ANSM - Mis à jour le : 17/07/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DILATRANE 100 mg, gélule à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Théophylline..... 100 mg

Pour une gélule à libération prolongée

Excipient(s) à effet notoire : saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant et des autres bronchopneumopathies chroniques obstructives.

La théophylline n'est pas le traitement de première intention de l'asthme.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce dosage ne permet pas la délivrance d'une posologie adaptée à l'enfant de moins de 20 kg (environ 6 ans).

La posologie sera adaptée à la susceptibilité individuelle en fonction de l'effet thérapeutique et des effets indésirables.

Le traitement sera débuté par une posologie initiale modérée afin de tester la tolérance individuelle, celle-ci sera ensuite adaptée progressivement en augmentant ou en diminuant la dose par paliers jusqu'à obtention d'un effet thérapeutique sans effet indésirable.

Les taux plasmatiques atteignant un état d'équilibre au minimum après 3 jours consécutifs de traitement bien conduit, ce délai minimum devra être respecté pour juger de l'effet thérapeutique avant chaque augmentation de dose.

En cas d'insuffisance thérapeutique et en l'absence de signe d'intolérance, la dose sera progressivement augmentée sous contrôle de la théophyllinémie, par paliers de 2 mg/kg/jour.

Chez l'enfant de plus de 30 mois, en dessous d'une dose quotidienne de 16 mg/kg/jour (adaptée en cas d'obésité au poids idéal) et ne dépassant pas, dans tous les cas, 400 mg/jour, et en l'absence de facteurs de risque de diminution de clairance plasmatique, le contrôle de la théophyllinémie n'est néanmoins pas indispensable à la sécurité d'emploi du produit.

Les concentrations plasmatiques de théophylline efficaces se situent habituellement entre 5 et 12 µg/ml mais des concentrations allant jusqu'à 20 µg/ml maximum peuvent être nécessaires. Le seuil de toxicité de la théophyllinémie est de 20 µg/ml.

A titre indicatif :

Enfant de 6 à 8 ans (20 à 25 kg) :

Posologie initiale préconisée : 10 à 14 mg/kg/jour

Posologie habituellement efficace : 13 à 20 mg/kg/jour

La posologie quotidienne sera répartie en 2 prises.

Enfant de 9 à 16 ans (plus de 25 kg) :

Posologie initiale préconisée : 10 à 12 mg/kg/jour

Posologie habituellement efficace : 10 à 16 mg/kg/jour

La posologie quotidienne sera répartie en 2 prises.

Adulte :

Posologie initiale préconisée : 5 à 8 mg/kg/jour

Posologie habituellement efficace : 7 à 12 mg/kg/jour sans dépasser 800 mg par jour.

La posologie quotidienne sera répartie en 2 prises.

En cas d'obésité, la posologie sera adaptée au poids idéal (poids moyen rapporté à la taille mesurée sur les courbes de croissance staturo-pondérale standards).

D'autres dosages sont disponibles pour l'ajustement de la posologie

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule sera avalée avec un verre d'eau.

La gélule ne doit pas être ouverte.

4.3. Contre-indications

- Enfant de moins de 30 mois
- Intolérance à la théophylline
- Porphyrie aigüe intermittente
- Association à l'énoxacine
- Association déconseillée avec l'érythromycine et la viloxazine.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

En raison des grandes variations interindividuelles du métabolisme de la théophylline, il est nécessaire d'adapter les doses en fonction de l'efficacité clinique, des effets indésirables et/ou des taux sanguins (voir rubrique 4.2). Un surdosage peut résulter de doses inappropriées, de prises répétées à intervalles trop courts, ou d'une potentialisation par des médicaments

associés, ou encore d'une diminution du métabolisme (voir rubriques 5.2 et 4.5).

La théophylline doit être utilisée avec grande prudence chez le jeune enfant qui est extrêmement sensible à l'action des bases xanthiques : des crises convulsives, des accidents neurologiques avec parfois des séquelles irréversibles et des décès ont été rapportés en cas de surdosage.

La théophylline à libération prolongée ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.

Précautions d'emploi

Utiliser avec précaution et sous surveillance de la théophyllinémie en cas :

- d'insuffisance cardiaque aiguë (diminuer les doses en raison du risque de surdosage),
- d'insuffisance coronaire,
- d'obésité (adapter la posologie par rapport au poids idéal),
- d'hyperthyroïdie,
- d'insuffisance hépatique (diminuer les doses en raison du risque de surdosage),
- d'antécédents comitiaux,
- d'association avec la cimétidine, l'allopurinol, le fluconazole, la ciprofloxacine, la norfloxacine, la péfloxacine, la fluvoxamine, la méxilétine, la ticlopidine, la pentoxifylline, le thiabenzadole et avec un inducteur enzymatique (voir rubrique 4.5),
- de fièvre prolongée de plus de 24 heures, au dessus de 38°C, en particulier chez le jeune enfant (diminuer la posologie de moitié en raison du risque de surdosage, par diminution de la clairance de la théophylline).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Enoxacine :

Risque de surdosage en théophylline (diminution importante du catabolisme de la théophylline).

Associations déconseillées

+ Erythromycine :

Risque de surdosage en théophylline (diminution de son élimination hépatique) plus particulièrement dangereux chez l'enfant.

Il est possible d'utiliser les autres macrolides, actuellement considérés comme sans interaction. Cependant dans la maladie des légionnaires, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence et peut être utilisée sous surveillance clinique étroite avec contrôle éventuel de la théophyllinémie.

+ Viloxazine :

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution du métabolisme de la théophylline).

Si l’association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite avec contrôle éventuel des concentrations plasmatiques de théophylline.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Cimétidine (posologie ? 800 mg/j), fluconazole, ciprofloxacine, norfloxacine, péfloxacine, fluvoxamine, méxilétine, ticlopidine, ritonavir, tacrine, pentoxifylline :

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage.

+ Thiabendazole :

Augmentation de la théophylline avec risque de surdosage, par diminution du métabolisme hépatique de la théophylline.

+ Allopurinol :

Augmentation de la théophyllinémie en cas de posologies élevées d’allopurinol (600 mg/j).

+ Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine (inducteurs enzymatiques) :

Diminution de la théophyllinémie et de l’activité de la théophylline.

Conduite à tenir :

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie ; s’il y a lieu adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement associé et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Clarithromycine, josamycine, roxithromycine :

Risque d’augmentation des taux plasmatiques de la théophylline, particulièrement chez l’enfant.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l’animal ont mis en évidence un effet tératogène sur une seule espèce.

En clinique, l’analyse d’un nombre élevé de grossesses exposées n’a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique de la théophylline. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l’absence de risque.

Par ailleurs, en fin de grossesse, la théophylline est métabolisée en caféine par déméthylation, ce qui peut être à l’origine de tachycardie et d’hyperexcitabilité chez le nouveau-né.

En conséquence, l’utilisation de la théophylline ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Dans le cas d’un traitement en fin de grossesse, une surveillance néonatale de quelques jours s’impose.

Allaitement

La théophylline passe dans le lait maternel, ce qui peut être à l’origine d’une hyperexcitabilité chez le nouveau-né. En conséquence, l’allaitement est déconseillé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont répertoriés ci-dessous par Système Organe Classe (SOC) et par fréquence. Les fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles (fréquence indéterminée).

SOC (MedDRA)	Fréquence	Effet indésirable
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Irritabilité Agitation Nervosité Excitation Insomnie
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Céphalées Tremblements Convulsions
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Tachycardie Palpitations
Affections gastrointestinales	Fréquence indéterminée	Nausées Vomissements Douleurs épigastriques

Ces effets indésirables peuvent être les premiers signes d'un surdosage. L'apparition de convulsions est le signe d'une intoxication confirmée, mais peut en être le premier signe notamment chez l'enfant.

Population pédiatrique

Chez les enfants présentant un reflux gastro-oesophagien l'administration de théophylline peut majorer le reflux.

Rarement possibilité d'ulcérations digestives avec hémorragie et syndrome occlusif.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Population pédiatrique

Agitation, irritabilité, nervosité, logorrhée, tremblements, confusion mentale, vomissements répétés, hyperthermie, tachycardie, fibrillation ventriculaire, palpitations, convulsions, hypotension, hypokaliémie, hyperglycémie, acidose métabolique, troubles respiratoires, hyperventilation puis dépression respiratoire.

Chez l'adulte, les signes de surdosage sont variables d'un sujet à l'autre ; sont observés essentiellement :

- nausées, vomissements, douleurs épigastriques,
- tachycardie, hypotension,
- irritabilité, nervosité, tremblements, céphalées, insomnie, excitation, désorientation, délire,
- hypokaliémie, hyperglycémie, acidose métabolique,
- convulsions, hyperthermie et arrêt cardiaque.

Conduite à tenir

- Lavage gastrique, réanimation en milieu spécialisé, charbon activé par voie orale.
- La théophylline est dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : XANTHINE (R : système respiratoire)

Mécanisme d'action

La théophylline est une base xanthique, elle exerce une action bronchodilatatrice par relaxation des muscles lisses bronchiques.
Par ailleurs, elle exerce d'autres actions :

- relaxation des muscles lisses des voies urinaires et biliaires et du sphincter inférieur de l'œsophage ;
- stimulation centrale, analeptique respiratoire, psychostimulant, agent convulsivant à hautes doses ;
- vasodilatation coronarienne, stimulation cardiaque avec augmentation des besoins en oxygène (coronarodilatateur dit ?malin?) ;
- action diurétique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- L'absorption de la théophylline est très bonne après administration *per os*,
- le T max se situe entre 3 et 7 heures,
- la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 à 60%,
- le volume de distribution est de 0.45 à 0.50 l/kg,

- le métabolisme de la théophylline est essentiellement hépatique (90% de la dose absorbée) l'élimination est ensuite principalement rénale, 10% à 13% sont excrétés sous forme inchangée,

- la demi-vie plasmatique de la théophylline fait l'objet de variations importantes selon l'individu. Elle varie en fonction de l'âge, elle est plus faible chez l'enfant que chez l'adulte. Elle est, par contre, considérablement augmentée chez le prématuré et le nouveau-né.

Elle est augmentée en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère, de défaillance cardiaque aiguë, d'insuffisance respiratoire, d'obésité, d'infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou d'obstruction bronchique sévère, de fièvre, lors d'un régime alimentaire riche en hydrates de carbone et de la prise d'alcool.

Elle est diminuée chez le fumeur, et en cas de régime riche en protides.

- La théophylline franchit la barrière foeto-placentaire.

- La théophylline passe dans le lait, où elle est retrouvée à des taux d'environ 75% des taux plasmatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Microgranules neutres*, éthylcellulose, copolymère acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle (Eudragit L), povidone, talc.

*Composition des microgranules neutres : amidon de maïs, saccharose

Composition de l'enveloppe de la gélule : indigotine, gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 gélules à libération prolongée sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SOCIETE D’ETUDES ET DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES (S.E.R.P.)
5, RUE DU GABIAN
IMMEUBLE ?LE TRITON?
98000 MONACO
MONACO

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 303 177 4 7 : 30 gélules à libération prolongée sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II