

**RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES
MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

CHOLEDYL ÉLIXIR EXPECTORANT

(Solution orale d'oxtriphylline et de guaifénésine, norme du manufacturier)

100 mg oxtriphylline et 50 mg guaifénésine /5 mL

BRONCHODILATATEUR - EXPECTORANT



8250, boul. Décarie, bureau 110
Montréal, QC
Canada, H4P 2P5

DATE DE RÉDACTION
11 Juillet 2005

DATE DE RÉVISION

Numéro de contrôle: 099744

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

CHOLEDYL ÉLIXIR EXPECTORANT

(Solution orale d'oxtriphylline et guaifénésine, norme du fabricant)

100 mg oxtriphylline et 50 mg guaifénésine /5 mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Bronchodilatateur-Expectorant

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'ÉLIXIR CHOLEDYL EXPECTORANT (oxtriphylline-guaifénésine) contient 64% de théophylline et possède les propriétés attribuées à la théophylline.

Comme c'est le cas pour les autres dérivés de la xanthine, le mode d'action précis de l'élixir CHOLEDYL Expectorant (solution orale d'oxtriphylline et guaifénésine, USP) n'a pas été déterminé. L'oxtriphylline stimule le système nerveux central, les muscles striés et le muscle cardiaque, décontracte certains muscles lisses, notamment ceux des bronches, entraîne une diurèse et augmente la sécrétion gastrique.

Les effets pharmacologiques de l'oxtriphylline sont essentiellement les mêmes que ceux de la théophylline, soit une stimulation de la fonction respiratoire, des effets inotrope et chronotrope positifs sur le cœur, une relaxation des muscles lisses, y compris ceux des bronches et des vaisseaux sanguins (sauf dans le cerveau), et une hausse de la diurèse.

En général, la théophylline est bien absorbée après l'administration par voie orale. Par rapport à l'aminophylline, l'oxtriphylline est considérée comme une substance plus soluble, plus stable, mieux absorbée par le tube digestif et moins susceptible d'irriter la muqueuse gastrique. Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques de 8 à 20 µg/mL, le médicament se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 55 à 65 %. Il n'est pas susceptible de subir d'importantes interactions par déplacement. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la théophylline, de 4,5 heures chez l'adulte (intervalle de 3,0 à 9,5 heures), est réduite à 3,6 heures (1,5 à 9,5 heures) chez l'enfant et varie considérablement d'un sujet à l'autre. Parallèlement à cette demi-vie relativement brève, les concentrations plasmatiques de la

théophylline atteignent l'état d'équilibre en moins de 1 ou 2 jours chez la plupart des patients. Après son absorption, la théophylline diffuse dans les liquides extracellulaires et se distribue uniformément dans tous les tissus. Par ailleurs, le métabolisme du médicament semble soumis à de fortes variations qui expliqueraient en grande partie les écarts importants de concentration sérique de la théophylline d'un sujet à l'autre. La théophylline est principalement métabolisée par le foie en acide 1-méthylurique et en acide 1,3-diméthylurique; environ 10 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Il est possible qu'elle soit soumise également à une excrétion biliaire suivie d'une réabsorption, mais cela n'a pas été démontré chez l'humain. Les enzymes responsables de la biotransformation de la théophylline ne sont pas connues, mais n'incluent pas la xanthine oxydase. Étant donné que la théophylline n'augmente pas la concentration sérique d'acide urique, ce médicament n'est pas contre-indiqué dans les cas de goutte ou en association avec l'allopurinol.

La théophylline agit surtout comme un bronchodilatateur et un myorésolutif en relâchant la paroi musculaire lisse des bronches et des vaisseaux sanguins pulmonaires. On a également démontré que l'aminophylline exerce un effet marqué sur la contractilité du diaphragme chez le sujet normal, de sorte qu'elle pourrait réduire la fatigabilité, et ainsi améliorer la contractilité du diaphragme en présence d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. Le mode d'action précis de la théophylline est encore inconnu. Bien que cette substance provoque une élévation des concentrations intracellulaires d'AMP cyclique en inhibant la phosphodiesterase, d'autres agents exercent une action semblable sans entraîner d'effet bronchodilatateur manifeste. D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets de la théophylline, tels que la translocation du calcium intracellulaire, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, la stimulation des catécholamines endogènes, l'antagonisme du métabolisme de la guanosine monophosphate cyclique et l'antagonisme des récepteurs de l'adénosine. Toutefois, aucun de ces mécanismes n'a été confirmé.

Une synergie médicamenteuse entre la théophylline et les bêta-stimulants a été démontrée in vitro. Des données in vivo obtenues à la suite de l'administration concomitante de ces médicaments ont révélé des effets additifs.

Pharmacocinétique

Un certain nombre de facteurs connus influent sur la demi-vie de la théophylline. L'alcoolisme chronique, surtout dans les cas d'hépatopathie (p. ex., la cirrhose ou une maladie du foie causée par l'alcoolisme), l'insuffisance cardiaque et l'administration concomitante de certains médicaments sont associés à une prolongation de la demi-vie (*voir* PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses). La clairance de la théophylline varie de très lente chez les nouveau-nés à rapide chez les enfants âgés de plus de 1 an. Elle se situe entre ces deux extrêmes chez la plupart des adultes non fumeurs. Chez l'enfant prématuré, la diminution de la clairance est liée au développement incomplet de la voie oxydative.

La demi-vie moyenne de la théophylline est de 3,7 heures (intervalle de 1 à 9 heures) chez l'enfant et de 7,7 heures (3 à 15 heures) chez l'adulte non fumeur. Elle est beaucoup plus courte chez le fumeur (1 ou 2 paquets de cigarettes/jour), où elle varie de 4 à 5 heures, que chez le non-fumeur. On pense que l'augmentation de la clairance liée à la cigarette est causée par une stimulation de la voie de biotransformation hépatique de la théophylline en réponse aux composantes de la fumée du tabac. On ne sait pas combien de temps cet effet persiste après l'abandon du tabac, mais une période d'abstinence de 3 mois à 2 ans peut être nécessaire avant que la clairance de la théophylline ne soit réduite au taux observé chez le non-fumeur.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'élixir CHOLEDYL Expectorant (oxtriphylline-guaifénésine) est indiqué dans le traitement symptomatique de l'asthme bronchique et d'autres maladies s'accompagnant de spasmes bronchiques telles que la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire chronique et où une expectoration est requise.

CONTRE-INDICATIONS

L'élixir CHOLEDYL Expectorant (oxtriphylline-guaifénésine) est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà manifesté une hypersensibilité à l'oxtriphylline ou à d'autres dérivés de la théophylline, en présence de maladie coronarienne si le médecin estime qu'une stimulation du myocarde peut être nocive et chez les patients présentant des troubles convulsifs sous-jacents

(à moins que leur état ne soit stabilisé à l'aide d'un anticonvulsivant). Il ne faut pas administrer ce médicament en cas d'ulcère gastro-duodéal.

MISES EN GARDE

Les enfants ont une sensibilité marquée aux xanthines, et celles-ci possèdent une marge d'innocuité étroite au-delà du seuil thérapeutique. L'élixir CHOLEDYL Expectorant (oxtriphylline-guaifénésine) n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 10 ans. La prudence est de rigueur en présence d'hypertension grave ou d'autres maladies cardiovasculaires.

Le dosage de la théophylline sérique ne fournit pas un indice précis de la toxicité, mais demeure la meilleure méthode de prédiction. Il est rare que la concentration sérique de théophylline soit supérieure à 20 µg/mL après l'administration adéquate de la dose recommandée. Malgré tout, une diminution de la clairance plasmatique de la théophylline, quelle qu'en soit la cause, peut entraîner une élévation de la concentration sérique du médicament et des effets toxiques, même si on administre les doses usuelles. Une diminution de la clairance de la théophylline a été démontrée chez les patients suivants : 1) patients présentant une altération de la fonction hépatique, 2) patients de plus de 55 ans, surtout les hommes et ceux qui sont atteints d'une maladie pulmonaire chronique, 3) patients atteints d'insuffisance cardiaque, quelle qu'en soit la cause, 4) patients qui ont une fièvre persistante, 5) nouveau-nés et bébés de moins de 1 an, et 6) patients qui prennent certains médicaments (*voir* PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses). Également, les infections virales des voies respiratoires supérieures ont été associées à une diminution de la clairance de la théophylline entraînant une toxicité. Dans les cas mentionnés ci-dessus, il arrive souvent que les concentrations sériques de théophylline se maintiennent longtemps après l'arrêt du traitement. Chez tous ces patients, une réduction de la dose et la surveillance des concentrations sériques de théophylline revêtent une importance particulière.

Des effets indésirables graves, telles des arythmies ventriculaires, des convulsions, voire la mort, peuvent survenir inopinément et constituer le premier signe de toxicité. Souvent en début de traitement, la théophylline peut aussi causer des effets toxiques moins graves (p. ex., des nausées et de l'agitation), généralement passagers, mais qui, lorsqu'ils persistent au cours du traitement d'entretien, sont souvent associés à une concentration sérique supérieure à 20 µg/mL. Une toxicité grave n'est pas systématiquement précédée d'effets indésirables moins graves. Par conséquent, le

dosage de la théophylline sérique est la méthode la plus sûre de prédire une toxicité susceptible de mettre la vie du malade en danger.

Un grand nombre de patients chez qui la théophylline est indiquée présentent une tachycardie en raison d'une maladie sous-jacente. Dans ces cas, il n'est pas toujours possible de déterminer une relation de cause à effet entre l'élévation de la concentration sérique de théophylline et la réaction en question.

La théophylline peut provoquer des troubles du rythme ou aggraver une arythmie existante. Toute modification importante du rythme cardiaque ou de la fréquence des battements justifie un examen approfondi et la surveillance du patient.

Les études chez les animaux de laboratoire (pourceaux miniatures, chiens et rongeurs) ont révélé des cas d'arythmie cardiaque et de mort subite (avec signes histologiques de nécrose myocardique) à la suite de l'administration concomitante d'un bêta-stimulant et d'une méthylxanthine. À l'heure actuelle, on ne connaît pas la portée de ces observations chez l'humain.

PRÉCAUTIONS

Au début du traitement par l'élixir CHOLEDYL EXPECTORANT (oxtriphylline-guaifénésine), il faut surveiller les patients de près afin de déterminer si cette association à dose fixe leur convient. Chez certains patients, il peut être préférable d'administrer les deux agents séparément, afin d'ajuster avec plus de précision la dose de chacun. La dose d'oxtriphylline requise pour obtenir la concentration thérapeutique dans le sang varie considérablement d'un patient à l'autre.

Les doses d'élixir CHOLEDYL EXPECTORANT (oxtriphylline-guaifénésine) doivent être espacées d'au moins quatre heures. Il faut en outre attendre au moins 12 heures avant de prendre l'élixir CHOLEDYL EXPECTORANT (oxtriphylline-guaifénésine) après l'administration d'une autre préparation à base de xanthine par voie orale, parentérale ou rectale. L'emploi concomitant d'une autre xanthine, sans égard à la voie d'administration, est à éviter chez tous les patients, surtout chez l'enfant.

Généralités

La demi-vie moyenne de la théophylline est plus courte chez les fumeurs de tabac et de marijuana que chez les non-fumeurs, mais la demi-vie chez un fumeur particulier peut être aussi longue que chez un non-fumeur. La théophylline ne doit pas être administrée en association avec d'autres dérivés de la xanthine. La prudence est de mise dans les cas d'hypoxémie et d'hypertension, ainsi que chez les patients qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal. La théophylline provoque parfois une irritation locale de la muqueuse digestive, mais les symptômes gastro-intestinaux sont le plus souvent attribuables à une médiation nerveuse centrale et associés à une concentration sérique de théophylline supérieure à 20 µg/mL.

Épreuves de laboratoire

Le dosage périodique de la théophylline sérique est indiqué afin de maintenir une concentration thérapeutique et d'évaluer le risque de toxicité. Il faut prélever l'échantillon de sérum lorsque la concentration plasmatique de la théophylline atteint son maximum, soit 1 à 2 heures après l'administration de la dose pour les préparations à libération immédiate. Il est important que le patient n'omette ni ne reçoive des doses additionnelles au cours des 48 heures précédentes, et que l'intervalle entre les doses soit raisonnablement constant.

L'ajustement de la posologie doit être fondé sur une méthode de dosage de la théophylline sérique conforme aux directives mentionnées ci-dessus, sinon les modifications de la dose risquent d'entraîner des signes de toxicité.

Les parents doivent être prévenus du risque de surdosage chez leur enfant. Les enfants ont une sensibilité marquée aux dérivés de la xanthine; au-delà des doses thérapeutiques, la marge d'innocuité est très étroite.

S'assurer que l'ÉLIXIR CHOLEDYL EXPECTORANT (oxtriphylline-guaifénésine) n'est pas administré à des enfants qui reçoivent un dérivé de la xanthine par voie rectale.

Envisager la possibilité d'un surdosage chez tous les patients, surtout lorsque de fortes doses sont administrées, car des réactions mortelles ont été signalées. Un surdosage d'oxtriphylline peut causer un collapsus vasculaire périphérique.

La même dose d'ÉLIXIR CHOLEDYL EXPECTORANT administrée à différents patients amène des concentrations sériques de théophylline très variables. Par conséquent, certains patients sont plus vulnérables à l'égard des effets indésirables graves. La grande variabilité des

concentrations sériques de théophylline s'explique probablement par des différences individuelles dans le métabolisme du médicament. Par conséquent, il est recommandé d'ajuster la posologie selon le patient. Idéalement, il faudrait déterminer la concentration sérique de théophylline chez tous les patients et en calculer la demi-vie afin d'établir une posologie qui permette d'assurer la réponse optimale du patient et l'absence de toxicité. La consommation de thé, de café ou de cacao peut modifier les résultats du dosage.

L'administration concomitante d'autres médicaments à base de xanthines est susceptible de fausser les résultats des dosages (méthode de Schack et Waxler) et pourrait entraîner des effets indésirables, notamment une stimulation du SNC chez l'enfant. La théophylline peut augmenter le taux d'acide urique sérique, les taux de catécholamines urinaires et les taux plasmatiques d'acides gras libres.

Le métabolisme de l'oxtriphylline peut être ralenti dans les cas de maladie pulmonaire ou cardiovasculaire grave et de dysfonctionnement hépatique. Dans ces cas, l'administration de doses normales peut entraîner des concentrations toxiques du médicament.

L'administration d'oxtriphylline en association avec des amines sympathicomimétiques ou avec d'autres dérivés de la xanthine impose la prudence. En général, les doses d'oxtriphylline doivent être espacées d'au moins six heures et ne doivent pas être administrées moins de 12 heures après l'ingestion d'une autre xanthine.

Cancérogenèse, mutagenèse et atteinte à la fertilité :

La théophylline n'a pas fait l'objet d'études de cancérogénicité à long terme. Une fragmentation chromosomique a été détectée dans des cultures de cellules humaines à des concentrations de théophylline pouvant atteindre 50 fois les concentrations sériques thérapeutiques chez l'humain. La théophylline n'a pas montré de pouvoir mutagène lors du test du gène létal dominant chez des souris mâles ayant reçu le médicament par voie intrapéritonéale à des doses atteignant 30 fois la dose quotidienne maximale par voie orale.

Aucune étude visant à déterminer l'effet de la théophylline sur la fertilité n'a été effectuée.

Grossesse :

L'ÉLIXIR CHOLEDYL EXPECTORANT traverse la barrière placentaire et passe librement dans le lait maternel, où sa concentration est semblable à celle retrouvée dans le plasma. L'innocuité

de la théophylline au cours de la grossesse n'a pas été établie en ce qui a trait au risque de malformation foétale, bien que l'administration de théophylline à la mère n'ait pas été associée à une augmentation du risque de malformation foétale. Par conséquent, il faut déterminer s'il y a lieu d'administrer de la théophylline aux femmes enceintes en tenant compte du risque d'asthme non maîtrisé.

Aucune étude n'a été effectuée relativement aux effets du théophyllinate de choline sur la reproduction chez l'animal. Il n'y a pas suffisamment de données provenant d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte pour déterminer si la théophylline peut nuire au fœtus lorsqu'elle est administrée à la mère, ou si elle peut causer des troubles de fertilité. Par conséquent, dans les cas de grossesse, le théophyllinate de choline ne doit être administré que si le besoin du médicament ne fait aucun doute.

Allaitement :

Jusqu'à ce que des études adéquates et bien contrôlées aient été effectuées en période d'allaitement, l'ÉLIXIR CHOLEDYL EXPECTORANT ne doit être administré qu'en cas de stricte nécessité à des femmes qui allaitent.

La théophylline passe dans le lait maternel et peut causer une irritabilité ou d'autres signes de toxicité chez le nourrisson. Étant donné que l'administration de théophylline à la femme qui allaite comporte un risque de réactions indésirables graves chez l'enfant, il faut déterminer s'il est nécessaire de suspendre l'allaitement, ou de cesser le traitement au cours de l'allaitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Pédiatrie :

Le recours à la théophylline chez les enfants de moins de 1 an n'est pas étayé par des essais cliniques à cause du petit nombre d'enfants évalués dans ce groupe d'âge. Selon les données consignées, l'administration de théophylline à des enfants de moins de 1 an, aux doses recommandées chez les enfants plus âgés (16 mg/kg/24 heures de théophylline anhydre), peut mener à des concentrations sériques toxiques. Ces données reflètent sans doute des différences quant au devenir du médicament en l'absence d'un système enzymatique complètement développé. Par conséquent, il faut bien soupeser les risques que comporte l'administration de la théophylline à des enfants de moins de 1 an en regard des avantages qu'elle représente. Si elle est nécessaire, la théophylline sera administrée à une dose

d'entretien conservatrice, conformément aux directives présentées à la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Interactions médicamenteuses :

Une synergie toxique a été signalée à la suite de l'administration concomitante d'éphédrine et peut se produire quand la théophylline est administrée avec d'autres bronchodilatateurs sympathicomimétiques. D'autres interactions médicamenteuses établies sont présentées dans le tableau suivant.

Médicament	Interaction
Allopurinol (fortes doses)	Élévation de la concentration sérique de théophylline
Antibiotiques (fluoroquinolones, acide pipémidique, clarithromycine, érythromycine, lincomycine, troléandomycine)	<i>Idem</i>
Cimétidine	<i>Idem</i>
Mexilétine	<i>Idem</i>
Contraceptifs oraux	<i>Idem</i>
Propranolol	Élévation de la concentration sérique de théophylline et blocage de l'effet du propranolol
Tacrine	Élévation de la concentration sérique de théophylline
Thiabendazole	<i>Idem</i>
Ticlopidine	<i>Idem</i>
Vérapamil	<i>Idem</i>
Isoprotérénol	Baisse de la concentration sérique de théophylline
Phénytoïne	Baisse de la concentration sérique de théophylline et de phénytoïne
Rifampine	Baisse de la concentration sérique de théophylline
Sulfinpyrazone	<i>Idem</i>
Adénosine	Diminution de l'effet de l'adénosine

Médicament	Interaction
Carbonate de lithium	Hausse de l'excrétion rénale du lithium
Furosémide	Augmentation de la diurèse provoquée par le furosémide
Hexaméthonium	Diminution de l'effet chronotrope induit par l'hexaméthonium
Réserpine	Tachycardie provoquée par la réserpine
Chlordiazépoxyde	Mobilisation des acides gras provoquée par le chlordiazépoxyde

L'ÉLIXIR CHOLEDYL EXPECTORANT bloque l'effet du propranolol. L'administration concomitante de morphine ou de curare peut bloquer l'effet de la théophylline, car ces médicaments provoquent une bronchoconstriction en stimulant la libération d'histamine. Le tabac et le phénobarbital diminuent la demi-vie de la théophylline, et la consommation d'alcool l'allonge. L'administration prolongée d'un dérivé de la xanthine à forte dose entraîne une néphrotoxicité. Il faut donc se rappeler que l'administration de théophylline en association avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques peut entraîner des effets toxiques concomitants. Les substances acidifiantes bloquent les effets de la théophylline, car elles augmentent l'excrétion urinaire des bases faibles, telles les xanthines, alors que les substances alcalinisantes les potentialisent en diminuant l'excrétion urinaire des bases faibles. L'administration concomitante de plusieurs dérivés de la xanthine peut provoquer une stimulation excessive du SNC.

Il est donc important de surveiller la concentration sérique de théophylline chez les patients qui reçoivent de l'érythromycine en concomitance avec de la théophylline. Les méthylxanthines augmentent les concentrations sanguines de prothrombine et de fibrinogène, diminuent le temps de prothrombine et, par conséquent, bloquent l'effet des anticoagulants coumariniques. Elles bloquent également l'effet uricosurique du probénécide, de la sulfapyrazone et des dérivés de la pyrazolone. L'administration d'une xanthine en association avec un sympathicomimétique peut provoquer une stimulation excessive du SNC. La cimétidine, l'érythromycine, le vaccin antigrippal et le propranolol peuvent potentialiser l'effet de la théophylline en diminuant sa clairance.

L'ÉLIXIR CHOLEDYL EXPECTORANT ainsi que les autres dérivés de la xanthine potentialisent l'effet diurétique des diurétiques thiazidiques et l'effet cardiaque des glucosides digitaliques.

L'oxtriphylline augmente le rapport de la clairance lithium/créatinine et peut ainsi diminuer l'effet du lithium en abaissant la concentration sérique.

Les interactions médicamenteuses suivantes ont également été associées à la théophylline: adénosine – diminution de l'effet de l'adénosine; furosémide – augmentation de la diurèse provoquée par le furosémide.

Interactions médicamenteuses – épreuves de laboratoire : Les méthodes d'analyse actuelles, notamment la chromatographie liquide à haute performance et le dosage radio-immunologique, fournissent des mesures précises des concentrations sériques de théophylline. En général, la présence de métabolites ou d'autres médicaments ne modifie pas les résultats de ces épreuves.

D'autres procédés analytiques nouveaux sont utilisés. Le médecin doit connaître la méthode utilisée pour le dosage de la théophylline, ainsi que les médicaments administrés en concomitance qui pourraient en fausser les résultats.

La théophylline et les autres méthylxanthines sont réputées pour causer une fausse élévation des concentrations d'acide urique mesurées par la méthode adaptée de Bittner.

Des effets toxiques découlant d'une élévation importante de la concentration sérique de théophylline ont été observés à la suite de l'administration concomitante d'érythromycine. Il est donc important de surveiller la concentration sérique de théophylline chez les patients qui reçoivent de l'érythromycine en concomitance avec de la théophylline.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables énumérées ci-après ont été observées par suite de l'administration du théophyllinate de choline, mais les données recueillies à ce jour ne sont pas suffisantes pour en estimer la prévalence. Les effets indésirables les plus fréquents sont généralement causés par un surdosage.

Les réactions indésirables observées par suite de l'administration de théophylline comprennent :

Appareil digestif

Nausées, vomissements, gêne dans la région supérieure de l'abdomen, douleur épigastrique, anorexie, réactivation d'un ulcère gastro-duodéal, crampes abdominales, diarrhée, hémorragie intestinale, hématomèse.

Système nerveux central

Céphalées, nervosité, insomnie, étourdissements, vertiges, excitation, irritabilité, agitation, hyperréflexivité, contractions musculaires, convulsions tonico-cloniques généralisées.

Appareil cardiovasculaire

Palpitations, tachycardie sinusale, accélération du pouls, vasoconstriction périphérique ou collapsus vasculaire périphérique, extrasystoles, bouffées vasomotrices, hypotension, défaillance circulatoire, arythmie ventriculaire.

Appareil urinaire

Albuminurie et hausse de la diurèse.

Reins

Potentialisation de la diurèse.

Peau

On observe de rares cas d'urticaire, de prurit généralisé, d'œdème de Quincke, d'eczéma de contact, d'éruptions et d'alopécie.

Sang

Très rarement, on a signalé une aplasie médullaire, une leucopénie, une thrombocytopénie et une diathèse hémorragique, bien que leur lien avec le traitement par la théophylline soit incertain.

Autres

Tachypnée, hyperglycémie et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes :

Les réactions le plus souvent observées par suite d'un surdosage d'ÉLIXIR CHOLEDYL EXPECTORANT (oxtriphylline-guaifénésine) ou de ses dérivés sont les suivantes :

Appareil digestif : anorexie, nausées, vomissements, douleur épigastrique, hématomèse, diarrhée.

SNC : en plus des réactions mentionnées plus haut, hyperréflexivité, fasciculations et convulsions tonico-cloniques. Ces réactions surviennent surtout en cas de surdosage chez de jeunes enfants ou des nouveau-nés.

L'insomnie, l'agitation, l'excitation légère ou l'irritabilité ainsi qu'un pouls rapide sont les symptômes précoces d'un surdosage pouvant évoluer vers un léger délire. Les *troubles sensoriels* tels l'acouphène et les éclairs lumineux sont fréquents. La fièvre, la diurèse, la déshydratation et une soif intense se manifestent également. L'intoxication grave entraîne des vomissements sanglants d'un aspect « marc de café », des tremblements, un spasme tonique en extension interrompu par des convulsions cloniques, des extrasystoles, une tachypnée, la stupeur et le coma. *Appareil cardiovasculaire* : en plus des réactions mentionnées plus haut, possibilité d'hypotension marquée et de collapsus circulatoire.

Un surdosage massif provoque des troubles cardiovasculaires et un collapsus respiratoire qui aboutissent au choc, à la cyanose et à la mort. *Appareil respiratoire* : possibilité de tachypnée et d'arrêt respiratoire. *Reins* : l'albuminurie, la microhématurie ainsi que l'excrétion accrue de cellules tubulaires rénales ont été observées. *Organisme en général* : syncope, collapsus, fièvre et déshydratation.

Prise en charge :

Il est recommandé de suivre les lignes directrices suivantes (selon l'état clinique du patient au moment de la consultation initiale).

Remarque : La guaifénésine est un dérivé du phénol (acide carbolique).

Traitement :

Dans les cas probables de surdosage par voie orale et en l'absence de convulsions :

- a) On peut faire vomir le patient s'il est conscient et s'il est observé dans les quelques heures suivant l'ingestion. Le lavage gastrique sera plus efficace si l'ingestion remonte à moins d'une heure.
- b) Administrer un purgatif. Une solution de sorbitol s'est révélée donner de bons résultats.
- c) Administrer des doses répétées de charbon activé et surveiller les concentrations sériques de théophylline.
- d) L'administration prophylactique de phénobarbital augmente le seuil convulsif chez les animaux de laboratoire. L'emploi de ce médicament peut être envisagé.

En présence de convulsions :

- a) Dégager les voies respiratoires.
- b) Administrer de l'oxygène.
- c) Maîtriser les convulsions à l'aide de diazépam administré par voie i.v., conformément aux directives établies.

Si les convulsions persistent, envisager le recours à l'anesthésie générale.

- d) Surveiller les signes vitaux, maintenir la tension artérielle et procurer au patient une hydratation adéquate.

Coma consécutif aux convulsions :

- a) Maintenir les voies respiratoires libres et assurer une bonne oxygénation.
- b) En cas de surdosage par voie orale, suivre les recommandations ci-dessus pour prévenir l'absorption du médicament en ayant soin de ne pas provoquer le vomissement, mais de recourir plutôt à l'intubation et au lavage gastrique, et d'administrer le purgatif et le charbon dans une sonde gastrique de gros calibre.
- c) Continuer de maintenir les fonctions vitales du patient et de lui procurer une hydratation adéquate jusqu'à ce que le médicament soit métabolisé.
- d) En général, le métabolisme de la théophylline est suffisamment rapide pour éviter de recourir à l'hémodialyse. Si l'administration répétée de charbon activé par voie orale est inefficace (les taux sériques de théophylline augmentent ou restent stables), l'hémo perfusion sur colonne de charbon activé sera peut-être nécessaire. Maintenir les fonctions vitales du patient et soulager ses symptômes. Souvent, les symptômes peuvent être maîtrisés au moyen d'un dépresseur du SNC tel qu'un barbiturique à action brève. Les convulsions peuvent être stabilisées au moyen d'un anesthésique, ou de diazépam par voie i.v. Il peut être nécessaire d'administrer une solution parentérale, une solution d'électrolytes ou de l'oxygène, et de recourir à un traitement de l'état de choc.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose initiale recommandée d'ÉLIXIR CHOLEDYL EXPECTORANT (oxtriphylline-guaifénésine) :

Patients de plus de 14 ans : 10 mL (2 cuillerées à thé) 4 fois par jour ; Patients de 10 à 14 ans : 5 mL (1 cuillerées à thé) 4 fois par jour.

Les équivalences en mg suivantes facilitent la conversion d'une préparation de xanthine à une autre : 100 mg de théophylline sur base anhydre = 118 mg d'aminophylline = 156 mg d'oxtriphylline = 200 mg de glycinat de sodium de la théophylline.

Composition

5 mL de solution rouge à saveur de cerise d'Élixir CHOLEDYL EXPECTORANT (oxtriphylline-guaifénésine) contiennent 100 mg d'oxtriphylline équivalant à 64,4 mg de théophylline anhydre, et 50 mg de guaifénésine. Ingrédients non médicinaux : alcool, anéthole, acide citrique, FD&C rouge n° 2, FD&C jaune n° 6, aromatisants, glycérine, citrate de sodium, cyclamate de sodium et sucre. Alcool : 20 %. Énergie : 74,1 kJ (17,7 kcal)/5 mL. Sodium : <1 mmol (10,4 mg)/5 mL. Sans gluten, lactose, parabène, sulfite ni tartrazine.

Stabilité et conservation

Conserver l'Élixir CHOLEDYL EXPECTORANT (oxtriphylline-guaifénésine) à température ambiante stable, entre 15 et 25 °C.

PRÉSENTATION

L'ÉLIXIR CHOLEDYL EXPECTORANT (oxtriphylline-guaifénésine) est disponible en flacons de 250 mL et 500 mL.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**Substance médicamenteuse**

Dénomination commune : Oxtriphylline-Guaifénésine

Dénomination chimique :

Oxtriphylline 1,3-diméthyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-purin-7-ure de 2-(Théophyllinate de choline) hydroxy-*N,N,N*-triméthyléthaniminium

Guaifénésine 1,2-Propanediol, 3-(2-methoxyphenoxy)-, (±)-. (±)-3-(*o*-methoxyphenoxy)-1, 2,-propanediol.

Formule brute :

Oxtriphylline $C_{12}H_{21}N_5O_3$

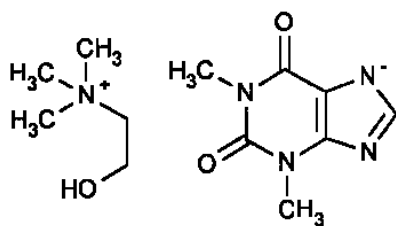
Guaifénésine $C_{10}H_{14}O_4$

Poids moléculaire :

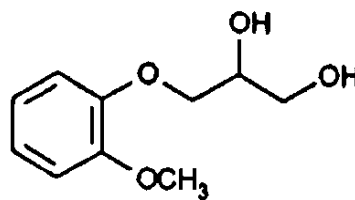
Oxtriphylline 283,33

Guaifénésine 198,22

Formule développée :



Oxtriphylline



Guaifénésine

RÉFÉRENCES

1. Birkett DJ, Miners JO, Attwood J. Evidence for a dual action of sulphinyprazone on drug metabolism in man: theophylline-sulphinpyrazone interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15:567-569.
2. Colli A, Buccino G, Cocciolo M, *et al.* Ticlopidine-theophylline interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41:358-362.
3. DiMarco JP, Sellers TD, Lerman BB, *et al.* Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:417-425.
4. Duncan, PE *et al.* Bronchodilator Drug Efficacy Via Cyclic AMP. *Thorax* 30: 192-196, 1975.
5. Fox RW, Saber SS, Lockey RF, *et al.* Study of oxtriphylline SA in 50 asthmatics. *J Asthma* 1963; 20(3):177-181.
6. Kamada AK, Hill MR, Brenner AM, *et al.* Effect of low-dose troleandomycin on theophylline clearance: implications for therapeutic drug monitoring. *Pharmacotherapy* 1992; 12:98-102.
7. Lew G, Murray WE, Lane JR, *et al.* Theophylline-thiabendazole drug interaction. *Clin Pharm* 1989; 8:225-227.
8. Niki Y, Soejima R, Kawane H, *et al.* New synthetic quinolone antibacterial agents and serum concentration of theophylline. *Chest* 1987; 92:663-669.
9. Orange, RP, *et al.* Immunological Release of Histamine and Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis from Human Lung. *J Exp Med* 134:136-148, 1971.
10. O'Rourke PP, Crone RK. Effect of isoproterenol on measured theophylline levels. *Crit Care Med* 1984; 12:373-375.
11. Paulus HE, Coutts A, Calabro JJ, *et al.* Clinical significance in hyperuricemia in routinely screened hospitalized men. *JAMA* 1970; 211:277-281.
12. Ritchie, JM. The Xanthines, *in* Goodman, L.S. and Gilman, A. (Eds.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 5, New York MacMillan Publishing Co., 1975, p. 374.

13. Schachter, RJ, *et al.* Pharmacology of Choline Theophylline. *Interna Rec of Medicine and G.P. Clinics*, 248-250, May 1954.
14. Schneider D, Gannion R, Sweeney K, *et al.* Theophylline and antiparasitic drug interactions: a case report and study of the influence of thiabendazole and mebendazole on theophylline pharmacokinetics in adults. *Chest* 1990; 97:84-87.
15. Smits P, Lenders JWM, Thien T. Caffeine and theophylline attenuate adenosine-induced vasodilation in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:410-418.
16. Stringer KA, Mallet J, Clarke M, Lindenfeld JA. The effect of three different oral doses on the disposition of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43(1):35-38.
17. Ueno K, Miyai K, Kato M, *et al.* Mechanism of interaction between theophylline and mexiletine. *DICP* 1991; 25:727-730.
18. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part 1). *Clin Pharmacokinet* 1991; 20:66-88.
19. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1991; 20:135-150.
20. Wijnands WJ, Vree TB. Interaction between the fluoroquinolones and the bronchodilator theophylline. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl C):109-114.
21. Wijnands WJA, Vree TB, van Herwaarden CLA. The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1986a; 22:677-683.