

Aminophylline Injection USP

(Aminophylline Injection, USP)

25 and 50 mg/mL

Bronchodilator

Pharmacology: Theophylline is an alkaloid of the methylxanthine group. Aminophylline complexe of theophylline with ethylenediamine. Aminophylline dissociates in biological fluids to yield theophylline.

Theophylline's principle pharmacologic actions include; stimulation of the CNS, stimulation of cardiac muscle relaxation of bronchial smooth muscle and diuresis. The mechanism of action is still unknown, however the three basic cellular effects of theophylline are; translocation of intracellular calcium, accumulation of cyclic AMP and adenosine receptor blockade. The accumulation of cyclic AMP increases the release of endogenous epinephrine resulting in increased beta-adrenergic stimulation. The methylxanthines have also been reported to potentiate inhibition of the synthesis of contractile prostaglandins.

Pharmacokinetics: The absorption of theophylline administered I.M. is usually slow and incomplete. I.M. theophylline is extremely painful and is not recommended.

Theophylline is distributed throughout extracellular fluids and body tissues, it does not distribute into fatty tissue. Theophylline readily crosses the placenta and is secreted into breast milk in concentrations approaching 70% those in maternal serum. The average volume of distribution (V_d) is reported to be 0.45 L/kg for children and adults. At therapeutic concentrations plasma protein binding is approximately 60%, in neonates and patients with hepatic cirrhosis protein binding is reduced to approximately 35%.

Theophylline undergoes hepatic biotransformation via the cytochrome P-450 component of the microsomal oxidative enzyme system, to 1,3-dimethyluric acid, 1-methyluric acid and 3-methylxanthine, which are then excreted by the kidney. Metabolites account for approximately 85%, renal elimination of unchanged drug being less than 15%.

Theophylline clearance is markedly reduced in neonates. Neonates excrete a larger proportion of unchanged theophylline in the urine and dosage must be adjusted for renal failure in neonates. Theophylline half-life is much longer in neonates which allow for dosing intervals of every 12 hours. Theophylline clearance increases during the first year of life and remains relatively constant during the first 9 years of life thereafter, decreasing to adult values by age 16. Clearance is decreased in hepatic cirrhosis, acute hepatitis, cholestasis, heart failure, cor pulmonale, febrile respiratory tract infections and geriatrics. Cigarette or marijuana smokers have a more rapid clearance. Patients ingesting diets low in carbohydrates and high in protein or charcoal broiled meats also have an increased ability to clear theophylline.

Table I

Average plasma half-life of theophylline		
Adults (healthy, nonsmoking)	7-9 hours	
Adults (smokers)	4-5 hours	
Children	3-5 hours	
Neonates (premature)	20-30 hours	

Variability between patients is great. Steady state is usually achieved by 48 hours with a consistent dosage schedule. In patients receiving treatment for acute conditions, in neonates or patients at risk of low theophylline clearance, serum concentrations may be followed more closely regardless of steady state. The therapeutic plasma concentration range is between 55 to 110 $\mu\text{mol/L}$ in children and adults. The upper end for neonates is generally closer to 55 $\mu\text{mol/L}$ but must be individualized depending on the condition treated and the individual tolerance. Generally the peak concentration should be monitored for clinical guidance. The peak level yields information about potential for toxicity and efficacy of the dosage regimen. If the patient becomes symptomatic at the end of the dosing interval a trough concentration may be taken to determine whether or not the patients dosing interval is appropriate.

Saliva concentrations are not a reliable indicator of serum concentrations.

Concurrent administration of other drugs and xanthine containing beverages can affect some assay results measured by spectrophotometric methods. These substances do not interfere with results when measured by high-pressure liquid chromatography or EMIT.

Indications: The symptomatic treatment of reversible bronchoconstriction associated with chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, chronic bronchitis and related bronchospastic disorders.

Contraindications: Hypersensitivity to xanthines; active peptic ulcer in coronary artery disease when myocardial stimulation might prove harmful.

Warnings: Children: Parents should be cautioned against overdosing children; children are very sensitive to xanthines, especially to their CNS stimulant action. The margin of safety above therapeutic doses is small.

For once-a-day dosage forms, dosage has not been established for children up to 12 years of age.

Precautions: There is a marked variation in blood concentrations achieved in different patients given the same dose of theophylline which may lead to serious adverse effects in some patients. It is advisable to individualize dosage regimens. Ideally, all individuals should have serum theophylline concentrations measured. Theophylline clearance is decreased in certain situations which can lead to toxicity: in premature or neonatal infants; in patients over 60 years old; if the intake of carbohydrates is high; if there is concurrent methylxanthine intake; where drug interactions are present (see Table II); where the patient has concurrent disease such as, hepatic cirrhosis congestive heart failure, acute pulmonary edema, chronic obstructive lung disease, pneumonia, severe pulmonary obstruction, acute febrile episodes.

Table II Drug Interactions	
Interacting drug	Outcome / Mechanism
Cimetidine*	These drugs may increase serum theophylline concentrations.
Erythromycin*	These drugs have potential to inhibit or impair hepatic metabolism of theophylline, decreasing its clearance.
Ciprofloxacin*	
Allopurinol (large doses)	
Corticosteroids	
Mexiletine	
Propranolol	
Ticlopidine	
Verapamil	
Tobacco*	These drugs may decrease serum theophylline concentrations.
Marijuana*	
Phenytoin-	These drugs have the potential to augment hepatic metabolism of theophylline, thereby increasing its clearance.
Phenobarbital	
Rifampin	
Aminoglutethimide	
Carbamazepine-	
Ketoconazole*	
Sympathomimetics i.e. Ephedrine	These drugs may cause increased adverse effects.
Isoproterenol	The combination of theophylline and ephedrine has resulted in synergistic toxicity but no clinically significant increase in bronchodilatory effect.
Digoxin	Enhanced toxic potential of digoxin. Theophylline may enhance cardiac sensitivity to digoxin.
Lithium	Decreased serum concentration of lithium. Theophylline increases the excretion of lithium. Lithium levels should be followed.

* Interaction is of major clinical significance.

- In some cases serum concentrations of either or both drugs may be reduced.

Pregnancy: Although safe use of theophylline during pregnancy has not been established relative to the potential risk to the fetus, the drug has been used during pregnancy without teratogenicity or other adverse fetal effect; because of the risk of uncontrolled asthma, its safety during pregnancy when clearly needed is generally not seriously questioned.

Lactation: Theophylline is excreted in breast milk. May occasionally induce irritability or other signs of toxicity in nursing infant.

Adverse Effects: Theophylline toxicity is frequently related to large doses and high plasma concentrations of theophylline; severe effects are at concentrations below 110 $\mu\text{mol/L}$. Side effects most frequently experienced include; anorexia, nausea, vomiting, headache, abdominal discomfort, nervousness, insomnia, irritability. Tolerance to these effects may develop with continued dosing or a small reduction in dosage may alleviate the symptoms.

Atrial and ventricular arrhythmias may occur with serum theophylline concentrations greater than 110 $\mu\text{mol/L}$, or at therapeutic concentrations in patients with heart disease. Focal or generalized seizures have occurred over 222 $\mu\text{mol/L}$, as well as with lower concentrations. Toxicity of theophylline and its derivatives may present as follows:

Gastrointestinal: Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal cramps, epigastric pain, anorexia, reactivation of peptic ulcer, intestinal bleeding.

CNS: Headache, nervousness, insomnia, dizziness, lightheadedness, excitement, irritability, restlessness, fever, convulsions.

Cardiovascular: Palpitation, sinus tachycardia, atrial or ventricular arrhythmias, increased pulse rate, peripheral vascular constriction and/or collapse.

Urinary tract: Albuminuria.

Skin: Rarely urticaria, generalized pruritus, angioneurotic edema, contact dermatitis.

Blood: Very rarely bone marrow suppression, leucopenia, thrombocytopenia, hemorrhagic diathesis.

Miscellaneous: Proctitis has followed rectal theophylline administration.

I.V. injections must be given slowly and cautiously, especially in patients with pronounced myocardial injury. Rapid I.V. injection may cause sudden and profound hypotension.

Overdose: Symptoms: Children are more susceptible to toxicity. Seizures and death have occurred following large overdoses without prior symptoms of toxicity, this occurs more frequently in children. The most consistent reactions observed with toxic overdoses of theophylline are:

Gastrointestinal: Nausea, vomiting, epigastric pain, hematemesis, diarrhea.

CNS: In addition to those cited above, the patient may exhibit hyperreflexia, fasciculations and tonic-clonic convulsions.

Cardiovascular: As above, fatal arrhythmia or shock; marked hypotension and circulatory failure may be manifest.

Respiratory: Tachypnea and respiratory arrest may occur.

Renal: Albuminuria and microhematuria may occur. Increased excretion of renal tubular cells has been observed.

General Systemic Events: Syncope, collapse, fever and dehydration.

Treatment: If the drug is being given for therapeutic indications, discontinue administration. Multiple doses of activated charcoal may speed elimination whether theophylline was given orally or I.V. Repeat activated charcoal every 6 hours until serum, level is within the therapeutic range, some references suggest repeating charcoal at more frequent intervals. Support cardiac and respiratory functions as needed. Maintain fluid and electrolyte balance. Monitor ECG and treat arrhythmias.

Convulsions may be treated with diazepam. If diazepam is ineffective, phenytoin or phenobarbital may be used. Charcoal hemoperfusion and hemodialysis are effective in removing theophylline. Hemoperfusion is more effective than hemodialysis.

Dosage: Theophylline has a low therapeutic index; therefore, cautious dosage determination is essential. Individuals metabolize theophylline at different rates, appropriate dosages must be determined for each patient by carefully monitoring patient response and tolerance, pulmonary function and serum theophylline concentration. Dosage adjustments are based on clinical response with careful monitoring for manifestations of toxicity. Symptoms of toxicity may even occur when serum concentrations are within the upper end of the therapeutic range (85 to 110 $\mu\text{mol/L}$), particularly during initiation of therapy.

All dosages should be calculated from lean or ideal body weight.

Regardless of the salt used, dosages should be based on equivalent anhydrous theophylline content. Anhydrous aminophylline contains 86% of theophylline.

Acute: The loading dose does not have to be altered in disease states. The following loading doses are designed to achieve serum theophylline concentrations at the lower end of the therapeutic range (55 to 65 $\mu\text{mol/L}$).

If it has been established that the patient has not taken any theophylline preparation within the preceding 24 hours, the following loading dose is appropriate:

Load: Theophylline 5 mg/kg I.V. over 20 to 30 minutes (Aminophylline 6 mg/kg I.V. over 20 to 30 minutes).

If there is a strong suspicion that the patient has ingested some form of theophylline within the last 24 hours, then ideally, the loading dose should be deferred until a serum theophylline determination is made. Since this is usually not possible, proceed with caution and consider the use of other non-xanthine bronchodilators. If there is sufficient respiratory distress to warrant a small risk, a partial load may be administered.

Partial Load: Theophylline 2.5 mg/kg I.V. over 20 to 30 minutes (Aminophylline 3 mg/kg I.V. over 20 to 30 minutes).

This dose should produce a serum theophylline concentration of approximately 25 to 30 $\mu\text{mol/L}$ greater than the existing serum concentration.

Alternatively, a dosage of 1 mg/kg for every desired 10 $\mu\text{mol/L}$ increase in serum theophylline concentration may be used at the discretion of the clinician.

Maintenance: These recommendations are not designed to replace serum theophylline concentrations as a guide for dosage adjustment, and should be used only until serum concentrations are available (see Table III).

Table III

Group	Dose of Theophylline I.V. (mg/kg/h)*	Aminophylline I.V. (mg/kg/h)*
Children 6 months to 9 years	0.79	1.0
Children 9 to 16 years and adults, otherwise healthy, smoker	0.63	0.8
Adults, otherwise healthy, nonsmoker	0.39	0.5
Geriatrics (>60 years) and patients with cor pulmonale	0.24	0.3
Patients with cardiac decompensation and/or significant liver disease	0.08 to 0.16	0.1 to 0.2

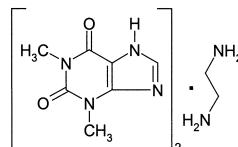
* Doses are designed to achieve a serum concentration of 55 $\mu\text{mol/L}$ in most patients. Lean body weight should be used in obese patients.

The infusion is most accurately given by a constant infusion pump, but a minidrip set is adequate for clinical use if carefully adjusted.

Description:

Aminophylline, a xanthine bronchodilator, is a 2:1 complex of theophylline and ethylenediamine and has the chemical name 3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6-dione.

The structural formula of aminophylline is as follows:



Presentation and availability:

Aminophylline Injection USP 25 mg/mL:

Each mL of solution contains 25 mg of aminophylline (equivalent to 21.4 mg anhydrous theophylline). Osmolarity of solution is 0.18 mOsmol/mL and pH between 8.6 and 9.0.

Aminophylline Injection USP 50 mg/mL:

Each mL of solution contains 50 mg of aminophylline (equivalent to 42.9 mg anhydrous theophylline). Osmolarity of solution is 0.36 mOsmol/mL and pH between 8.6 and 9.0.

General: Both presentations, protected with nitrogen, are available in 10-mL format, which do not contain any preservative agent. The unused portion should be discarded. Store between 15 and 30°C, protected from light.

Aminophylline Injection USP

(Injection d'aminophylline, USP)

25 et 50 mg/mL

Bronchodilatateur

Pharmacologie : La théophylline est un alcaloïde du groupe des dérivés méthylés de la xanthine. L'aminophylline est un complexe de la théophylline avec un groupement éthylénediamine. L'aminophylline se transforme en théophylline dans les liquides biologiques.

Les principales actions pharmacologiques de la théophylline comprennent : la stimulation du SNC, la stimulation du muscle cardiaque, la décontraction des muscles lisses bronchiques et une diurèse. Son mécanisme d'action est encore inconnu quoique : la translocation du calcium intracellulaire, l'accumulation de l'AMP cyclique et le blocage des récepteurs de l'adénosine. L'accumulation de l'AMP cyclique augmente la libération d'épinéphrine endogène, ce qui augmente la stimulation bêta-adrénergique. On a également rapporté que les dérivés méthylés de la xanthine potentialisent l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui provoquent la contraction musculaire.

Pharmacocinétique : L'administration de la théophylline par voie I.M. résulte habituellement en une absorption lente et incomplète. L'administration par cette voie est de plus extrêmement douloureuse et n'est pas recommandée.

La théophylline se distribue à travers les liquides extracellulaires et les tissus de l'organisme excepté les tissus adipeux. La théophylline traverse facilement le placenta et est sécrétée dans le lait maternel à des concentrations atteignant 70% des concentrations sériques maternelles. On rapporte que le volume de distribution moyen (V_d) est de 0,45 L/kg pour les enfants et les adultes. À des concentrations plasmatiques thérapeutiques, la liaison aux protéines est d'environ 60%; chez les nouveau-nés et les patients souffrant de cirrhose du foie, la liaison aux protéines est réduite à approximativement 35%.

La théophylline subit une biotransformation hépatique via la composante cytochrome P-450 du système d'oxydation enzymatique microsomal en acide 1,3-diméthylurique, acide 1-méthylurique et 3-méthylxanthine qui sont ensuite excrétés par le rein. Les métabolites compétent pour approximativement 85% de la dose éliminée et le médicament inchangé pour moins de 15%.

Tableau I

Demi-vie plasmatique moyenne de la théophylline	
Adultes (en santé, non-fumeurs)	7 à 9 heures
Adultes (fumeurs)	4 à 5 heures
Enfants	3 à 5 heures
Nouveau-nés (prématurés)	20 à 30 heures

La clairance de la théophylline est réduite de façon marquée chez les nouveau-nés. Ceux-ci excrètent une plus grande proportion de théophylline inchangée dans l'urine et la posologie doit être ajustée en tenant compte de l'insuffisance rénale que présentent les nouveau-nés. La demi-vie de la théophylline est beaucoup plus longue chez les nouveau-nés, ce qui nécessite des intervalles posologiques de 12 heures. La clairance de la théophylline augmente durant la première année de vie et demeure relativement constante durant les 9 années suivantes pour ensuite diminuer jusqu'aux valeurs des adultes vers l'âge de 16 ans. La clairance est diminuée dans les cas de cirrhose hépatique, d'hépatite aiguë, de cholestase, d'insuffisance cardiaque, de cœur pulmonaire, d'infections des voies respiratoires accompagnées de fièvre et chez les personnes âgées. Les fumeurs de tabac ou de marijuana ont une clairance plus rapide. La clairance de la théophylline est plus élevée chez les patients ingérant un régime pauvre en hydrates de carbone et riche en protéines ou chez ceux qui consomment des viandes cuites sur charbon de bois.

Il existe une grande variabilité d'un patient à l'autre. Le plateau est habituellement atteint en 48 heures avec un schéma posologique constant. Chez les patients recevant un traitement pour un état aigu, chez les nouveau-nés et chez les patients à risque d'avoir une clairance faible, on doit suivre de plus près les concentrations sériques, même si on semble avoir atteint l'état d'équilibre (plateau). La concentration plasmatique thérapeutique se situe entre 55 et 110 mmol/L chez les enfants et les adultes. La marge supérieure chez les nouveau-nés se situe généralement plus près de 55 mmol/L mais doit être adaptée à l'état du nourrisson et à sa tolérance individuelle. Généralement, on surveille la concentration au pic pour juger de l'orientation clinique à suivre. Le pic fournit l'information nécessaire à l'évaluation du potentiel de toxicité et de l'efficacité du régime posologique. Si le patient devient symptomatique à la fin d'un intervalle posologique, on devra alors évaluer la concentration au creux pour déterminer si l'intervalle posologique est approprié.

Les concentrations salivaires ne sont pas un indice fiable des concentrations sériques.

L'administration concomitante de d'autres médicaments et de breuvages contenant des xanthines peut modifier les résultats du dosage effectué par des méthodes spectrophotométriques. Ces substances ne faussent pas toutefois les résultats obtenus par chromatographie liquide à haute pression.

Indications : Traitement symptomatique de l'asthme bronchique et d'autres maladies s'accompagnant de spasmes bronchiques telles que la bronchite asthmatische, la bronchite chronique et le syndrome respiratoire obstructif pulmonaire.

Contre-indications : Hypersensibilité aux xanthines, ulcère gastro-duodenal en évolution; maladie des artères coronaires lorsque la stimulation du myocarde risque d'être préjudiciable au malade.

Mise en garde : Pédiatrie : Les patients seront mis en garde contre les dangers du surdosage chez les enfants, lesquels sont très susceptibles aux xanthines particulièrement à son action qui stimule le SNC; au-delà des doses thérapeutiques, la marge de sécurité est très étroite.

La dose des préparations à administration quotidienne unique n'a pas été établie pour les enfants de 12 ans ou moins.

Précautions : La même dose de théophylline administrée à différents malades engendre des variations marquées dans les concentrations sanguines, ce qui, pour certains sujets, peut conduire à de graves effets secondaires, il est préférable d'adapter le régime posologique en fonction de la personne à qui est administré le médicament. L'idéal consisterait à mesurer les concentrations de théophylline sériques de tous les malades. Dans certains cas, la clairance de la théophylline est diminuée pouvant ainsi entraîner une concentration toxique du médicament : chez le prémature ou le nouveau-né, chez les malades âgés de plus de 60 ans; si l'apport glucidique est élevé; si il y a apport simultané de méthylxanthine; en présence d'interactions médicamenteuses (voir le tableau II), lorsque le malade souffre déjà d'une maladie telle que cirrhose hépatique, insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire aigu, syndrome respiratoire obstructif chronique, pneumonie; encombrement pulmonaire grave, épisodes fébriles aigus.

Tableau II
Interactions médicamenteuses

Médicament causant l'interaction	Effet/Mécanisme
Cimétidine*	Ces médicaments peuvent augmenter la concentration plasmatique de la théophylline. Ces médicaments peuvent inhiber ou altérer le métabolisme hépatique de la théophylline et diminuer la clairance.
Ciprofloxacine*	
Érythromycine*	
Allopurinol (doses élevées)	
Corticostéroïdes	
Mexiletine	
Propranolol	
Ticlopidine	
Vérapamil	
Tabac*	Ces médicaments peuvent diminuer la concentration plasmatique de la théophylline. Ces médicaments peuvent accélérer le métabolisme hépatique de la théophylline et augmenter sa clairance.
Marijuana*	
Phénitoïne*	
Phénobarbital	
Rifampine	
Aminoglutéthimide	
Carbamazépine*	
Kétoconazole*	
Sympathomimétiques ex. Ephédrine Isoprotéronol	Ces médicaments peuvent entraîner une augmentation des effets secondaires. L'association de la théophylline et de l'éphédrine cause une toxicité synergique sans toutefois augmenter de façon significative l'effet bronchodilatateur.
Digoxine	Augmentation des effets toxiques possibles de la digoxine. La théophylline peut augmenter la sensibilité cardiaque de la digoxine.
Lithium	Diminution de la concentration plasmatique du lithium. La théophylline augmente l'excrétion du lithium. Surveiller les concentrations plasmatiques du lithium.

* L'interaction est d'importance clinique.

– Dans certains cas, la concentration plasmatique de l'un ou l'autre, ou les deux, est diminuée.

Grossesse : Même si l'innocuité d'emploi de la théophylline pendant la grossesse n'a pas été établie relativement aux risques possibles pour le fœtus, ce médicament a été utilisé au cours de la grossesse sans effets tératogènes ni autres effets défavorables sur le fœtus; en raison des risques que présente l'asthme non contrôlé, on ne met généralement pas en doute la sécurité de ce médicament lorsque son besoin est manifeste au cours de la grossesse.

Allaitement : La théophylline est excrétée dans le lait maternel humain. Elle peut parfois entraîner l'irritabilité ou d'autres signes de toxicité chez les nourrissons.

Effets secondaires : Les effets toxiques de la théophylline sont souvent reliés à une posologie élevée et à de hautes concentrations plasmatiques de théophylline; les effets graves sont rares au-dessous de 110 µmol/L. Les effets secondaires les plus fréquents sont : l'anorexie, les nausées, les vomissements, les céphalées, la gêne abdominale, la nervosité, l'insomnie et l'irritabilité. Le malade pourra tolérer ces effets si le même régime posologique est maintenu. On peut aussi soulager les symptômes en diminuant légèrement les doses.

Il peut se produire des arythmies auriculaires ou ventriculaires aux concentrations sériques de théophylline dépassant 110 µmol/L ou aux concentrations thérapeutiques chez les malades atteints de cardiopathie. Des convulsions focales et généralisées se sont produites avec les concentrations sériques de plus de 222 µmol/L aussi bien qu'avec des concentrations moins élevées.

Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, douleur épigastrique, anorexie, réactivation d'ulcères gastro-duodénaux, hémorragie intestinale.

SNC : maux de tête, nervosité, insomnie, étourdissements, tête légère, excitation, irritabilité, inquiétude, fièvre, convulsions.

Cardio-vasculaires : palpitations, tachycardie sinusale, arythmies auriculaires ou ventriculaires, accroissement de la fréquence des pouls, constriction ou collapsus vasculaire périphérique, ou les deux.

Tractus urinaire : albuminurie, diurèse.

Dermatologiques : rarement – urticaire, prurit généralisé, œdème angionévrotique, dermatose réactionnelle.

Hématologiques : très rarement – suppression de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie, diathèse hémorragique.

Divers : Une proctite est survenue après l'administration rectale de théophylline.

Les injections I.V. doivent se faire lentement et prudemment, surtout chez les malades souffrant d'une affection marquée du myocarde, car l'injection I.V. rapide peut causer une hypotension soudaine et profonde.

Surdosage : Symptômes : Les enfants sont sensibles à la toxicité. On a rapporté, après l'ingestion de dose excessive surtout chez l'enfant, des cas de convulsions et même de décès, en l'absence de signes de toxicité. Les réactions les plus compatibles observées avec des surdosages toxiques de théophylline sont :

Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, douleur épigastrique, hématémèse, diarrhée.

SNC : Outre les manifestations citées ci-dessus, le malade peut être atteint de surréflexivité, fasciculations et convulsions cloniques et toniques.

Cardio-vasculaires : Comme il est indiqué ci-dessus, arythmie mortelle ou état de choc; hypotension marquée et défaillance circulatoire peuvent être manifestées.

Respiratoires : tachypnée et arrêt respiratoire possible.

Rénaux : Albuminurie et microhématurie peuvent se manifester. L'excrétion accrue de cellules tubulaires rénales a été observée.

Effets généraux : syncope, collapsus, fièvre et déshydratation.

Traitement : Interrrompre le médicament s'il est administré pour des raisons thérapeutiques. Il est possible que des doses multiples de charbon activé accélèrent l'élimination de la théophylline, qu'elle ait été administrée par voie orale ou I.V. Assurer le traitement de soutien cardiaque et respiratoire au besoin. Maintenir l'équilibre hydrique et électrolytique. Surveiller l'ECG et traiter les arythmies. Traiter les convulsions à l'aide du diazépam. Si le diazépam ne produit aucun effet, utiliser la phénytoïne ou le phénobarbital. L'hémoperfusion sur colonne de charbon activé et l'hémodialyse sont efficaces pour éliminer la théophylline. L'hémoperfusion est plus efficace que l'hémodialyse.

Posologie : La théophylline possède un faible indice thérapeutique; par conséquent, une détermination prudente de la dose s'impose. Chaque personne métabolise la théophylline à des vitesses différentes; des doses appropriées doivent donc être administrées et une surveillance attentive de la réaction et de la tolérance, de la fonction pulmonaire ainsi que de la concentration sérique de théophylline s'impose. L'ajustement de la dose se fonde sur la réaction clinique et sur une surveillance attentive de toute manifestation de toxicité. La toxicité peut survenir même lorsque la concentration se situe entre 85 et 110 µmol/L, particulièrement au moment de l'instauration du traitement.

Toute dose devrait être calculée en fonction du poids corporel idéal ou du poids maigre.

Quelle que soit la quantité de sel consommé, les doses devraient être équivalentes et établies en fonction de la teneur en théophylline anhydre. L'aminophylline anhydre contient en effet 86% de théophylline.

Phase aiguë : On n'a pas à modifier la dose de charge lors de la maladie. Les doses de charge suivantes permettent d'obtenir des concentrations sérielles de théophylline à la limite inférieure de la marge thérapeutique (55 à 65 µmol/L).

S'il est certain que le patient n'a pas pris de théophylline dans les dernières 24 heures, la dose de charge suivante est recommandée :

Charge : théophylline 5 mg/kg I.V. en 20 à 30 minutes (aminophylline 6 mg/kg en 20 à 30 minutes).

Si l'on soupçonne fortement le malade d'avoir ingéré de la théophylline sous forme quelconque dans les dernières 24 heures, alors idéalement, la charge devrait être différée jusqu'à ce que le niveau sérique de théophylline ait été déterminé. Cela n'étant pas toujours possible, il faut alors l'administrer avec circonspection et considérer l'utilisation de bronchodilatateurs qui ne contiennent pas de xanthine.

Si la détresse respiratoire est d'une ampleur telle qu'un risque léger peut être couru, on peut administrer une dose de charge partielle.

Dose de charge partielle : Théophylline 2,5 mg/kg en 20 à 30 minutes (aminophylline 3 mg/kg en 20 à 30 minutes). Cette dose devrait engendrer une concentration sérique de théophylline 25 à 30 µmol/L plus élevé que la concentration existante.

Il existe également l'alternative suivante à la discréption du clinicien : Utiliser une posologie de 1 mg/kg pour chaque augmentation de 10 µmol/L désirée.

Doses d'entretien : Les recommandations suivantes ne sont pas destinées à remplacer les concentrations sérielles de théophylline qui doivent continuer à guider l'ajustement de la posologie. Elles doivent cependant servir de doses de départ jusqu'à ce que les concentrations sérielles soient disponibles. (Voir tableau III).

Tableau III

Groupes	Dose de théophylline I.V. (mg/kg/h)*	Dose d'aminophylline I.V. (mg/kg/h)*
Enfants de 6 mois à 9 ans	0,79	1,0
Enfants de 9 à 16 ans et adultes fumeurs en santé	0,63	0,8
Adultes non-fumeurs en santé	0,39	0,5
Malades plus âgés (>60 ans) et malades avec cœur pulmonaire	0,24	0,3
Malades avec décompensation cardiaque ou troubles hépatiques importants	0,08 à 0,16	0,1 à 0,2

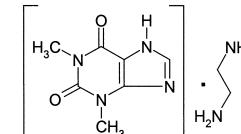
* Doses calculées pour obtenir une concentration sérique de 55 µmol/L chez la plupart des malades. On devra utiliser le poids maigre chez les malades obèses.

La perfusion est administrée le plus précisément à l'aide d'une pompe à perfusion constante, mais un ensemble mini-gouttes est approprié à l'usage clinique s'il est soigneusement ajusté.

Description :

L'aminophylline, un bronchodilatateur xanthine, est un complexe en proportion 2:1 de théophylline et d'éthylénediamine. Son nom chimique est 3,7-dihydro-1,3-diméthyl-1H-purine-2,6-dione.

L'aminophylline possède la structure suivante :



Présentation et disponibilité :

Aminophylline Injection USP 25 mg/mL :

Chaque mL de solution contient 25 mg d'aminophylline (équivalent à 21,4 mg de théophylline anhydre).

L'osmolalité de la solution est de 0,18 mOsmol/mL et son pH se situe entre 8,6 et 9,0.

Aminophylline Injection USP 50 mg/mL :

Chaque mL de solution contient 50 mg d'aminophylline (équivalent à 42,9 mg de théophylline anhydre).

L'osmolalité de la solution est de 0,36 mOsmol/mL et son pH se situe entre 8,6 et 9,0.

Généralités : Les deux présentations, protégées avec de l'azote, sont disponibles en format de 10 mL et ne contiennent aucun agent de conservation et doivent par conséquent être utilisés de façon unidose. Jeter toute portion inutilisée. Conserver à une température variant de 15 à 30°C à l'abri de la lumière.