

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrUNIPHYL®

Comprimés de théophylline à libération prolongée
400 mg et 600 mg

BRONCHODILATATEUR

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering, ON
L1W 3W8

No de contrôle : 126474

DATE OF REVISION:
11 mars 2009

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

PrUNIPHYL®

(comprimés de théophylline à libération prolongée de 400 mg et 600 mg)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Bronchodilatateur

ACTIONS

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 muco-ciliaire, inhiber la libération du médiateur anaphylactique, supprimer l'inflammation provoquée par le médiateur et améliorer la contractilité du diaphragme.

Uniphyll® (comprimés de théophylline à libération prolongée) est 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 formule 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

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

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 mécanisme d'action de la théophylline n'est pas complètement compris et certaines observations 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 50 %. 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, le 3-méthylxanthine et l'acide 1-méthyluréique comptent chacun pour 10 % à 15 % et le 1-méthylxanthine est excrété en quantités plus faibles.

Les concentrations sériques thérapeutiques optimales de théophylline généralement acceptées sont de 10 à 20 mg/L (55 à 110 µmol/L). Des concentrations supérieures à 20 mg/L (110 µmol/L) entraînent habituellement des réactions toxiques. Un certain nombre de variables, notamment l'âge, la médication concomitante, l'état pathologique et le tabagisme influencent la pharmacocinétique de la théophylline (Voir **PRÉCAUTIONS**). Par conséquent, la posologie

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

d'entretien thérapeutique optimale pour chaque patient doit être déterminée par ajustement posologique personnalisé.

À l'état d'équilibre, les comprimés **Uniphyl** administrés une fois par jour 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 sériques maximales et minimales de théophylline est de 130 %.

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

INDICATIONS

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

CONTRE-INDICATIONS

Uniphyl® (comprimés de théophylline à libération prolongée) ne devraient pas être administrés dans les cas d'hypersensibilité aux xanthines, de coronaropathie si la stimulation cardiaque risque d'être préjudiciable ou d'ulcère gastroduodéal actif.

MISES EN GARDE

Dans certaines situations cliniques qui requièrent une bronchodilatation immédiate, comme une attaque d'asthme, **Uniphyl®** (comprimés de théophylline à libération prolongée) n'est pas approprié.

Puisque l'index thérapeutique de la théophylline est étroit, la marge de sécurité au-delà des doses thérapeutiques est faible.

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

La clairance de la théophylline peut être affectée par diverses pathologies, l'âge du patient, l'emploi concomitant d'autres médicaments et le mode de vie (voir **PRÉCAUTIONS**).

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

PRÉCAUTIONS

Renseignements généraux : La même dose de théophylline administrée à différents patients engendre des variations marquées dans les concentrations sanguines. Pour certains patients, des doses considérées comme conventionnelles peuvent entraîner des concentrations sériques élevées. On doit toujours tenir compte de la possibilité d'un surdosage pouvant entraîner de graves effets secondaires, tels une tachycardie, des arythmies, des convulsions, un collapsus

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyll[®]

vasculaire, voire la mort, pouvant survenir sans signes avertisseurs moins graves comme des nausées ou de l'agitation.

Cette variabilité dans les concentrations sanguines est surtout imputable aux différences de vitesse du métabolisme des patients. On conseille donc de personnaliser le régime posologique. L'idéal consisterait à déterminer les concentrations sériques de théophylline de tous les patients pour permettre d'établir des doses et un régime posologique en fonction de chacun d'eux afin de maintenir une concentration thérapeutique, 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 mg/L (82,5 µmol/L) et des concentrations supérieures à 20 mg/L (110 µmol/L) sont habituellement très toxiques pour la plupart des adultes.

Bien qu'**Uniphyll[®]** (comprimés de théophylline à libération prolongée) 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 réaction clinique. Si l'on modifie le produit à base de théophylline et que ce changement entraîne une modification de l'équivalence en théophylline anhydre, on doit ajuster la posologie en conséquence.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

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

- insuffisance hépatique ou rénale;
- 55 ans et plus, surtout les hommes et en cas de maladie pulmonaire chronique;
- insuffisance cardiaque de toute origine;
- influenza actif ou autre maladie virale ou après l'immunisation anti-influenza;
- régime alimentaire riche en glucides et pauvre en protéines;
- patients prenant certains médicaments comme la cimétidine, la ciprofloxacine, la norfloxacine, l'érythromycine et la troléandomycine;
- maladie thyroïdienne ou traitement connexe pouvant modifier les taux de théophylline plasmatique.

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

Les patients qui métabolisent la théophylline rapidement, notamment les jeunes gens, les fumeurs et certains adultes non fumeurs ne constituent peut-être pas des cas aptes à recevoir une seule dose par jour. Chez ce type de personnes, l'écart entre les concentrations de théophylline peut être supérieur à celui désiré, peut 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 serait indiqué de répartir la dose quotidienne de théophylline en deux parties égales.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

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

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

Plusieurs patients qui ont besoin de théophylline peuvent faire de la 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.

On devra l'administrer avec prudence aux patients atteints de maladie cardiaque grave, d'hypoxémie grave, d'hypertension, d'hyperthyroïdie, de lésions myocardiques aiguës, de cœur pulmonaire, d'insuffisance cardiaque globale, de troubles hépatiques et aux personnes âgées (surtout les hommes).

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

Interactions médicamenteuses

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

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

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

Médicament	Influence de la théophylline
Glucosides digitaliques	- effet cardiaque
Thiazides	- diurèse
Médicaments néphrotoxiques	- néphrotoxicité

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyll®

Médicament	Influence de la théophylline
Lithium	- rapport de clairance lithium/créatinine; donc diminution des niveaux sériques de lithium
Amines sympathomimétiques	- toxicité, - stimulation du SNC
Anticoagulants coumariniques	- activité anticoagulante - concentrations sanguines de prothrombine et de fibrinogène - temps de prothrombine
Allopurinol	- action antihyperuricémique
Probenécide et dérivés pyrazoliques	- action uricosurique

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

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

Grossesse et lactation : La théophylline traverse la barrière placentaire et passe librement dans le lait maternel où l'on observe des concentrations semblables aux concentrations plasmatiques. L'administration sécuritaire du produit au cours de la grossesse n'a pas été établie en termes de risques sur le développement du fœtus, mais les effets indésirables sur le développement fœtal

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyll®

n'ont pas non plus été établis. Par conséquent, l'administration de théophylline à la femme enceinte devra être évaluée en fonction du risque que représente l'asthme non maîtrisé.

Interactions des 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.

Interactions alimentaires : 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 **Uniphyll** est plus complète s'ils sont pris avec des aliments, que si le patient est à jeun (Voir **BIODISPONIBILITÉ et DONNÉES CLINIQUES**).

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 convulsions.

Les effets indésirables comprennent les suivants :

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

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

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

Rénaux : albuminurie, diurèse et hématurie.

Autres : hyperglycémie, tachypnée et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptomatologie : Traiter les symptômes dès qu'ils surviennent. Les comprimés à libération prolongée peuvent libérer le médicament pendant plusieurs heures. Les premiers symptômes pouvant mener à un délire léger sont l'insomnie, l'agitation, une légère excitation ou irritabilité et un pouls rapide. Des troubles sensoriels tels l'acouphène ou des éclairs lumineux sont fréquents. L'anorexie, les nausées et les vomissements sont aussi souvent des manifestations précoces d'un surdosage de théophylline.

On peut observer de la fièvre, une diurèse, une déshydratation et une soif excessive. 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

A. Surveillance des niveaux 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

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

produire chez les patients ayant pris un surdosage de théophylline à libération prolongée (un rapport sur une ingestion volontaire mortelle attribue ce fait à l'accumulation de comprimés dans le tube digestif). Il serait prudent 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 le surdosage oral est diagnostiqué mais sans convulsions :

- 1) Provoquer le vomissement.
- 2) Administrer un purgatif (ceci est particulièrement important lorsqu'une préparation à libération prolongée a été prise).
- 3) Administrer du charbon activé.

C. Si le malade fait des convulsions :

- 1) Dégager les voies aériennes.
- 2) Administrer de l'oxygène.
- 3) Traiter les convulsions par administration i.v. de diazépam, de 0,1 à 0,3 mg/kg jusqu'à un maximum de 10 mg.
- 4) Surveiller les signes vitaux, maintenir la tension artérielle et assurer une hydratation appropriée.

D. Coma à la suite des convulsions :

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On devra adapter l'administration et la posologie de la théophylline en fonction de la réaction clinique 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 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 10 et 20 mg/L (55 à 110 µmol/L). Le calcul de la posologie doit être basé sur la masse maigre de l'organisme (poids

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

corporel idéal). Des concentrations sériques de 20 mg/L (110 µmol/L) constituent une excellente référence en termes de toxicité (voir **PRÉCAUTIONS**).

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

Chez les patients présentement traités à la théophylline orale, le traitement par **Uniphyl®** (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 **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 démontré que la réponse clinique obtenue avec la prise en soirée était supérieure à celle obtenue 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 sériques maximales atteintes en début de matinée, moment où la bronchoconstriction et les symptômes sont au plus haut pour de nombreux asthmatiques.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

On recommande de prendre **Uniphyl** avec des aliments, ou à une à deux heures d'un repas, certaines études ayant démontré 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 réaction clinique 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.

La surveillance des niveaux sériques de théophylline est importante, surtout en début de traitement et au cours de l'ajustement posologique. Pour que les niveaux 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 sériques maximales et minimales de théophylline est de 130 %. (Pour de plus amples renseignements sur le temps pris pour atteindre les concentrations maximales de

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

théophylline et sur la relation entre la concentration atteinte 12 heures après la prise du médicament et la concentration de pointe réelle, voir **BIODISPONIBILITÉ** et **DONNÉES CLINIQUES**).

La concentration sérique de théophylline optimale généralement acceptée se situe entre 10 et 20 mg/L (55 à 110 µmol/L), bien que certains patients obtiennent un très bon effet bronchodilatateur à des niveaux sériques inférieurs à 10 mg/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, la dose qui sera la moins élevée des deux).

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

PRÉSENTATION

Uniphyl® (comprimés de théophylline à libération prolongée) est offert en concentrations de 400 mg et 600 mg.

Les comprimés **Uniphyl** de 400 mg sont ronds, plats, blancs et sécables. Ils sont monogrammés

$\frac{U}{400}$ sur un côté et PF sur l'autre.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

Les comprimés **Uniphyl** de 600 mg ont la forme de capsules, concaves, blanches et sécables. Ils sont monogrammés $\frac{U}{600}$ sur un côté et PF sur l'autre.

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

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

Conserver à la température ambiante, inférieure à 30°C (86°F).

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Votre médecin vous a prescrit **Uniphyl®** (comprimés de théophylline à libération prolongée) contenant de la théophylline incorporée à un système de libération prolongée. La théophylline dégage les voies aériennes pour vous permettre de mieux respirer, et le mode de libération prolongée d'**Uniphyl** permet la diffusion graduelle de la théophylline; ainsi, la plupart des patients n'ont besoin que d'une seule dose quotidienne d'**Uniphyl**.

Quand Uniphyl ne devrait pas être utilisé

Uniphyl ne devrait pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à la théophylline ou aux xanthines;
- vous souffrez de maladie coronarienne;
- vous souffrez d'ulcères gastro-duodénaux.
-

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

Uniphyl n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans.

Vous devriez aussi informer votre médecin si vous :

- commencez ou arrêtez de fumer; allaitez, êtes enceinte ou désirez devenir enceinte;
- vous faites de l'insuffisance rénale ou hépatique;
- avez plus de 55 ans, particulièrement un homme et que vous souffrez de maladie pulmonaire chronique;

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

- souffrez de maladie cardiaque;
- avez la grippe ou autres maladies virales ou après une immunisation anti-grippale;
- avez une alimentation riche en glucides et faible en protéines;
- vous prenez certains médicaments (voir Interactions médicamenteuses, ci-dessous);
- vous souffrez d'une maladie de la grande thyroïde;
- vous souffrez d'épilepsie (crises ou convulsions).

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

Interactions médicamenteuses

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

- aminogluthétimide, antibiotiques, éphédrine, fluconazole, glucagon, halothane, interféron, lithium, lomustine, méthotrexate, contraceptifs oraux ou autres xanthines;
- soit vous avez ou aurez des injections anti-grippales;
- médicaments contre l'alcoolisme, asthme, épilepsie, goutte, problèmes cardiaques, insomnie (problèmes de sommeil), ulcères gastriques, problèmes de glande thyroïde, tuberculose;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*),
- thiabendazole (un médicament utilisé pour tuer les vers, par exemple les nématodes et les ascarides);

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

- viloxazine ou inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, p. ex., fluvoxamine (médicaments pour traiter la dépression).

Comment prendre Uniphyl

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

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

L'oubli de doses peut faire réapparaître les symptômes d'asthme et de bronchite, tandis que prendre plus que la dose prescrite d'**Uniphyl** peut entraîner des effets secondaires tels que maux de tête, nausées et vomissements. Si ces effets secondaires se manifestent au cours du traitement avec **Uniphyl**, contactez votre médecin avant de prendre toute dose supplémentaire. Si vos symptômes s'aggravent et que vous avez pris votre médicament régulièrement, vous devriez aussi contacter votre médecin.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

Si vous vous rendez compte que vous avez manqué 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 manqué votre dose, attendez votre prochaine prise selon votre schéma posologique habituel.

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

Les effets secondaires que vous pouvez éprouver pendant que vous prenez Uniphyl

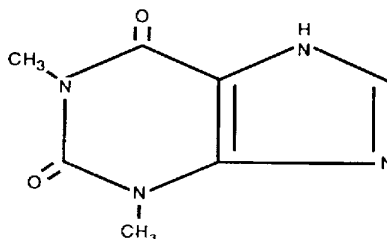
Pendant que vous prenez **Uniphyl**, vous pourriez vous sentir malade, avoir des malaises d'estomac, perdre l'appétit, avoir des maux de tête, faire de la tachycardie ou avoir des palpitations (battement cardiaque rapide et puissant) ou faire de l'arythmie (battement cardiaque irrégulier). Vous pourriez aussi avoir des problèmes de sommeil ou vous sentir agité, irritable et tremblant. On a parfois signalé des convulsions (crises d'épilepsie). Si un de ces problèmes vous gêne, ou si vous avez d'autres problèmes, veuillez contacter immédiatement votre médecin.

Surdose

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

CHIMIE

Structure :



Nom chimique : 1,3 diméthylxanthine

Poids moléculaire : 180,2 (anhydre)

198,2 (monohydrate)

Description : 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.

PHARMACOLOGIE

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

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyll®

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

Pharmacocinétique : La théophylline est habituellement absorbée promptement après une administration orale. Le médicament se lie aux protéines dans une proportion d'environ 55 à 65 % dans un éventail de concentrations plasmatiques thérapeutiques de 10 et 20 mg/L (55 à 110 $\mu\text{mol/L}$); 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.

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.

Le volume de distribution (V_d) 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 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.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyll®

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. Les concentrations sériques d'acide urique n'augmentent pas; le médicament n'est donc pas contre-indiqué en présence de goutte ou avec l'administration d'allopurinol.

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, de défaillance cardiaque globale et chez les patients qui prennent des macrolides et de la cimétidine. Les adultes âgés (plus de 55 ans) et les patients souffrant 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, à comparer 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.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyll®

L'administration d'un vaccin antigrippal et une infection due au virus de la grippe ont été associées à un taux anormal d'élimination de la théophylline et à des augmentations conséquentes des niveaux.

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.

BIODISPONIBILITÉ ET DONNÉES CLINIQUES

Biodisponibilité et comparaison clinique avec la théophylline deux fois par jour :

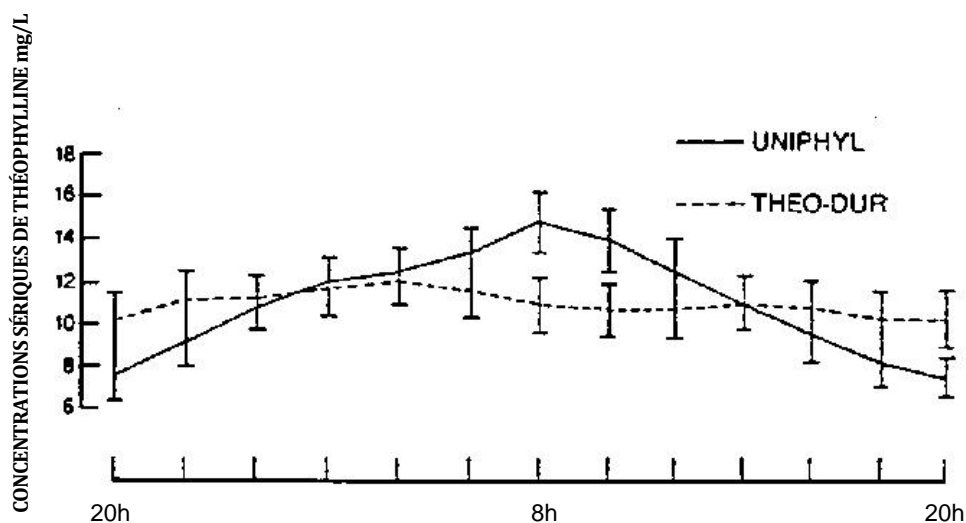
Une étude randomisée avec permutation en deux phases a été menée chez 12 asthmatiques traités pendant deux semaines avec une dose quotidienne d'**Uniphyll** (à 20 h) et une théophylline de référence deux fois par jour (Theo-Dur, Key Pharmaceuticals, à 8 h et 20 h). Les symptômes de l'asthme étaient consignés deux fois par jour. À la fin des deux semaines de 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, 6 h et 8 h.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
Comprimés Uniphyl®

Les paramètres pharmacocinétiques moyens (moyenne ± ET) et la théophylline sérique en fonction du temps figurent ci-dessous :

	Dose quotidienne (mg)	C _{max} mg/L	C _{min} mg/L	T _{max} heures	ASC mg.h/L
Uniphyl	783 ±57	15,9 ±4,5	6,5 ±3,1	11,3 ±3,3	271 ±98
Theo-Dur	766 ±115	13,4 ±4,8	8,7 ±4,4	6,8 ±3,8	263 ±105

Concentrations sériques de théophylline obtenues suivant la prise d'Uniphyl une fois par jour et de Theo-Dur deux fois par jour (moyenne ± ET) :



En comparant les traitements, le VEMS et le débit expiratoire de pointe du matin étaient nettement plus élevés au cours de la prise une fois par jour d'**Uniphyl** en soirée que la prise deux

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

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.

La cotation des symptômes de l'asthme était nettement moindre avec **Uniphyl**, comme l'illustre le tableau suivant.

Cotation moyenne \pm ETM des symptômes pendant le traitement avec 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	NS

Les chercheurs 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 facteur important dans le traitement de l'asthme.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyll®

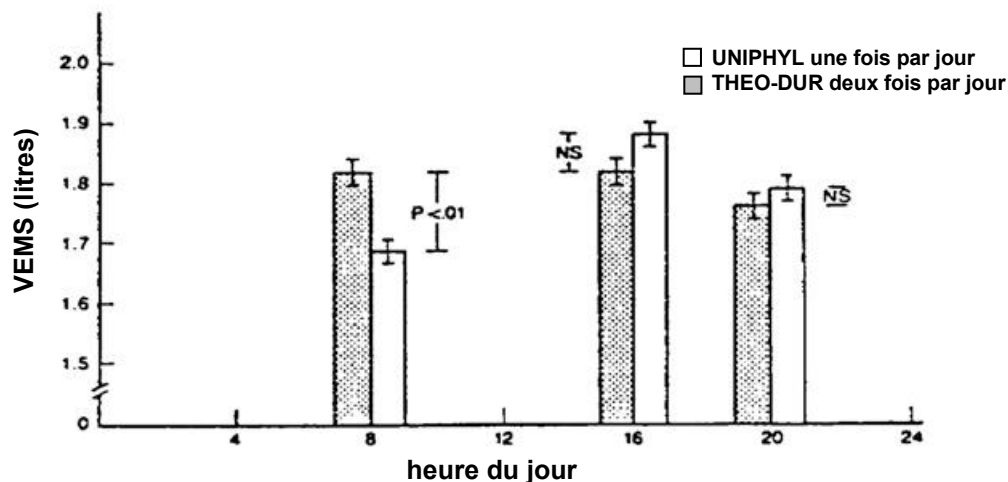
Comparaison clinique avec la théophylline deux fois par jour :

Une étude séparée à double insu avec permutations en deux phases a été menée chez 22 asthmatiques adultes prenant **Uniphyll** une fois par jour (à 20 h) ou Theo-Dur deux fois par jour (à 8 h et 20 h) pendant 7 jours. 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 la théophylline et la spirométrie ont été mesurées à 8 h, 16 h et 20 h.

Uniphyll 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 niveaux situés dans des limites thérapeutiques acceptables.

Contrairement aux résultats obtenus avec les concentrations de théophylline, **Uniphyll** a entraîné moins de fluctuations de la fonction pulmonaire durant la journée (voir figure ci-dessous), et la cotation de la respiration sifflante a été nettement plus faible. Au cours de cette étude, les deux médicaments ont été bien tolérés et peu d'effets secondaires ont été signalés. Les chercheurs ont conclu qu'**Uniphyll** une fois par jour a entraîné une meilleure stabilisation des voies aériennes des asthmatiques que la préparation à prendre deux fois par jour.

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 sur la biodisponibilité et l'efficacité clinique d'Uniphyl de l'administration au lever ou au coucher :

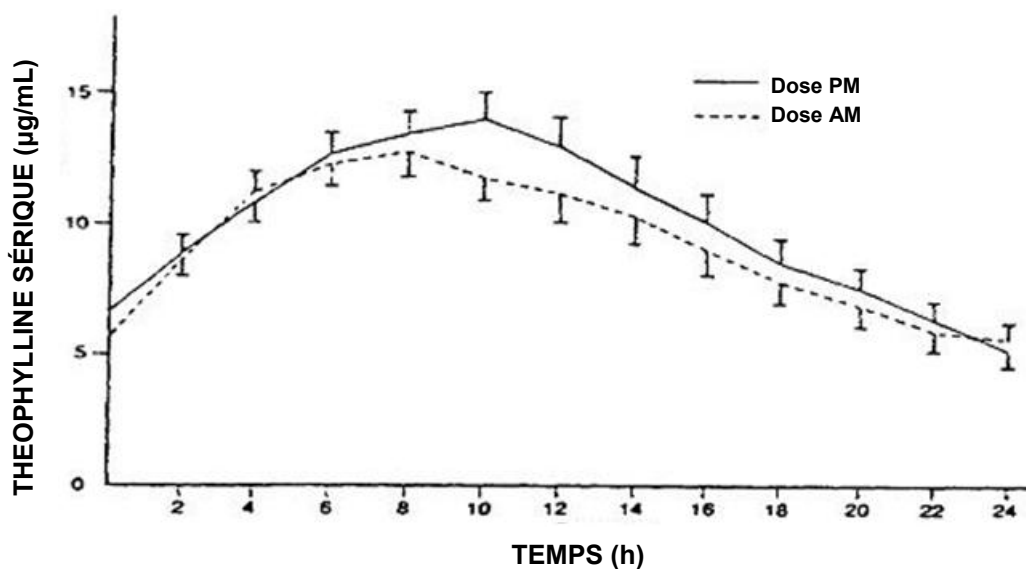
Une étude à double insu avec permutations en deux phases a été menée chez 17 asthmatiques afin de comparer la pharmacocinétique et l'efficacité clinique d'une dose quotidienne d'**Uniphyl** administrée le matin ou le soir²⁰. Après une phase préliminaire d'ajustement posologique, les patients ont été répartis au hasard à recevoir **Uniphyl** actif à 8 h ou à 20 h, et un placebo identique au moment de la prise de l'autre. 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 pour 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, 14 h, 22 h et 4 h la journée suivante. Puis les patients sont passés à la prise opposée et ont répété le protocole.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

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

Moyenne \pm ETM des profils de théophylline sérique à l'état d'équilibre après Uniphyl une fois par jour



Moyenne \pm ETM des paramètres pharmacocinétiques d'Uniphyl une fois par jour le matin et 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

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyll[®]

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 démontré que les réponses à la spirométrie étaient nettement meilleures à 4 h et à 8 h avec la dose du soir. De plus, les symptômes se manifestant 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 **Uniphyll** ont opté pour la dose en soirée.

Effet des aliments sur la biodisponibilité d'Uniphyll :

Étude à dose multiple

Une étude avec permutation quadruple², 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'**Uniphyll**. Après l'administration continue d'au moins 5 jours (à 18 h) tous les patients ont reçu une dose d'**Uniphyll** sous des conditions précises de jeûne, et les concentrations sériques de théophylline ont été mesurées aux 2 heures pendant 24 heures. La dose suivante d'**Uniphyll** 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).

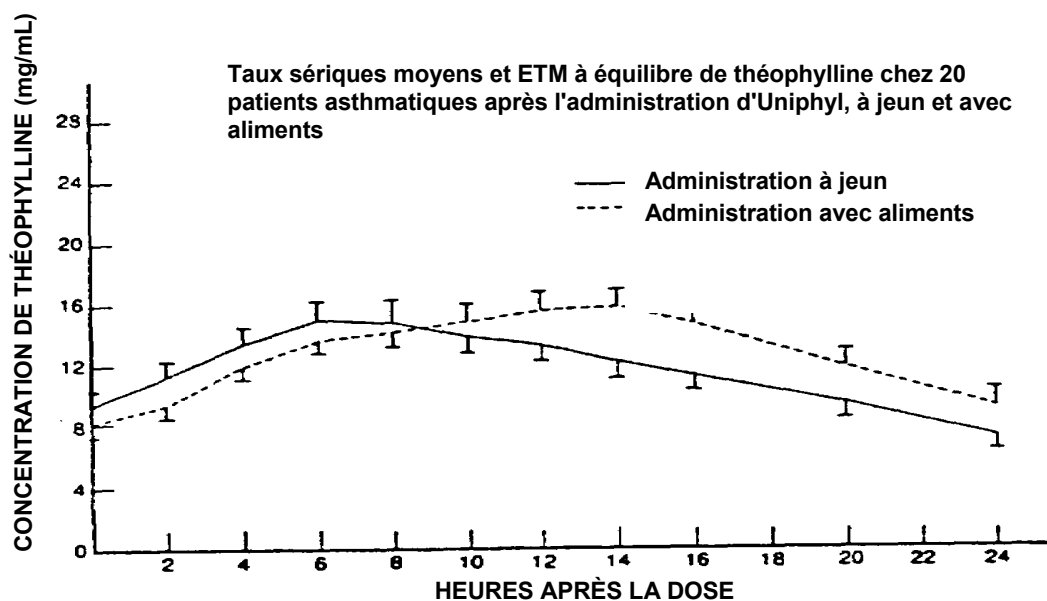
MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

Les résultats ont été les suivants (moyenne \pm ET) :

	À jeun	Avec aliments	Valeur p
ASC (mg.h/L)	284 \pm 93	313 \pm 85	<0,01
C _{max} (mg/L)	16,5 \pm 4,5	17,5 \pm 4,5	NS
T _{max} (heures)	8,5 \pm 4,6	11,4 \pm 3,6	<0,01
C _{min} (mg/L)	7,0 \pm 3,0	7,7 \pm 3,1	<0,01

Les concentrations sériques moyennes totales de théophylline en fonction du temps apparaissent ci-dessous :



Étude à dose unique

Une étude randomisée avec permutation à triple phase a été menée chez 12 sujets recevant des doses uniques de :

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

- 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 petit 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 entre l'administration du médicament avec des aliments et à jeun sur la pharmacocinétique et la biodisponibilité d'**Uniphyl**, comme l'indique le tableau ci-dessous (moyenne \pm ET) :

	À jeun	Avec aliments	Valeur p
ASC (mg.h/L)	100 \pm 51	179 \pm 67	<0,001
C _{max} (mg/L)	4,5 \pm 0,9	8,6 \pm 2,7	<0,05
T _{max} (heures)	5,5 \pm 1,7	12,0 \pm 4,0	<0,01
Fraction absorbée (%)	53 \pm 23	96 \pm 46	<0,05

Comparaison entre les études à dose multiple 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 dose multiple, 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 dose multiple, les patients jeûnaient pendant six heures, soit à partir de midi.

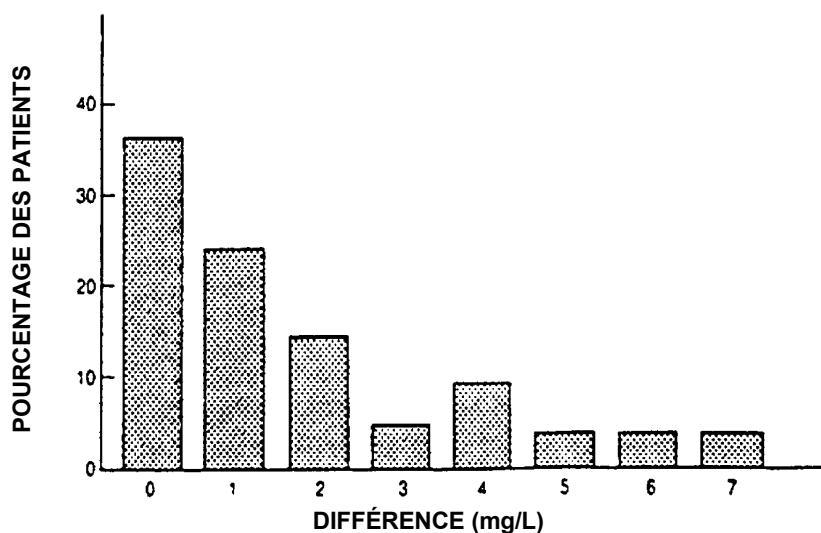
Les deux études indiquent qu'**Uniphyl** est absorbé plus complètement lorsque pris avec des aliments. Par conséquent, jusqu'à plus ample informé quant aux effets du jeûne prolongé sur la biodisponibilité d'**Uniphyl**, il est recommandé de prendre **Uniphyl** à 1 ou 2 heures du repas.

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 suivante 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 la théophylline sérique à l'état d'équilibre en fonction du temps.

CONCENTRATIONS APRÈS 12 HEURES
vs. LES CONCENTRATIONS MAXIMALES RÉELLES



Par conséquent, bien que 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 **Uniphyl** sont pris le matin, ou en soirée à jeun, les concentrations sériques maximales sont le plus souvent atteintes 8 heures après la prise.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Comprimés Uniphyl®

Les concentrations minimales surviennent presque toujours au moment de la prise (c'est-à-dire 24 heures après la dernière prise).

TOXICOLOGIE

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

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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arkinstall WW, Atkins ME, Harrison D, Stewart JH. Once-daily sustained release theophylline reduces diurnal variation in spirometry and symptomology in adult asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(2):316-21.
2. Arkinstall WW, Brar PS, Stewart JH. Repeated dosing of Uniphyl tablets under fed and fasting conditions: Comparison of serum theophylline levels, pulmonary function and asthma symptoms. *Ann Allergy* 1991;67(6):583-7.
3. Arkinstall WW, Hopkinson M, Rivington RN, Calcutt L, Aitken T, Stewart JH. The clinical significance of food-induced changes in the absorption of theophylline from Uniphyl® tablets. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(2):155-64.
4. Bauman JH, Lalonde RL, Self TH. Factors modifying serum theophylline concentrations: an update. *Immunol Allergy Pract* 1985;7(7):259-69.
5. Bukowskyj M, Nakatsu K, Munt P. Theophylline reassessed. *Ann Intern Med* 1984;101(1):63-73.
6. Cohen BM. Serum profile and bioavailability of a controlled-release theophylline formulation for once-daily use: Comparison with a 12-hour preparation. *J Asthma* 1984;21(5):305-9.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
Comprimés Uniphyll[®]

7. Cohen BM. Usefulness of a sustained release theophylline formulation (Uniphyllin) given once and twice daily to patients with reversible airflow obstruction. *Br J Clin Pract* 1983;10(Suppl. 23):46-53.
8. Coupe M. Self-poisoning with sustained-release aminophylline: A mechanism for observed secondary rise in serum theophylline. *Hum Toxicol* 1986;5(5):341-2.
9. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(2 Pt 2):297-301.
10. Ellis EF. Theophylline. *Clin Rev Allergy* 1983;1(1):73-85.
11. Fairshter RD, Busse WW. Theophylline - how much is enough? *J Allergy Clin Immunol* 1986;77(4):646-8.
12. Goldenheim PD, Schein LK. Chronotherapy of reversible airways disease with once-daily evening doses of a controlled-release theophylline preparation. *Ann NY Acad Sci* 1991;618:490-503.
13. Hendeles L, Iafrate RP, Weinberger M. A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release theophylline products. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9(2):95-135.
14. Hendeles L, Weinberger M. Theophylline a "state of the art" review. *Pharmacotherapy* 1983;3(1):2-44.

15. Ho K, Spino M. Theophylline in asthma: Once versus twice-daily dosing. *Can J Hosp Pharm* 1989;42(5):173-183,218.
16. Isles AF, MacLeod SM, Levison H. Theophylline: new thoughts about an old drug. *Chest* 1982;82(1 Suppl.):49S-54S.
17. Jonkman JHG, Upton RA. Pharmacokinetic drug interaction with theophylline. *Clin Pharmacokinet* 1984;9(4):309-34.
18. Karim A, Burns T, Wearley L, Streicher J, Palmer M. Food-induced changes in theophylline absorption from controlled-release formulations. Part 1. Substantial increased and decreased absorption with Uniphyll[®] tablets and Theo-Dur[®] sprinkle. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38(1):77-83.
19. Leslie S. The Contin delivery system: Dosing considerations. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(4 Pt 2):768-73.
20. Mangura BT, Maniatis T, Abdel Rahman MS, Bartholf R, Laviertes MH. Bioavailability of a once daily-administered theophylline preparation: A comparison study. *Chest* 1986;90(4):566-70.
21. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD, Goldenheim PD, Cherniack RM. Circadian variations in theophylline concentrations and the treatment of nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(2):475-8.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
Comprimés Uniphyl®

22. Polson JB, Krzanowski JB, Goldman AL, Szentivanyi A. Inhibition of human pulmonary phosphodiesterase activity by therapeutic levels of theophylline. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978;5(5):535-9.
23. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. A sustained release theophylline preparation: Efficacy in childhood asthma with low serum theophylline levels. *Ann Allergy* 1978;40(4):252-7.
24. Rivington RN, Calcutt L, Arkinstall WW, Stewart JH. Experience with Uniphyl: Observations on time of dosing and relationship to meals. In: Reed CE, ed. *Proceedings of the XII International Congress of Allergology and Clinical Immunology*. St. Louis, C.V. Mosby Co.;1986:98-100.
25. Rivington RN, Calcutt L, Child S, MacLeod JP, Hodder RV, Stewart JH. Comparison of morning versus evening dosing with a new once-daily oral theophylline formulation. *Am J Med* 1985;79 (6A):67-72.
26. Rivington RN, Calcutt L, Hodder RV, Stewart JH, Aitken TL. Safety and efficacy of once-daily Uniphyl tablets compared with twice-daily Theo-Dur tablets in elderly patients with chronic airflow obstruction. *Am J Med* 1988;85(1B):48-53.
27. Spector SL. Advantages and disadvantages of 24-hour theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(2 Pt 2):302-11.

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
Comprimés Uniphyl®

28. Weinberger M. The pharmacology and therapeutic use of theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73(5 Pt 1):525-40.

29. Welsh PW, Reed CE, Conrad E. Timing of once-a-day theophylline dosing to match peak blood levels with diurnal variation in the severity of asthma. *Am J Med* 1986;80(6):1098-102.