendant le traitement par la théophylline une fois par jour et la théophylline deux fois par jour

| Symptôme | Traitement par la théophylline une fois par jour | Traitement par la théophylline deux fois par jour | 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. |

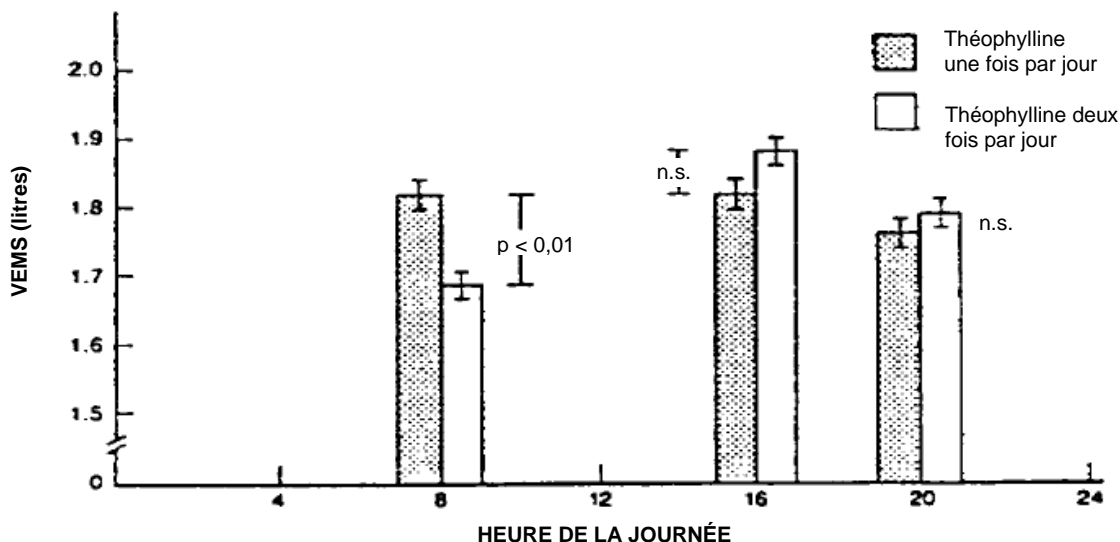
Les investigateurs ont conclu que la théophylline une fois par jour procurait une meilleure maîtrise des symptômes nocturnes sans aggravation des symptômes diurnes ni apparition d'effets secondaires significatifs, et que le moment optimal de la prise de la théophylline était un élément important à prendre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

Comparaison clinique à 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 la théophylline une fois par jour (à 20 h) et par la théophylline 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, 16 h et 20 h. Durant les 3 derniers jours de chaque traitement, les concentrations sériques de théophylline une fois par jour et la spirométrie ont été mesurées à 8 h, 16 h et 20 h. La théophylline 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 dans des limites thérapeutiques acceptables.

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

Figure 4 : Moyenne \pm É-T de la moyenne du VEMS pendant trois jours consécutifs chez 22 asthmatiques adultes avec la théophylline une fois par jour et avec la théophylline deux fois par jour



Comparaison entre l'effet de l'administration au lever ou au coucher de la théophylline 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'une dose quotidienne de théophylline administrée le matin ou le soir. Après une phase préliminaire d'ajustement posologique, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir la théophylline active une fois par jour à 8 h ou à 22 h, et un placebo identique à l'autre heure d'administration. 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 toutes les 2 heures pendant 40 heures consécutives. Au cours de cette période de 40 heures, on a effectué une spirométrie à 8 h, 14 h, 22 h et 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 \pm É-T de la moyenne des profils de la théophylline sérique à l'état d'équilibre après l'administration de la théophylline une fois par jour

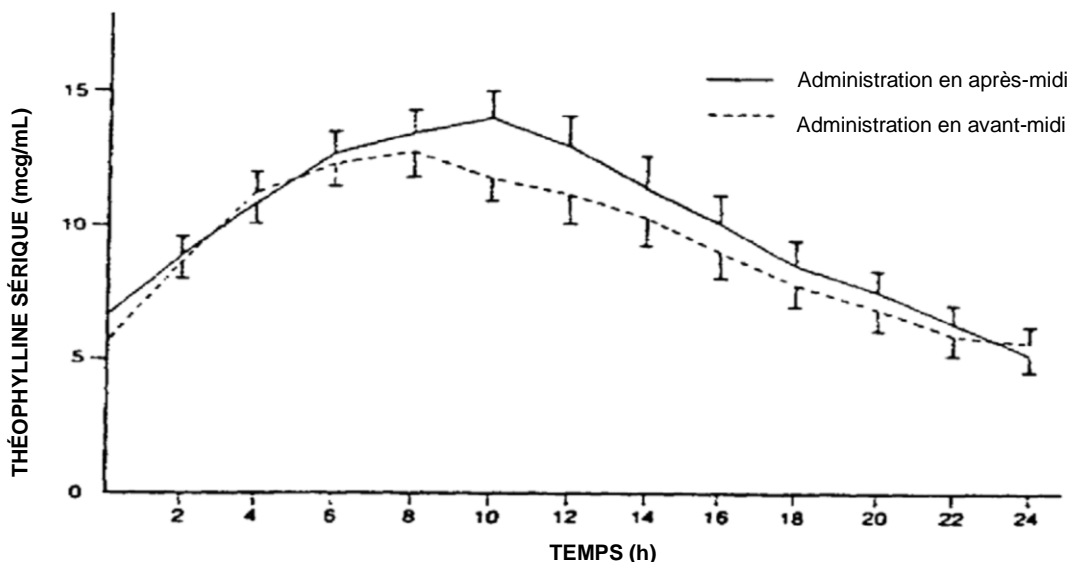


Tableau 10 : Moyenne \pm É-T de la moyenne des paramètres pharmaceutiques de la théophylline administrée une fois par jour le matin ou le soir

| | Dose du matin | Dose du soir |
|-------------------|------------------|------------------|
| C_{\max} (mg/L) | 14,5 \pm 1,0 | 16,3 \pm 1,1 |
| C_{\min} | 5,5 \pm 0,7 | 5,0 \pm 0,6 |
| T_{\max} | 8,1 \pm 0,9 | 10,1 \pm 1,0 |
| ASC | 235,5 \pm 18,7 | 256,0 \pm 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 pulmonaire. Le VEMS (exprimé en pourcentage du meilleur volume quotidien) a démontré que les réactions à la spirométrie étaient nettement 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 nettement 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 la théophylline ont opté pour la dose en soirée.

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Études de biodisponibilité comparative

Études de biodisponibilité comparative

Une étude randomisée, à doses multiples et avec permutation visant à comparer la biodisponibilité des comprimés APO-THEO ER à 600 mg (Apotex Inc.) et des comprimés Uniphyll^{MD} à 600 mg (Purdue Pharma, Canada), administrés sous forme de comprimés (1 x 600 mg) toutes les 24 heures pendant 7 jours, a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 26 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Théophylline (7 x 600 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 95 % |
| ASC _{tau,ée} (mcg•h/mL) | 141,67 145,86 (23,50) | 134,33 137,98 (25,84) | 105,5 | 96,1 à 115,7 |
| C _{max,ée} (mcg/mL) | 8,30 8,52 (21,69) | 8,38 8,59 (23,98) | 99,0 | 90,2 à 108,6 |
| C _{min,ée} (mcg/mL) | 3,02 3,40 (45,63) | 2,72 2,88 (35,45) | 110,9 | 93,2 à 132,0 |
| T _{max} ³ (h) | 6,23 (40,43) | 6,81 (62,60) | | |
| FL ³ (%) | 88,00 (30,44) | 101,17 (17,34) | | |

¹ Comprimés APO-THEO ER (théophylline à libération prolongée), 600 mg (Apotex Inc.).

² Comprimés Uniphy^{MD} (théophylline à libération prolongée), 600 mg (Purdue Pharma, Canada).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à dose unique et avec permutation portant sur les comprimés APO-THEO ER de 600 mg (Apotex Inc.) et les comprimés Uniphy^{MD} de 600 mg (Purdue Pharma, Canada) a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 29 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Théophylline (1 x 600 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 95 % |
| ASC _T (mcg•h/mL) | 133,78 141,20 (32,92) | 131,34 139,76 (36,80) | 101,9 | 88,2 à 117,6 |
| ASC _I (mcg•h/mL) | 138,62 145,87 (32,04) | 136,68 144,96 (35,91) | 101,4 | 88,4 à 116,7 |
| C _{max} (mcg/mL) | 6,58 6,70 (18,91) | 6,63 6,84 (25,26) | 99,3 | 90,7 à 108,8 |
| T _{max} ³ (h) | 9,86 (60,76) | 7,21 (60,18) | | |
| T _{1/2} ³ (h) | 6,94 (19,11) | 7,83 (23,98) | | |

¹ Comprimés APO-THEO ER (théophylline à libération prolongée), 600 mg (Apotex Inc.).

² Comprimés Uniphy^{MD} (théophylline à libération prolongée), 600 mg (Purdue Pharma, Canada).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à dose unique et avec permutation portant sur les comprimés APO-THEO ER de 600 mg (Apotex Inc.) et les comprimés Uniphy^{MD} de 600 mg (Purdue Pharma, Canada) a été menée chez des sujets adultes masculins nourris (repas riche en matières grasses et en calories) et en bonne santé. Les données de biodisponibilité comparative chez 30 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Théophylline (1 x 600 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 95 % |
| ASC _T (mcg•h/mL) | 168,04 177,65 (33,00) | 171,49 179,99 (32,30) | 98,0 | 86,2 à 111,4 |
| ASC _I (mcg•h/mL) | 172,18 181,82 (32,63) | 175,95 184,39 (31,79) | 97,9 | 86,2 à 111,1 |
| C _{max} (mcg/mL) | 8,31 8,62 (27,47) | 8,49 8,70 (23,95) | 97,8 | 86,9 à 110,2 |
| T _{max} ³ (h) | 11,70 (47,62) | 10,80 (44,07) | | |
| T _{1/2} ³ (h) | 7,10 (28,62) | 7,48 (27,89) | | |

¹ Comprimés APO-THEO ER (théophylline à libération prolongée), 600 mg (Apotex Inc.).

² Comprimés Uniphyll^{MD} (théophylline à libération prolongée), 600 mg (Purdue Pharma, Canada).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénicité

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

Génotoxicité

La théophylline a été étudiée à l'aide du test d'Ames sur des bactéries et de tests cytogénétiques in vivo et in vitro. La théophylline a montré des signes limités de mutagénicité lors de ces tests. Les cellules de mammifères in vitro et in vivo ont montré une augmentation des échanges de chromatides sœurs, mais des résultats négatifs ont été observés dans toutes les autres analyses.

Toxicité pour la reproduction et le développement

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

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

rejetons nés vivants (dose moyenne et dose élevée) et une augmentation du nombre de jours nécessaires pour produire chaque portée (dose élevée).

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

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de produit – UNIPHYL^{MD}, Théophylline à libération prolongée – Comprimés à 400 mg et à 600 mg, Elvium Life Sciences, numéro de contrôle de la présentation : 241455, date de révision : 30 septembre 2020

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**Pr APO-THEO ER
Comprimés de théophylline à libération prolongée**

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

Pourquoi APO-THEO ER est-il utilisé?

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

Comment APO-THEO ER agit-il?

APO-THEO ER contient le médicament suivant : la théophylline. La théophylline dégage les voies aériennes de vos poumons pour vous permettre de mieux respirer.

Quels sont les ingrédients d'APO-THEO ER?

Ingrédient médicinal : théophylline

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

APO-THEO ER est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 400 mg et 600 mg

N'utilisez pas APO-THEO ER si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la théophylline, aux dérivés des xanthines, aux excipients utilisés dans ces médicaments, ou à tout ingrédient non médicinal présent dans APO-THEO ER;
- vous avez une maladie cardiaque;
- vous avez des ulcères dans l'estomac ou l'intestin grêle (ulcères gastroduodénaux);
- vous donnez ce médicament à votre enfant et que ce dernier prend également de l'éphédrine.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-THEO ER, 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;
- vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- vous avez plus de 55 ans, surtout si vous êtes un homme et en cas de maladie pulmonaire chronique;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous souffrez d'hypertension;
- votre taux d'oxygène dans le sang est faible (hypoxie);
- vous avez la grippe (influenza) ou un autre virus, ou avez récemment reçu un vaccin contre la grippe;

- vous avez une alimentation riche en glucides et pauvre en protéines;
 - vous êtes atteint de troubles thyroïdiens;
 - vous souffrez de crises convulsives (crises d'épilepsie ou convulsions);
 - vous avez une forte fièvre de façon soutenue;
 - vous êtes atteint de fibrose kystique;
-
- vous êtes né avec une affection, appelée porphyrie, qui touche vos cellules sanguines;
 - vous avez des problèmes de prostate ou avez de la difficulté à uriner;
 - vous avez des antécédents d'ulcère dans l'estomac ou l'intestin grêle (ulcères gastroduodénaux);
 - vous êtes enceinte ou songez à devenir enceinte. APO-THEO ER ne doit pas être utilisé pendant la grossesse;
 - vous allaitez ou pensez à allaiter. APO-THEO ER passe dans le lait maternel;
 - vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

APO-THEO ER ne doit pas être utilisé en cas d'urgence lorsqu'un soulagement rapide des problèmes respiratoires (bronchospasme) est requis.

APO-THEO ER 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 et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec APO-THEO ER :

- l'alcool;
- les antibiotiques, des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections virales, comme l'acyclovir;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le fluconazole, la terbinafine;
- les contraceptifs oraux (« la pilule »)
- l'aminoglutéthimide, un médicament utilisé pour traiter les affections dans lesquelles l'organisme produit trop d'une certaine hormone, par exemple dans le syndrome de Cushing et le cancer du sein;
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes respiratoires, comme les antagonistes des récepteurs de l'adénosine, l'éphédrine et les xanthines;
- le glucagon, utilisé pour traiter un faible taux de glucose dans le sang;
- les médicaments utilisés pendant une intervention chirurgicale, comme l'halothane;
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme les interférons, la lomustine, le méthotrexate;
- le lithium, utilisé pour traiter les problèmes de santé mentale;
- si vous avez eu ou prévoyez recevoir le vaccin contre la grippe;
- les 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;
- les médicaments utilisés pour empêcher la coagulation du sang et prévenir les caillots sanguins;
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression;
- le thiabendazole, un médicament utilisé pour tuer les vers, par exemple les anguillules et les nématodes;

- les médicaments utilisés pour traiter la dépression appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme la fluvoxamine;
- le ritonavir, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH;
- le roflumilast, un médicament utilisé pour traiter le problème respiratoire appelé MPOC. Ce médicament ne doit pas être pris avec APO-THEO ER.

Comment prendre APO-THEO ER :

- Prenez APO-THEO ER exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Ne modifiez PAS votre dose sans en avoir parlé à votre professionnel de la santé.
- Prenez APO-THEO ER avec votre repas du soir ou peu de temps après.
- Avalez vos comprimés APO-THEO ER avec un grand verre d'eau en position debout ou assise, pour vous assurer qu'ils atteignent rapidement votre estomac.
- Il ne faut PAS briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés. Les comprimés peuvent être fractionnés en deux seulement si votre professionnel de la santé vous a demandé de le faire.
- Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pour s'assurer que vous prenez la dose qui vous convient.

Posologie habituelle :

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

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

Surdose :

Une surdose d'APO-THEO ER peut entraîner de graves effets secondaires, comme des battements de cœur rapides ou irréguliers, des crises convulsives, un choc et même la mort. Ces effets peuvent survenir sans signes avant-coureurs et ne pas être précédés d'effets secondaires moins graves comme des nausées ou de l'agitation.

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

Dose oubliée :

L'oubli de doses peut faire réapparaître les symptômes d'asthme et de bronchite. Si cela se produit, communiquez avec votre professionnel de la santé. Si vos symptômes s'aggravent et que vous avez pris votre médicament régulièrement, vous devez aussi communiquer avec votre professionnel de la santé.

Si vous avez manqué une dose et qu'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis que vous avez manqué votre dose, 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. Si plus de 18 heures se sont écoulées depuis que vous avez manqué votre dose, attendez votre prochaine prise selon le schéma posologique habituel.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-THEO ER?

Lorsque vous prenez APO-THEO ER, vous pourriez ressentir des effets secondaires

qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce document, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- douleur à l'estomac, maux d'estomac
- nausées
- vomissements
- perte d'appétit
- maux de tête
- étourdissements
- difficulté à dormir
- agitation, irritabilité ou tremblements
- éruption cutanée, démangeaisons

APO-THEO ER peut entraîner des effets secondaires tels que maux de tête, nausées et vomissements. Si ces effets secondaires se manifestent à tout moment pendant votre traitement par APO-THEO ER, vous devez communiquer avec votre médecin avant de prendre toute dose supplémentaire.

Si vous faites de la fièvre ou souffrez d'une infection virale (p. ex. la grippe), on devra peut-être ajuster votre posologie d'APO-THEO ER. S'il survient certains effets secondaires, au cours d'une telle infection, abstenez-vous de prendre la dose suivante d'APO-THEO ER et consultez votre professionnel de la santé.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|--------------|---|
| Symptôme/effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale |
| | Cas graves seulement | Tous les cas | |
| PEU FRÉQUENT Réactions allergiques graves : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer | | | ✓ |
| Tremblements : tremblements involontaires du corps ou des bras et des jambes | | ✓ | |
| Problèmes cardiaques : battements cardiaques rapides, forts ou irréguliers, sensation que votre cœur saute un battement (palpitations) | | ✓ | |
| Crises convulsives : crises d'épilepsie ou convulsions | | | ✓ |

| | | | |
|----------------------------|--|---|--|
| | | | |
| Difficulté à uriner | | ✓ | |

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation :

Conservez les comprimés à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C).

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-THEO ER :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements sur le médicament destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 03 juin 2021