

Wirkstoffregister

Pinaverii Bromidum

Dicetel® (40)
Solvay Pharma AG

Piperacillinum

Kombinationen
Tazobac® (107)
Wyeth Pharmaceuticals AG

Polihexanidum

Kombinationen
Lavasept® (65)
B. Braun Medical AG

Pravastatinum Natricum

Pravastatine Streuli (84)
Streuli Pharma AG

Prednisoloni Acetas

Kombinationen
Blephamide® (15)
Allergan AG

Promethazini Hydrochloridum

Kombinationen
Lysedil® (66)
Viifor SA

Propofolum

Propofol-®Lipuro 1% (91)
B. Braun Medical AG

Propyphenazonum

Kombinationen
DoloStop® (43)
Max Zeller Söhne AG
Escogripp® sans codéine (45)
G. Streuli & Co. AG

Ranitidinum

Ranitidine Helvepharm (96)
Helvepharm AG

Reproteroli Hydrochloridum

Kombinationen
Allergo-spasmine® (7)
Viatrix GmbH

Retinoli Palmitas

Kombinationen
Antikéloïdes Crème Widmer (13)
Louis Widmer AG

Sabal Extractum Ethanolicum Spisum

SabCaps® (101)
Viifor SA

Salicylamidum

Kombinationen
Escogripp® sans codéine (45)
G. Streuli & Co. AG

Scopolamini Hydrobromidum

Kombinationen
Lysedil® (66)
Viifor SA

Sulfacetamidum Natricum

Kombinationen
Blephamide® (15)
Allergan AG

Sulfamethoxazolom

Kombinationen
Lagatrim® (58)
Lagap SA

Tazobactamum

Kombinationen
Tazobac® (107)
Wyeth Pharmaceuticals AG

Tenofovirum

Viread® (113)
TRB CHEMEDICA INTERNATIONAL SA

Terbutalini Sulfas

Bricanyl® (16)
AstraZeneca AG

Terebinthinae Aetheroleum Medicinale

Kombinationen
Cerumenol® (21)
Interdelta SA

Tetracaini Hydrochloridum

Kombinationen
Angidine® (12)
Viifor SA

Tobramycinum

Kombinationen
Tobradex® (110)
Alcon Pharmaceuticals Ltd.

Tramadoli Hydrochloridum

Tramadol Helvepharm® Capsules/Gouttes/Supportoires (111)
Helvepharm AG

Trandolaprilum

Kombinationen
Tarka® (102)
Abbott AG

Trimethoprimum

Kombinationen
Lagatrim® (58)
Lagap SA

Troxerutinum

Venutabs® (113)
Lubapharm AG

Ureum

Kombinationen
Antikéloïdes Crème Widmer (13)
Louis Widmer AG

Valsartanum

Kombinationen
Provas® comp/maxx (92)
Schwarz Pharma AG

Vaselineum Album

Kombinationen
CoLiquifilm® (30)
Allergan AG

Verapamili Hydrochloridum

Kombinationen
Tarka® (102)
Abbott AG

Zuclopenthixoli Acetas

Kombinationen
Clopixol®/- Acutard®/- Depot (26)
Lundbeck (Schweiz) AG

Zuclopenthixoli Decanoas

Kombinationen
Clopixol®/- Acutard®/- Depot (26)
Lundbeck (Schweiz) AG

Zuclopenthixolum

Kombinationen
Clopixol®/- Acutard®/- Depot (26)
Lundbeck (Schweiz) AG

Acéto-caustine®

MEDA Pharma GmbH

Traitement anti-verrues

Composition

1 g de solution contient: 500 mg d'acide monochloracétique, propylèneglycol, aqua demineralisata.

Propriétés/Effets

L'Acéto-caustine est un produit caustique utilisé pour le traitement des verrues.

Important: avant utilisation, lire le mode d'emploi avec beaucoup d'attention, car une application incorrecte risque de provoquer des lésions de la peau saine.

L'Acéto-caustine permet l'élimination indolore de champs entiers de verrues. Son utilisation correcte est simple et un ou deux tamponnages suffisent souvent à faire tomber la verrue.

L'élimination des verrues par utilisation d'un produit corrosif, par cautérisation ou par excision est souvent longue et parfois peu satisfaisante (particulièrement du point de vue cosmétique).

Pharmacocinétique

Des investigations portant sur l'application sous-cutanée d'acide monochloracétique marqué au carbone 14 ont eu pour résultat une courbe d'élimination biphasique. La phase rapide a atteint 90 minutes, la phase lente 500 minutes. Après 17 heures, 50% de la radioactivité appliquée avaient été excrétés par voie urinaire.

Le temps d'élimination a été établi dans le même ordre de grandeur lors d'une résorption dermale d'acide monochloracétique marqué au carbone 14 chez l'homme. La résorption dermale a également lieu chez la souris; pour une solution à 10%, un ET50 de 35 minutes a ainsi été déterminé, c'est-à-dire que 50% de la quantité appliquée étaient résorbés après 35 minutes.

Une goutte de la solution aqueuse d'acide monochloracétique à 50% suffit le plus souvent déjà pour obtenir en application topique le succès thérapeutique désiré, et ce après une seule application (1 goutte contient environ 10 mg d'acide monochloracétique).

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement des verrues et des champs de verrues.

Posologie/Mode d'emploi

1. Enduire tout d'abord la peau saine entourant la verrue d'une fine couche de vaseline ou de crème grasse, pour la protéger de l'action caustique de l'Acéto-caustine.

2. Tamponner ensuite la verrue avec un peu d'Acéto-caustine au moyen de la pointe de la spatule. Un à deux tamponnages suffisent. Le traitement peut être répété lorsque les verrues sont de plus grande dimension.

3. Après avoir tamponné et laissé sécher l'Acéto-caustine, appliquer un pansement adhésif.

4. Un jour avant la date prévue pour l'ablation de la verrue (environ 4 à 6 jours), remplacer le pansement adhésif par une bande de leucoplaste. Le lendemain, le leucoplaste pourra être retiré en même temps que la verrue.

5. Les verrues des mains requièrent en règle générale deux à trois traitements, alors que les verrues plantaires en demandent trois à quatre. Le traitement devrait être répété à chaque fois après une semaine.

Limitations d'emploi

Ne pas utiliser:

Sur le visage et les parties génitales: éviter particulièrement le contact de la solution avec les yeux ou les muqueuses du nez et de la bouche.

Tendance avérée à la formation de cicatrices hypertrophiques (chéloïdes).

Durant la grossesse.

Sans contrôle médical s'il n'est pas certain que les lésions cutanées soient des verrues.

Grossesse, allaitement

Catégorie de grossesse C.

Tant les essais sur les animaux que l'expérience clinique touchant à l'utilisation de l'Acéto-caustine durant la grossesse manquent à l'heure actuelle, l'Acéto-caustine ne devrait pour cette raison pas être utilisé au cours de la grossesse, ni en période d'allaitement.

Effets indésirables

En raison de la forte causticité du produit, ne tamponner que les verrues et jamais la peau environnante. Si malgré tout la peau saine devait par inadvertance être mise en contact avec l'Acéto-caustine, rincer immédiatement à fond à l'eau courante. Traiter comme des brûlures d'éventuelles lésions cutanées résiduelles.

Remarques particulières

Conservation

Observer la date de péremption.

Numéros OICM

45209.

Mise à jour de l'information

Juillet 1993.

RL88

Adrénaline 1 mg Sintetica

Sintetica SA

Solution injectable

Sympathomimétique

Composition

1 ml de solution injectable contient:

Principe actif: Adrenalinum 1,0 mg ut Adrenalinum hydrochloridum.

Excipients: Natrii chloridum 8,0 mg; Antiox.: E 223 1,5 mg; Conserv.: Chlorobutanolum hemihydricum 1,0 mg; Aqua ad solutionem q.s.

Propriétés/Effets

L'adrénaline, une amine sympathomimétique, agit au niveau des récepteurs adrénergiques alpha et bêta. La substance agit essentiellement sur le système cardiocirculatoire, le système respiratoire (les bronches) et sur le métabolisme.

A faibles doses, l'adrénaline fait augmenter la contractilité du myocarde, l'excitabilité du système conducteur (stimulation bêta) et le retour veineux (vasoconstriction), et elle abaisse la résistance périphérique (effet bêta-2). L'excitation des bêta-récepteurs bronchiques entraîne une bronchodilatation. A des doses plus élevées (plus de 5 µg/min), on assiste à un effet de stimulation progressive des alpha-récepteurs, avec augmentation de la résistance vasculaire systémique.

La réponse des artères coronaires dépend de la dose administrée: une dose faible entraîne une dilatation coronaire; une dose élevée entraîne une vasoconstriction coronaire.

L'administration d'adrénaline entraîne des modifications métaboliques importantes: augmentation du métabolisme basal, de la glycémie, avec activation de la glycogénolyse, inhibition de la néoglucogénèse et activation de la lipolyse.

Pharmacocinétique

Absorption

Le taux sanguin efficace d'adrénaline est assuré par une injection sous-cutanée ou intramusculaire.

La réponse produite par voie parentérale est rapide, la durée d'action brève.

Distribution

Après administration par voie intraveineuse, l'adrénaline est distribuée rapidement dans le cœur, la rate, les tissus glandulaires et les nerfs adrénergiques. La liaison aux protéines plasmatiques est environ 50%.

La concentration de l'adrénaline dans le plasma diminue de façon bi-exponentielle avec un taux de clearance moyen de 9,4 l/min (4,9-14,6 l/min).

La demi-vie de la phase bi-exponentielle rapide et celle de la phase lente se situent autour de 3 minutes respectivement 10 minutes.

L'adrénaline ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, par contre elle traverse la barrière placentaire et apparaît dans le lait maternel.

Métabolisme et élimination

L'adrénaline est rapidement dégradée après sa résorption ou sa injection i.v. Sa durée d'action est de 90-120 sec.

L'adrénaline est métabolisée en premier lieu au niveau du foie, mais en partie également au niveau des cellules nerveuses et d'autres tissus.

Principalement dans le foie, l'adrénaline (env. 70%) est inactivée par méthylation sous l'effet de l'enzyme catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et ainsi transformée en métanéphrine.

Le 25% environ de l'adrénaline et de la métanéphrine sont oxydés et desaminés par l'enzyme monoamine-oxydase (MAO).

Les métabolites principaux sont la métanéphrine, l'acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique (VMA) et l'acide 3,4-dihydroxy-mandélique.

Les métabolites et la substance mère non métabolisée (env. 5%) sont éliminés par voie rénale principalement sous forme de leur glucuronides ou autre conjugués.

Pharmacocinétique dans des cas particuliers

Le métabolisme de l'adrénaline peut être entravé dans le cas d'affections hépatiques, en particulier de celles inhibant les activités enzymatiques de la catécholamine-O-transférase et la mono-amine-oxydase.

Indications/Possibilités d'emploi

Choc anaphylactique; crise d'asthme; réanimation cardiopulmonaire (en cas d'arrêt cardiaque).

L'adrénaline peut également être utilisée pour transformer une fibrillation ventriculaire de petite amplitude en fibrillation plus lente, pour améliorer les chances de succès d'une défibrillation par cardioversion.

L'adrénaline est également utilisée en complément des anesthésiques locaux; la résorption de l'anesthésique local est alors ralentie sous l'effet de la vasoconstriction, ce qui prolonge son effet.

Posologie/Mode d'emploi

En injection sous-cutanée

Sauf avis contraire, la dose est de 0,3-0,5 mg (0,3-0,5 ml) dans la crise d'asthme.

Au besoin répéter la dose toutes les 10 à 15 minutes, selon l'effet et l'état du patient.

La durée d'administration de l'adrénaline respectivement la répétition de l'injection doit se faire selon besoin.

Posologie chez l'enfant: La dose pour enfants est de 0,01 mg/kg de masse corporelle s.c., correspondant à 0,01 ml de solution injectable d'adrénaline/kg de masse corporelle. La dose simple pour enfants ne doit pas dépasser 0,5 mg.

L'injection peut être répétée après 20 minutes et ensuite toutes les 4 heures selon la réaction du patient ou la gravité des symptômes.

En injection intraveineuse

Attention: l'Adrénaline Sintetica doit toujours être injecté lentement après dilution 1:10 avec NaCl 0,9%.

Réanimation cardio-pulmonaire (en cas d'arrêt cardiaque)

Sauf avis contraire, la dose est de 0,5-1 mg d'adrénaline (5-10 ml d'une solution diluée 1:10) i.v., par voie endotrachéale ou intracardiaque.

Le cas échéant, répéter cette dose toutes les 3 à 5 minutes selon la durée de la réanimation.

En cas d'arrêt de la circulation, après l'injection initiale, la répartition régulière dans la circulation doit être assurée par l'instauration d'une perfusion i.v. (1-4 µg d'adrénaline/min).

La durée d'administration du traitement et la répétition de l'injection éventuelle doivent être adaptées selon besoin.

Posologie chez l'enfant: La dose initiale pour enfants est de 0,01 mg d'adrénaline/kg de masse corporelle (corresp. à 0,1 ml d'une solution diluée 1:10/kg de masse corporelle).

Choc anaphylactique

Sauf avis contraire, la dose est de 0,05-0,2 mg d'adrénaline i.v. (corresp. à 0,5-2 ml d'une solution diluée 1:10).

Le cas échéant, répéter cette dose toutes les 3 à 5 minutes selon l'effet et l'état du patient.

Posologie chez l'enfant: La dose initiale chez l'enfant est de 0,01 mg/10 kg de masse corporelle (corresp. à 0,1 ml d'une solution diluée 1:10/10 kg de masse corporelle).

En complément vasoconstricteur aux anesthésiques locaux, on utilise l'adrénaline à une concentration de 1:200 000 (0,1 ml d'adrénaline 1:1000 dans 20 ml d'une solution d'anesthésique). Pour éviter des effets cardiovasculaires, on ne doit pas dépasser une dose totale d'adrénaline de 0,25 mg (0,25 ml).

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypertension grave, hyperthyroïdie, glaucome à angle fermé; cardiomyopathies coronariennes, hypersensibilité à l'adrénaline ou à un excipient, phéochromocytome, adénome de la prostate avec formation d'urine résiduelle, tachycardie paroxystique, arythmie absolue à fréquence très élevée; troubles graves de la fonction rénale, artériosclérose grave, cœur pulmonaire, narcose à l'aide d'hydrocarbures halogénés ou de cyclopropane.

Précautions

L'adrénaline doit être utilisée avec prudence chez les patients avec des arythmies cardiaques fortes, les diabétiques, les patients dans des situations psychonévrotiques et en cas de hypercalcémie et hypokaliémie.

La plus grande prudence est de rigueur en gériatrie, vu la grande sensibilité des personnes âgées envers le spectre d'action de cette substance.

Ne pas utiliser l'adrénaline comme complément vasoconstricteur aux anesthésiques locaux au niveau des doigts, des oreilles, du nez et des oreilles.

Les solutions injectables d'adrénaline contiennent du disulfite de sodium et ne doivent pas être administrés à des patients souffrant d'asthme bronchique et présentant une hypersensibilité aux sulfites.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

Advantan®

Des études chez l'animal ont montré des effets tératogènes sur le fœtus: des études contrôlées chez l'humain n'existent pas. L'adrénaline traverse la barrière placentaire et peut provoquer chez le fœtus tachycardie, extrasystoles, des bruits cardiaques plus durs ainsi qu'une anoxie fœtale; de ce fait l'adrénaline ne devrait être administrée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

L'adrénaline comme complément vasoconstricteur n'est pas recommandée en phase d'accouchement: des concentrations supérieures à 2,5 µg/min inhibent l'action de l'oxytocine (tocolytique); elles risquent également de provoquer une chute de pression par effet de blocage bêta-2.

L'adrénaline passe dans le lait maternel. Par conséquence, l'allaitement est exclu en cas d'utilisation d'adrénaline, même en considérant que le médicament par voie orale est immédiatement métabolisé par la muqueuse gastrointestinale et le foie, et que des concentrations plasmatiques pharmacologiquement actives ne peuvent pas être atteintes.

Effets indésirables

On observe souvent: états d'agitation, tremor, bouffées d'angoisse, nausée, vomissement, sueurs, anxiété, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, extrasystolie pouvant évoluer en fibrillation ventriculaire, hypertension, angor, maux de tête, vertige, sécheresse des muqueuses du pharynx, palpitations, douleurs angineuses et hyperglycémie.

Quelqu'un de ces effets peuvent être antagonisés par un blocage alpha (montée de pression), la nitroglycérine (angor), ou un blocage bêta (tachycardie, extrasystolie).

Le chlorbutanol contenu dans les ampoules peut entraîner des chutes tensionnelles en injection i.v.

Dans de rares cas l'adrénaline peut être à l'origine d'une fibrillation ventriculaire.

En cas d'administration prolongée et/ou de fortes doses, des nécroses au niveau du tube digestif, des reins et du myocarde («cardiomyopathie d'adrénaline») de même une acidose métabolique grave pourraient se manifester.

Dans de cas isolés et particulièrement chez les sujets bronchoasthmatiques, il peut se produire une réaction d'hypersensibilité aux sulfites se manifestant sous forme de vomissements, diarrhées, respiration haletante, crise d'asthme aiguë, troubles de la conscience ou choc.

Interactions

Différents médicaments potentialisent l'effet des catécholamines:

Guanéthidine: son administration au long cours entraîne une hypersensibilisation des cellules effectrices, avec accentuation de l'effet des catécholamines.

Inhibiteurs de la MAO: ils provoquent une accumulation de catécholamines par inhibition de l'enzyme MAO mitochondriale. L'activité normale de l'enzyme est restaurée après 10-15 jours.

Antidépresseurs tricycliques: ils diminuent l'inactivation des catécholamines par inhibition de sa réentrée dans les dépôts pré-synaptiques. L'effet de l'adrénaline s'en trouve donc potentialisé.

Sels de lithium: ils font diminuer le potentiel de repos en intervenant sur le système conducteur. Avec l'adrénaline, ils peuvent déclencher des arythmies.

Hormones thyroïdiennes.

Certains antihistaminiques (diphénhydramine, dexchlorphénamine).

L'adrénaline diminue l'effet des antidiabétiques sur la baisse du taux du sucre. L'administration concomitante d'adrénaline et d'α-bloquants produit une inversion de l'effet (baisse de tension).

Les phénothiazines inhibent l'effet de l'adrénaline. Les alcaloïdes de l'ergot de seigle peuvent également inhiber l'effet de l'adrénaline sur la tension, vu leur propriété de bloquer l'effet adrénérgique.

L'administration concomitante d'anesthésiques locaux peut provoquer une potentialisation réciproque. L'administration simultanée d'adrénaline et de propranolol et d'autres bêta-bloquants peut provoquer une bradycardie et une hypertension grave.

Le danger d'apparition de troubles du rythme cardiaque et d'oedème pulmonaire causés par l'adrénaline est potentialisé par une narcose simultanée à l'halothane, particulièrement lors d'hypoxie.

Surdosage

Le surdosage peut amener des arythmies cardiaques, des hémorragies cérébrales et des oedèmes pulmonaires. On peut le combattre par blocage α et β adrénergique combiné, p.ex. avec du Labetalol. L'emploi de vasodilatateurs rapides, p.ex. de nitroprussiate peut être recommandé, si l'on ne dispose d'aucun antagoniste spécifique.

Remarques particulières

Incompatibilités

L'adrénaline est incompatible avec des solutions alcalines (précipitation).

Information

Le produit ne doit pas être restérilisé en autoclave.

Conservation

L'adrénaline Sintetica peut être conservée à température ambiante, à l'abri de la lumière et dans l'emballage original; n'ouvrir qu'immédiatement avant l'emploi.

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur l'emballage avec la mention «EXP».

Numéros OICM

13691.

Mise à jour de l'information

Juin 2001.

RL88

Advantan®

Bayer (Schweiz) AG

Crème/Pommade/Pommade grasse

Corticoïde topique

Composition

Principe actif: Methylprednisoloni aceponas 1 mg (0,1%) pro 1 g.

Excipients crème: Antiox.: E 321; Conserv.: Alcohol benzylicus; Excip. ad ung. pro 1 g.

Excipients pommade, pommade grasse: Excip. ad ung. pro 1 g.

Propriétés/Effets

L'acéponate de méthylprednisolone est un glucocorticoïde non halogéné à activité forte (classe 3). Après application locale, Advantan inhibe les réactions cutanées inflammatoires, allergiques et allant de pair avec une hyperprolifération cellulaire, et il entraîne la régression des symptômes objectifs (érythème, oedème, infiltration, lichénification) ainsi que des troubles subjectifs (prurit, sensation de brûlure, douleur).

Lors de l'application d'acéponate de méthylprednisolone à des posologies efficaces sur le plan topique, l'action systémique est faible, tant chez l'homme que chez l'animal. A la suite du traitement de grandes surfaces chez des patients atteints d'affections cutanées, les taux plasmatiques de cortisol diminuent tout en restant dans les limites normales. Le rythme circadien du cortisol est maintenu.

Pharmacocinétique

Absorption

L'acéponate de méthylprednisolone est disponible à partir de toutes les formes galéniques (crème, pommade, pommade grasse). La concentration dans la couche cornée et la peau vivante diminue de l'extérieur vers l'intérieur.

L'ampleur de la résorption percutanée est fonction de l'état cutané, de la préparation utilisée et des conditions d'application (sous occlusion ou non).

Distribution

L'acéponate de méthylprednisolone (AMP) est hydrolysé dans l'épiderme et le derme en 17-propionate de 6α-méthylprednisolone, métabolite principal. Celui-ci se lie plus fortement au récepteur corticoïdique, ce qui indique une «bioactivation» dans la peau.

Si l'on pratique l'ablation de la couche cornée avant l'application du produit, les taux de corticoïde dans la peau sont de 3 à 4 fois env. plus élevés qu'à la suite de l'application sur une peau intacte.

Métabolisme

Une fois que le produit primaire résultant de l'hydrolyse de l'AMP, le 17-propionate de 6α-méthylprednisolone, a atteint la circulation systémique, il est rapidement conjugué avec l'acide glucuronique et, ce faisant, inactivé.

Élimination

Les métabolites de l'AMP (métabolite principal: 21-glucuronide de 17-propionate de 6α-méthylprednisolone) sont éliminés essentiellement par voie urinaire avec une demi-vie d'env. 16 heures. Après application i.v., l'excrétion dans les urines et les fèces des substances marquées au 14 C a été complète en l'espace de 7 jours. Il n'y a pas d'accumulation du principe actif ou de ses métabolites dans l'organisme.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Eczéma endogène (dermatite atopique, névrodermite); eczéma de contact; formes chroniques, dyshydro-siques, nummulaires et autres de l'eczéma vulgaire; eczéma de l'enfant.

Posologie/Mode d'emploi

La préparation d'Advantan convenant le mieux à l'état pathologique à traiter s'applique généralement 1x/jour en couche mince sur les zones cutanées affectées.

La durée d'utilisation ne devrait pas dépasser 12 semaines chez les adultes et 4 semaines chez les enfants.

Advantan Crème

Advantan Crème, préparation peu grasse à teneur élevée en eau, convient notamment aux stades eczémateux aigus et suintants, aux peaux très grasses ainsi qu'à l'application sur des parties du corps découvertes ou pileuses.

Si, sous l'effet d'une utilisation prolongée d'Advantan Crème, la peau se dessèche trop fortement, il conviendra de passer à une préparation plus grasse (Advantan Pommade ou Advantan Pommade grasse).

Advantan Pommade

Les états cutanés n'étant ni suintants ni très secs requièrent un excipient dont les proportions en graisse et en eau soient équilibrées. Advantan Pommade grasse légèrement la peau sans occasionner de stase thermique ni liquidienne. Des trois préparations, Advantan Pommade est celle qui possède le champ d'utilisation le plus étendu.

Advantan Pommade grasse

Les formes très sèches et les stades chroniques requièrent un excipient anhydre. L'effet occlusif de l'excipient de la pommade grasse favorise le processus de guérison.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants de la préparation.

Lésions tuberculeuses ou syphilitiques dans la région à traiter; infections virales (p.ex. affections herpétiques, varicelle, varicelle).

On s'abstiendra d'utiliser Advantan sur le visage en présence de rosacée ou de dermatite péri-orale.

Précautions

Si la dermatose s'accompagne d'une infection bactérienne et/ou mycosique, un traitement spécifique complémentaire est nécessaire.

Lors de l'application d'Advantan sur le visage, on veillera à éviter tout contact avec les yeux ou leur pourtour.

Lors du traitement de lésions cutanées étendues (40 à 60% de la superficie cutanée) avec Advantan, une suppression partielle de l'axe hypophysio-surrénalien peut être mise en évidence, les taux plasmatiques de cortisol fluctuant toutefois dans les limites normales.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C. Les études expérimentales appliquées à l'animal réalisées en vue de tester l'embryotoxicité du produit ont montré les mêmes effets embryolétaux et tératogènes que ceux enregistrés avec d'autres glucocorticoïdes à la suite de l'administration de posologies très élevées. Ces résultats sont toutefois sans importance pratique pour l'homme lorsque l'on recourt aux posologies d'AMP nécessaires pour le traitement.

Lors de l'utilisation de la préparation durant l'allaitement, il ne faudra jamais oublier que les glucocorticoïdes administrés par voie systémique sont susceptibles de passer dans le lait maternel dans une faible proportion. L'activité systémique de l'AMP n'étant que légère lors de l'utilisation de doses thérapeutiques et de l'application dermatique, il n'existe, de la sorte, qu'un risque léger pour le nouveau-né quant à l'apparition d'effets pharmacologiques.

Chez les femmes enceintes et chez celles allaitant, le traitement avec Advantan exigera une indication posée avec une extrême rigueur; on évitera notamment une application sur de grandes surfaces ou pendant de longues périodes.

Effets indésirables

Occasionnellement, sous l'effet d'un traitement avec Advantan, des effets secondaires locaux tels que prurit, sensation de brûlure, rubéfaction cutanée ou éruption de vésicules peuvent se produire.

Sous l'effet d'une corticothérapie puissante, il est possible, notamment en cas d'utilisation prolongée, que des atrophies cutanées, des télangiectasies, des vergetures ou des phénomènes cutanés acnéiformes se produisent. Dans les essais cliniques, ces effets secondaires n'ont pas été enregistrés avec Advantan lors de traitements ayant duré jusqu'à 4 semaines (enfants) ou 12 semaines (adultes).

Tout comme avec d'autres corticoïdes pour l'application locale, dans de rares cas les effets secondaires suivants peuvent se produire: folliculite, hypertrichose, dermatite péri-orale, réactions cutanées allergiques

à l'un des composants des préparations.

Interactions

Aucune n'a été signalée.

Surdosage

Les résultats des études toxicologiques aiguës avec l'acéponate de méthylprednisolone (AMP) n'indiquent pas que l'on doit compter sur un risque d'intoxication aiguë après une application locale unique d'une surdose (application étendue sous des conditions de résorption favorable), ni après une prise orale accidentelle.

Une application locale trop prolongée ou trop intense de préparations corticoïdes peut se manifester par des symptômes d'atrophie cutanée tels qu'un amincissement de la peau, des télangiectasies ou des vergetures (notamment de type intertrigineux).

Si, par suite d'un «surdosage» topique, des symptômes d'atrophie cutanée venaient à se manifester, le traitement devra être interrompu. En général, ces symptômes régressent alors en l'espace de 10 à 14 jours.

Remarques particulières

Conservation

Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée sur le récipient avec la mention «EXP».

Ne pas stocker Advantan Pommade et Advantan Crème à une température supérieure à 25 °C et Advantan Pommade grasse à plus de 30 °C.

Numéros OICM

51177, 51178, 51179.

Mise à jour de l'information

Décembre 1997.
RL88

Albalon®

Allergan AG

Liquifilm®

Collyre, vasoconstricteur

Composition

Principe actif: Naphazolin hydrochloridum 1 mg.

Excipients: Alcohol polyvinylus, Natrii edetas, Natrii chloridum, Natrii citras dihydr., Acidum citricum monohydricum, Natrii hydroxydum, Aqua purificata ad 1 ml; Conserv.: Benzalkonii chloridum.

Propriétés/Effets

La naphazoline a une action vasoconstrictrice sur le système vasculaire de la conjonctive. On pense que cette activité résulte d'une action directe de la substance sur les récepteurs α -adrénergiques (stimulants) des muscles lisses vasculaires. La naphazoline appartient à la famille des sympathomimétiques de type imidazole et a une durée d'action de 2-6 heures. Albalon Liquifilm contient de l'alcool polyvinylique, adjuvant qui possède la propriété d'accroître la viscosité et de ce fait augmente la durée de contact de la préparation au niveau de l'oeil.

Pharmacocinétique

Les études pharmacocinétiques concernant l'oeil n'ont pas été effectuées. Une activité systémique est possible. Cependant, il n'existe pas de données relatives à la diffusion et à l'élimination du produit.

Indications/Possibilités d'emploi

Albalon Collyre est indiqué en cas de manifestations d'irritation aiguës, non spécifiques du segment antérieur de l'oeil, telles que prurit, sensation de brûlure et rougeurs.

Posologie/Mode d'emploi

Instiller 1 à 2 gouttes dans l'oeil toutes les 3 à 4 heures.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants.

Glaucome à angle fermé.

Rhinite sèche.

Kératoconjonctivite sèche.

Nourrissons et enfants jusqu'à l'âge de 6 ans.

Précautions

La prudence est conseillée en cas d'hypertension artérielle, de maladies cardiaques, d'hyperglycémie (diabète), de phéochromocytome, d'hyperthyroïdie. Chez les patients prédisposés, l'apparition subite d'une fermeture de l'angle iridocornéen est possible suite à l'augmentation de l'ouverture pupillaire. Il est donc recommandé de contrôler régulièrement la pression intraoculaire. La préparation ne convient pas à une thérapie de longue durée. Si le traitement doit durer plus de 2-3 jours, il devra lors être prescrit et surveillé par le médecin.

On ne dispose d'aucune étude contrôlée chez l'enfant. Cependant, en raison de la résorption systémique, source de dépression du SNC, accompagnée éventuellement d'un coma et d'hypothermie, il est recommandé d'administrer avec prudence le produit chez l'enfant.

Conseil aux porteurs de lentilles de contact: Avant chaque instillation, les lentilles de contact devraient être retirées, puis n'être remises en place qu'au bout de 15 minutes.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C. Il n'existe pas d'études contrôlées chez les animaux et chez la femme enceinte. Il est donc recommandé de n'administrer ce médicament à la femme enceinte que si son utilité potentielle dépasse le risque foetal encouru.

Allaitement

On ne sait pas à ce jour si la naphazoline est excrétée dans le lait maternel; la prudence est donc recommandée.

Effets indésirables

Dilatation pupillaire accompagnée d'une élévation de la pression intraoculaire, hyperémie réactionnelle, effets systémiques dus à la résorption et, après arrêt du traitement, vasoconstriction périphérique (hypertension artérielle, tachycardie, troubles pectangineux, hyperglycémie, excitation centrale). Dans quelques cas isolés, une sensation de brûlure légère et passagère, des céphalées et une fatigue peuvent se manifester. Aussi, est-il conseillé de faire preuve de prudence dans la conduite de véhicules et la manipulation de machines.

Interactions

L'effet des antidépresseurs tricycliques est renforcé alors que celui des analgésiques et des anticholinestérasés est diminué. Il faut renoncer à l'administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO.

Surdosage

En cas de surdosage, rincer abondamment l'oeil à l'eau courante.

La seule mesure à prendre en cas d'ingestion accidentelle du collyre est de boire abondamment de l'eau pour diluer la concentration du principe actif.

Remarques particulières

Toujours bien refermer le flacon après usage et éviter de toucher l'embout du compte-gouttes pour ne pas contaminer le collyre.

Conservation

Conserver au-dessous de 25 °C. Ne plus utiliser après la date de péremption. Si tout le contenu du flacon n'est pas utilisé, ne pas le conserver plus d'une mois après ouverture.

Numéros OICM

37371.

Mise à jour de l'information

Octobre 1992.
RL88

Albumin ZLB 5%

CSL Behring AG

Solution pour perfusion

L'Albumin ZLB 5% est une solution prête à l'emploi pour la perfusion intraveineuse Groupe thérapeutique 06.01; conserves de sang et fractions plasmatiques; - Préparation pour la substitution volémique

Composition

Principe actif: albumine humaine.

Forme galénique et concentration de l'agent actif par unité

L'Albumin ZLB 5% est une solution quasiment isotonique dont la couleur varie entre l'incolore, le jaune ou du ambré au vert. La teneur en protéines correspond à 50 g/l. Le degré de pureté de l'albumine atteint au moins 96%.

Albumin ZLB 5% 20 ml contient 1 g d'albumine dans 20 ml de solution.

Albumin ZLB 5% 100 ml contient 5 g d'albumine dans 100 ml de solution.

Albumin ZLB 5% 250 ml contient 12,5 g d'albumine dans 250 ml de solution.

Albumin ZLB 5% 500 ml contient 25 g d'albumine dans 500 ml de solution.

Agents auxiliaires: la préparation contient 4 mmol/l de caprylate, 4 mmol/l d'acétyltryptophanate, 140 mmol/l de sodium et au maximum 2 mmol/l de potassium. La préparation ne contient aucun agent conservateur.

Propriétés/Effets

L'albumine humaine représente plus de la moitié des protéines plasmatiques totales ainsi qu'environ 10% de l'activité de la synthèse protéique du foie. L'Albu-

min ZLB 5% est iso-oncotique. Les fonctions physiologiques les plus importantes de l'albumine sont liées à sa contribution à la pression oncotique du sang et à sa fonction de transport. L'albumine stabilise le volume sanguin circulant et transporte les hormones, les enzymes, les médicaments et les toxines.

L'Albumin ZLB 5% est préparée à partir de pools de plasma humain. La matière première est le plasma provenant d'au moins 5000 dons de sang effectués volontairement et gratuitement en Suisse. Les donneurs sont sélectionnés selon les prescriptions du Service de transfusion CRS. Chaque don de sang est soumis au dépistage de l'antigène HBs, des anticorps VIH et VHC et de l'activité élevée d'ALAT. Un test de détection de génome viral est effectué sur un échantillon du pool de plasma au moyen de la réaction en chaîne de la polymérase. De plus, conformément aux directives internationales, le produit final subit un traitement thermique à 60 °C pendant 10 heures. Ce traitement assure, par conséquent, l'inactivation d'agents pathogènes éventuellement présents, notamment le VIH, les virus de l'hépatite C et de l'hépatite B.

De par sa faible teneur restante en aluminium, l'Albumin ZLB 5% est indiquée chez les patients sous dialyse et les prématurés.

Pharmacocinétique

Dans des conditions normales, le pool d'albumine totale interchangeable représente 4 à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 à 45% se situe dans le compartiment intravasculaire et 55 à 60% dans le compartiment extravasculaire. Une distribution anormale peut survenir dans des situations, telles que des brûlures sévères, dans lesquelles la perméabilité capillaire est perturbée. Une augmentation de la perméabilité capillaire modifie la cinétique de l'albumine. Dans des conditions normales, la demi-vie moyenne de l'albumine est d'environ 19 jours. L'équilibre entre synthèse et dégradation est atteint normalement par des mécanismes de feedback. L'élimination est principalement intracellulaire, par les protéases lysosomales. Chez des personnes en bonne santé, moins de 10% de l'albumine perfusée quitte le compartiment intravasculaire durant les 2 premières heures après la perfusion. Le volume plasmatique circulant augmente ainsi de 1 à 3 heures après l'administration. Chez certains patients, le volume plasmatique peut également rester élevé plus longtemps. Cet effet sur le volume plasmatique est très variable selon les individus. Chez des patients à un stade critique de la maladie, des quantités considérables d'albumine peuvent passer vers le compartiment extravasculaire, et ceci dans des proportions imprévisibles.

Indications/Possibilités d'emploi

Rétablissement et maintien du volume sanguin circulant lorsque le volume de la circulation est diminué, lorsque l'emploi de colloïdes est indiqué et que la thérapie de remplacement du volume doit être soigneusement surveillée, comme par exemple: lors de pertes de sang importantes et de choc hypovolémique;

lors de brûlures supérieures à 50% de la surface corporelle: si 24 heures se sont écoulées depuis le traumatisme.

L'albumine humaine peut aussi être utilisée dans des cas particuliers:

pour augmenter un déficit oncotique: si l'albumine sérique <20 g/l;

en cas d'une ponction d'ascite >4 litres;

lors de transfusion d'échange.

Posologie/Mode d'emploi

La dose nécessaire dépend de la taille du patient, de la gravité du traumatisme respectivement de la maladie et de la perte continue en liquide ou en protéines. Pour évaluer la dose nécessaire, il faut non seulement mesurer la quantité d'albumine plasmatique mais également le volume sanguin circulant.

La vitesse de perfusion est à adapter aux situations individuelles et à l'indication. Elle ne devrait normalement pas dépasser 5 ml/min.

Lorsque de grands volumes doivent être administrés, la préparation doit être préchauffée à température ambiante ou à la température corporelle. En général, la posologie et la vitesse de perfusion seront adaptées individuellement aux besoins des patients.

Pendant l'administration d'Albumin ZLB 5%, un ou plusieurs des paramètres suivants devraient être mesurés fréquemment afin d'estimer les variations du volume sanguin circulant, des pressions de remplissage du cœur et de l'état de la circulation: pression sanguine artérielle et fréquence du pouls; pression veineuse centrale; pression capillaire pulmonaire bloquée; sécrétion d'urine; électrolytes;

Alca-C®

hématocrite/hémoglobine.

Emploi en pédiatrie: chez les enfants, il faut noter que le volume plasmatique physiologique est fonction de l'âge.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité contre les préparations d'albumine. Hypersensibilité contre un ou plusieurs composants de la préparation.

Toutes les conditions dans lesquelles une hypervolémie et ses conséquences (p.ex. volume systolique augmenté, pression sanguine augmentée) ou une hémomodulation représentent un risque particulier pour les patients.

Des exemples de telles conditions sont:

insuffisance cardiaque décompensée;

hypertension;

varices œsophagiennes;

oedème pulmonaire;

diathèse hémorragique;

anémie grave;

anurie rénale ou post-rénale.

Précautions

Si des réactions allergiques ou anaphylactoïdes devaient apparaître, il faut interrompre immédiatement la perfusion et un traitement approprié doit être instauré. En cas de chocs anaphylactiques, les standards de la médecine actuelle doivent être observés.

L'utilisation de l'albumine pour le traitement d'un choc hypovolémique doit être effectuée selon les directives actuelles.

Des précautions particulières sont à prendre lors de l'administration d'albumine en situations pathologiques, dans lesquelles la perméabilité des vaisseaux capillaires peut être augmentée, comme p.ex. en cas de brûlures de surfaces importantes.

En cas de perfusion d'un volume important, il est nécessaire de contrôler la coagulation sanguine et le taux d'hématocrite. Il faut prendre soin que la substitution des composants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, thrombocytes, érythrocytes) soit suffisante.

Si les doses et/ou vitesse de perfusion sont trop élevées, une hypervolémie peut apparaître. Dès l'apparition des premiers signes cliniques d'une surcharge de la circulation cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, stase veineuse jugulaire) ou d'une augmentation de la pression sanguine, d'une augmentation de la pression veineuse et d'oedème pulmonaire, la perfusion doit immédiatement être arrêtée.

Il est recommandé d'éviter un apport supplémentaire d'aluminium chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, associée à une encéphalopathie, une ostéopathie ou une anémie microcytaire, qui pourrait être due totalement ou partiellement à une intoxication par aluminium. Dans ces rares cas, on devrait renoncer, dans un but préventif, à l'administration de solutions injectables contenant de l'aluminium, solutions auxquelles appartiennent toutes les solutions d'albumine humaine. De même, les patients avec une insuffisance rénale chronique présentant un taux plasmatique d'aluminium considérable sont à traiter avec prudence lors de l'administration de hautes doses d'albumine.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C

On ne dispose d'études contrôlées ni chez les animaux ni chez les femmes enceintes. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être administré aux femmes enceintes ou allaitant que si le bénéfice attendu est supérieur au risque foetal. Il ressort cependant des expériences cliniques qu'aucune influence nuisible n'a été observée sur le développement de l'embryon et/ou du foetus lors de l'utilisation d'albumine humaine chez la femme enceinte.

Effets indésirables

Rarement des réactions telles que bouffées de chaleur, urticaire, exanthème, fièvre, frissons, tachycardie, hypotension et nausées, peuvent apparaître. En règle générale, ces réactions disparaissent rapidement lorsque la vitesse de perfusion est diminuée ou si la perfusion est stoppée. Dans de très rares cas, les réactions peuvent aller jusqu'à un choc anaphylactique. Dans ces cas-là, la perfusion doit être interrompue et un traitement approprié doit être immédiatement instauré.

La matière première servant à la production de l'Albumin ZLB 5% est scrupuleusement sélectionnée. De plus, il a été démontré que le procédé de fabrication, dont notamment le fractionnement à l'alcool, permet de réduire considérablement des virus modèle enveloppés et non enveloppés. Il a été aussi démontré que les virus testés sont inactivés efficacement lors de la pasteurisation à 60 °C pendant 10 heures. Pour cette raison, une transmission de virus

importants lors d'une transfusion (p.ex. hépatite B, C et VIH) peut être largement exclue. Pourtant, un risque théorique de transmission d'agents infectieux connus et inconnus par le produit persiste.

La possibilité d'une transmission de Parvovirus B19 devrait être envisagée, spécialement chez les personnes qui seraient particulièrement susceptibles d'en subir des conséquences préjudiciables, telles que les patients immunodéficients et les femmes enceintes sero-négatives.

Interactions

Aucune interaction de l'albumine humaine avec d'autres produits n'est connue à ce jour. Néanmoins, il faut prendre en considération que l'effet des médicaments qui se lient fortement à l'albumine peut être influencé par les changements du taux d'albumine.

Surdosage

Une dose ou une vitesse de perfusion trop élevées peuvent conduire à une hypervolémie. Dès les premiers signes d'une surcharge de la circulation cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, stase veineuse jugulaire) ou dès qu'il y a augmentation de la pression sanguine, augmentation de la pression veineuse centrale et oedème pulmonaire, il faut arrêter immédiatement la perfusion et surveiller soigneusement les paramètres hémodynamiques.

Remarques particulières

Incompatibilités

L'Albumin ZLB 5% ne doit être mélangée ni à d'autres préparations médicamenteuses y compris du sang complet et des concentrés érythrocytaires, ni à des hydrolysats protéiques ou à des solutions contenant de l'alcool.

Remarques

Il ne faut utiliser que des solutions limpides, qui ne présentent aucun dépôt. Une fois que le flacon a été ouvert, la solution doit être administrée sans délai. Les solutions non utilisées ne doivent pas être employées ultérieurement.

Conservation

L'Albumin ZLB 5% doit être conservée à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 25 °C. Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date indiquée par «EXP» sur le récipient.

Numéros OICM

52476.

Mise à jour de l'information

Mars 2000.

RL88

Alca-C®

Novartis Consumer Health Schweiz AG

Antipyrétique/analgésique avec vitamine C

Composition

1 comprimé effervescent contient:

Principes actifs: carbasalatum calcicum 528 mg (corresp. à 415 mg d'acide acétylsalicylique); acidum ascorbicum 250 mg.

Excipients: cyclamas; saccharinum; aromatica; colorant E 120.

Propriétés/Effets

Alca-C exerce un effet antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire.

Ce triple effet repose essentiellement sur le blocage irréversible de la cyclo-oxygénase, enzyme-clé de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines sont libérées notamment dans les tissus enflammés, où elles contribuent à la genèse des symptômes inflammatoires et de la douleur. L'inhibition de leur synthèse fait baisser la concentration tissulaire de la prostaglandine E 2 et empêche la sensibilisation de la bradykinine et d'autres médiateurs de l'inflammation et de la douleur.

La fièvre est généralement due à des pyrogènes endogènes qui agissent sur le centre de la thermorégulation dans l'hypothalamus. Cette action, à laquelle participent des neurotransmetteurs et des prostaglandines, provoque un dérèglement du système et un décalage du niveau de température vers le haut. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines normalise la thermorégulation.

Alca-C exerce un effet antithrombotique par inhibition de la synthèse du thromboxane A 2 dans les thrombocytes.

L'adjonction d'acide ascorbique permet de soutenir les mécanismes d'autodéfense de l'organisme et d'aider celui-ci à surmonter les refroidissements.

Alca-C se dissout complètement dans l'eau et ne laisse aucune trace de résidus non solubilisés dans le verre ou dans la bouche.

De par sa bonne solubilité, le carbasalate calcique est mieux résorbé que l'acide acétylsalicylique libre,

ainsi, les taux plasmatiques efficaces sont atteints en moins de temps. De plus, il est mieux toléré localement par les muqueuses.

L'effet systémique sur la muqueuse gastrique, en relation avec l'inhibition des prostaglandines, n'est pas diminué par la bonne solubilité.

Alca-C contient du sodium (300 mg = 13 mmol/comp.). Il ne devrait pas être pris pendant une longue durée par les patients suivant un régime hyposodé.

Pharmacocinétique

Le carbasalate calcique se dissout facilement dans l'eau et il est plus vite résorbé que l'acide acétylsalicylique (AAS) pur. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints en 30-60 minutes.

L'AAS est hydrolysé par des estérases en acide salicylique déjà au niveau de l'estomac, de la paroi intestinale ainsi que lors du premier passage dans le foie en l'espace de 15 min environ.

L'acide salicylique libre se distribue rapidement dans tous les tissus et liquides de l'organisme. La distribution, qui est surtout passive, est fonction de la dose et du pH (volume de distribution: 0,1-0,2 l/kg). L'acide salicylique passe dans le lait maternel. Les salicylates franchissent la barrière placentaire.

L'acide salicylique se lie en fonction de la concentration à 60-90% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. La biodisponibilité est de 80-100%.

La cinétique de métabolisme et d'élimination est non linéaire et fonction de la dose. La principale voie métabolique est la liaison à la glycine, surtout dans le foie. L'acide salicylique se transforme en acide salicylurique, lequel se conjugue avec l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique. L'élimination se fait presque entièrement par voie rénale. Si les doses sont faibles (< 3 g par jour) et l'acidité urinaire normale, 80% sont éliminés sous forme d'acide salicylurique. L'acide salicylique libre est réabsorbé au niveau du tubule rénal en fonction du pH.

La demi-vie biologique de l'acide salicylique est de 2-3 heures lorsque les doses sont faibles, et elle augmente si les doses sont élevées (> 3 g par jour) en raison de la saturation du système enzymatique de conjugaison. Par ailleurs, la réabsorption tubulaire de l'acide salicylique libre est plus importante lorsque l'urine est fortement acide; la demi-vie peut alors atteindre 10 heures ou plus.

En cas d'insuffisance hépatique, la biotransformation est ralentie, ce qui peut retarder la dégradation de l'AAS en acide salicylique.

Une insuffisance rénale peut entraîner une accumulation de conjugués inactifs d'acide salicylique, tandis que la dégradation de l'acide salicylique circulant dans le plasma n'est pas influencée.

Indications/Possibilités d'emploi

Abaissement de la fièvre et soulagement de la douleur lors des refroidissements.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes

1 comprimé effervescent 2 à 4 fois par jour dans un verre d'eau ou de thé (au besoin, au maximum jusqu'à 9 comprimés effervescents par jour).

Enfants

2-6 ans: ¼ de comprimé effervescent jusqu'à 2 à 4 fois par jour.

6-12 ans: ½ comprimé effervescent jusqu'à 2 à 4 fois par jour.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité connue aux salicylates ou à d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, diathèse hémorragique, ulcère gastro-duodéal actif, insuffisance hépatique grave, insuffisance rénale grave.

Précautions

Dans les cas suivants, l'administration d'acide acétylsalicylique doit être rigoureusement contrôlée:

antécédents d'ulcère gastro-duodéal;

insuffisance rénale;

déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase;

asthme, urticaire chronique, polypes nasaux;

patients sous anticoagulants.

Diabétiques qui prennent de l'AAS à hautes doses: un ajustement posologique de l'insuline ou de l'anti-diabétique oral peut être nécessaire.

Lithiase rénale avec oxalurie.

Chez les enfants de moins de 12 ans chez qui l'on suspecte une grippe virale ou une varicelle, Alca-C doit être utilisé avec prudence (syndrome de Reye).

Il n'est toutefois pas prouvé qu'il existe un lien causal entre la prise de médicaments à base d'AAS et ce syndrome.

Utilisé à long terme, l'AAS peut provoquer des céphalées pouvant inciter à une répétition des prises

et entraîner ainsi leur persistance (maux de tête dus aux analgésiques).

Globalement, l'utilisation prolongée d'analgésiques, notamment en association de plusieurs substances analgésiques, peut favoriser une atteinte rénale durable risquant d'aboutir à une défaillance rénale (néphropathie due aux analgésiques).

Grossesse/Allaitement

1^{er} et 2^e trimestre: catégorie de grossesse C. 3^e trimestre: catégorie de grossesse D.

Des études chez l'animal portant sur les salicylés ont montré des effets indésirables pour le fœtus et il n'y a pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte. Toutefois, l'expérience acquise à ce jour suggère que ce risque est minime aux doses thérapeutiques. L'utilisation de salicylés pendant le dernier trimestre de la grossesse peut retarder l'accouchement, provoquer l'obturation prématurée du canal artériel et inhiber les contractions.

Les salicylates passent dans le lait maternel. Les urines des nourrissons contiennent env. 0,25% de la dose absorbée par la mère. Les salicylés peuvent provoquer chez le nourrisson des troubles de la coagulation proportionnels à la dose.

Alca-C ne devrait pas être utilisé durant l'allaitement, en particulier à des doses élevées, ou la patiente devrait renoncer à allaiter.

Effets indésirables

Alca-C peut provoquer des troubles gastro-intestinaux (voire des ulcères gastriques et des gastrorragies), ainsi que des réactions d'hypersensibilité cutanée (par ex. urticaire) et respiratoire (par ex. bronchospasmes), notamment en cas d'asthme, d'urticaire chronique et d'hypersensibilité à l'AAS.

Des troubles des fonctions hépatique et rénale peuvent survenir en cas d'administration prolongée d'AAS à doses élevées. Des bourdonnements d'oreilles et des vertiges peuvent être les signes révélateurs d'un surdosage.

Interactions

Lors d'administration concomitante avec l'AAS, l'effet des anticoagulants (antagonistes de la vitamine K, héparine), l'effet hypoglycémiant des sulfonurées, les effets secondaires du méthotrexate ainsi que le risque d'hémorragie gastro-intestinale dû aux corticostéroïdes sont augmentés; les effets de la spironolactone, du furosémide, les taux sanguins de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (par ex. diclofénac, flurbiprofène) sont diminués.

A des doses d'AAS inférieures à 2 g par jour, l'excrétion accrue d'acide urique due au probénécide ou à la sulfapyrazone est diminuée, ce qui peut se traduire par une perte d'efficacité de ces uricosuriques. A des doses d'AAS élevées (> 4 g par jour) cette interaction est improbable.

Surdosage

Le surdosage peut provoquer des acouphènes, une hypoacousie, des vertiges, une confusion mentale. Tous ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement ou après diminution des doses. Les symptômes d'un surdosage aigu peuvent apparaître lorsque les concentrations plasmatiques d'acide salicylique atteignent 350 µg/ml: hyperventilation, alcalose respiratoire, acidose métabolique, nausées, vomissements, fièvre, sudation marquée, confusion, léthargie, convulsions, coma, hémorragies gastro-intestinales.

Traitement: lavage gastrique, administration de charbon actif, restauration ou maintien du bilan hydrique, ionique et acido-basique. Assurer la diurèse, l'hémodialyse, l'assistance respiratoire.

Remarques particulières

Alca-C doit être gardé hors de portée des enfants.

Les comprimés effervescents Alca-C contiennent du sodium. Ils ne devraient pas être utilisés de façon prolongée par des patients suivant un régime hyposodé.

Conservation

Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée sur l'emballage par «EXP».

Conserver le produit en dessous de 25 °C et à l'abri de l'humidité.

Numéros OICM

33124.

Mise à jour de l'information

Avril 1994.

RL88

Alcacyl®

Novartis Consumer Health Schweiz AG

Comprimés

Analgésique, antipyrétique

Composition

1 comprimé contient:

Principe actif: Carbasalatum calcicum 528 mg, corresp. Acidum acetylsalicylicum 415 mg.

Excipients: Alumini oxidum hydricum 400 mg; Excip. pro compr.

Propriétés/Effets

Alcacyl est un médicament à effet analgésique et antipyrétique.

L'acide acétylsalicylique (AAS) est l'ester acétique de l'acide salicylique et fait partie, en tant que représentant des salicylates, du groupe thérapeutique des analgésiques/anti-inflammatoires acides non stéroïdiens (AINS).

L'action périphérique analgésique est due à l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Il en résulte un blocage de la production des prostaglandines qui contribuent à la genèse des douleurs.

L'effet antipyrétique est dû à une action centrale sur le centre thermorégulateur dans l'hypothalamus dont il résulte une dilatation périphérique des vaisseaux cutanés avec transpiration et perte de chaleur. L'action centrale comporte probablement aussi une inhibition de la synthèse des prostaglandines qui transmettent l'effet d'agents pyrogènes endogènes dans l'hypothalamus.

Du fait de sa bonne solubilité, le carbasalate calcique est plus vite absorbé que l'acide acétylsalicylique (AAS) libre. Les taux plasmatiques efficaces sont ainsi atteints plus rapidement.

L'effet systémique sur la muqueuse gastrique, en relation avec l'inhibition des prostaglandines, n'est pas diminué par la bonne solubilité.

Pharmacocinétique

Absorption

En ce qui concerne l'Alcacyl, après une dose unitaire de 528 mg de carbasalate calcique (corresp. à 415 mg d'acide acétylsalicylique) administrée par voie orale, une concentration plasmatique maximale de 25 µg/ml d'acide salicylique (Cmax) est atteinte en 0,80 heures (tmax).

Le carbasalate calcique se dissout rapidement et complètement dans l'eau; il est de ce fait plus vite absorbé que l'AAS pur.

Distribution

L'acide salicylique libre se distribue rapidement dans la plupart des tissus et liquides de l'organisme. La distribution, qui est surtout passive, est fonction de la dose et du pH (volume de distribution: 0,1-0,2 l/kg). L'acide salicylique passe dans le lait maternel. Les salicylates franchissent la barrière placentaire.

En fonction de la concentration, l'acide salicylique se lie à 60-90% aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine. La biodisponibilité est de 80-100%.

Métabolisme

L'AAS est hydrolysé par des estérases en acide salicylique déjà au niveau de l'estomac, de la paroi intestinale ainsi que lors du premier passage dans le foie, en l'espace de 15 min environ.

La cinétique de métabolisme et d'élimination est non linéaire et varie en fonction de la dose. La principale voie métabolique est la liaison à la glycine, en particulier dans le foie. L'acide salicylique se transforme en acide salicylurique, lequel se conjugue avec l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique.

Élimination

L'élimination se fait presque entièrement par voie rénale. Quand les doses sont faibles (<3 g par jour) et l'acidité urinaire normale, 80% sont éliminés sous forme d'acide salicylurique, 10% sous forme de conjugués et 10% sous forme d'acide salicylique libre. L'acide salicylique libre est réabsorbé dans le tubule rénal en fonction du pH. La demi-vie biologique de l'acide salicylique est de 2 à 3 heures à faibles doses, mais elle augmente si les doses sont plus élevées (>3 g par jour) en raison de la saturation du système enzymatique de conjugaison. La réabsorption tubulaire de l'acide salicylique libre est par ailleurs plus importante lorsque l'urine est fortement acide et la demi-vie peut alors atteindre 10 heures ou plus.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

En cas d'insuffisance hépatique, la biotransformation se déroule plus lentement, ce qui peut retarder la dégradation de l'AAS en acide salicylique.

Une insuffisance rénale peut entraîner une accumulation de conjugués inactifs d'acide salicylique dans l'urine, tandis que la dégradation de l'acide salicylique circulant dans le plasma n'est pas influencée.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Traitement contre les douleurs aiguës, d'une intensité faible à moyenne (maux de tête, maux de dents, douleurs articulaires et ligamentaires, douleurs dorsales, douleurs lors de refroidissements).

Traitement symptomatique de la fièvre.

Posologie/Mode d'emploi

1 comprimé correspond à 415 mg AAS (acide acétylsalicylique).

Analgésie/antipyrésie

Adultes et enfants à partir de 12 ans et pesant plus de 40 kg

Dose unitaire usuelle: 1-2 comprimés (415-830 mg AAS).

Intervalle d'application usuelle: 4 à 8 heures.

Dose journalière maximale: 7 comprimés (2,9 g AAS).

Enfants

9-12 ans (30-40 kg): 1 comprimé (415 mg AAS) jusqu'à 3 fois par jour.

Dose journalière maximale: 1600 mg AAS.

6 à 9 ans (22-30 kg): ½ comprimé (corresp. à environ 210 mg AAS) jusqu'à 5 fois par jour.

Dose journalière maximale: 1200 mg AAS.

Pour les enfants au-dessous de 6 ans on devra recourir à une préparation contenant de l'AAS pouvant être dosée exactement.

Mode correct d'administration

Il est conseillé de délayer les comprimés dans un grand verre d'eau ou autre boisson et de les prendre si possible après un repas.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité connue aux salicylates et/ou autres anti-inflammatoires (antirhumatismaux), diathèse hémorragique, ulcères gastro-intestinaux, troubles sévères de la fonction hépatique, insuffisance rénale grave, dernier trimestre de grossesse.

Précautions

La biodisponibilité de cette préparation n'a pas été suffisamment étudiée pour l'utiliser à doses élevées comme antirhumatisme.

La prudence s'impose dans les cas suivants:

Insuffisance rénale et/ou hépatique, troubles gastriques ou duodénaux chroniques ou récidivants, asthme bronchique ou prédisposition générale aux réactions d'hypersensibilité, polypes de la muqueuse nasale, déficit congénital en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, traitement concomitant aux anticoagulants, états accompagnés d'un risque accru d'hémorragies (p.ex. blessures, dysménorrhée).

La préparation contient de l'hydroxyde d'aluminium et ne devrait donc pas être administrée en cas d'hypophosphatémie.

Le patient doit être mis en garde contre l'absorption régulière et prolongée d'analgésiques sans prescription médicale. En cas de douleurs persistantes, il devra consulter un médecin.

L'absorption prolongée d'analgésiques, en particulier en cas de prise concomitante de plusieurs principes actifs analgésiques, peut favoriser une atteinte rénale durable risquant d'aboutir à une défaillance rénale (néphropathie des analgésiques).

Le patient doit être informé que l'absorption chronique d'analgésiques peut provoquer des céphalées nécessitant la prise de nouveaux analgésiques à leur tour générateurs de céphalées (céphalée des analgésiques).

L'Alcacyl doit être utilisé avec prudence chez les enfants de moins de douze ans suspectés de souffrir d'une grippe ou d'une varicelle (syndrome de Reye). Il n'est toutefois pas prouvé qu'il existe un lien direct de cause à effet entre ce syndrome et la prise de médicaments à base de salicylates.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C; dernier trimestre D.

Des études portant sur l'utilisation des salicylés chez l'animal ont montré des effets indésirables pour le fœtus (tels qu'une mortalité accrue, des troubles de la croissance ou des intoxications aux salicylates).

Aucune étude contrôlée n'a toutefois encore été réalisée auprès des femmes enceintes. L'expérience acquise à ce jour suggère néanmoins que ce risque est minime aux doses thérapeutiques ordinaires.

L'utilisation de salicylés pendant le dernier trimestre de grossesse risque cependant d'engendrer une tocolyse et des hémorragies, de prolonger la durée de gestation et de déclencher une fermeture prématurée du canal artériel. Les salicylates passent dans le lait maternel où la concentration est équivalente, voire même supérieure, à celle enregistrée dans le plasma maternel. Aux doses généralement appliquées pour les traitements de courte durée (analgésie et antipyrésie), la possibilité d'un préjudice foetal semble peu vraisemblable.

Effets indésirables

Tractus gastro-intestinal

Fréquentement: microhémorragies, troubles gastriques.

Alcacyl® 500 Poudre instantanée

Occasionnellement: dyspepsie, nausées, vomissements.

Rarement: hémorragies gastro-intestinales, ulcérations du tractus gastro-intestinal.

Réactions d'hypersensibilité

Occasionnellement: asthme.

Rarement: réactions d'hypersensibilité se manifestant sous forme d'éruptions cutanées érythémateuses ou eczémateuses, urticaire, rhinite, bronchospasme, oedèmes angioneurotiques, chute de tension pouvant aller jusqu'au choc.

Rarement: réactions cutanées graves pouvant aller jusqu'à l'érythème exsudatif multiforme, au syndrome de Stevens-Johnson, à la nécrolyse épidermique toxique.

Foie

Rarement: troubles de la fonction hépatique.

Reins

Rarement: troubles de la fonction rénale.

En cas d'insuffisance rénale ou de prises de hautes doses pendant une longue période une accumulation d'aluminium dans les tissus nerveux (encéphalopathie à l'aluminium) et dans les os ainsi qu'une hypophosphatémie avec nausées, vomissements, faiblesse musculaire, paresthésies et crampes ne sont pas exclues.

Sang et organes hématopoïétiques

Saignements prolongés.

Rarement: thrombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie, leucopénie, anémie aplasique.

Réactions du système nerveux central

Rarement: céphalées, vertiges, tinnitus, troubles de la vue, surdité, états confusionnels.

Autres

Rarement: syndrome de Reye chez les enfants de moins de douze ans présentant une infection virale (telle qu'une grippe ou la varicelle, par exemple).

Rarement: hypoglycémie, anémie ferriprive, troubles du métabolisme acido-basique.

Interactions

Augmentation de l'effet des anticoagulants, des anti-diabétiques oraux ou de l'insuline, des barbituriques, du lithium, des sulfamides et de la triiodothyronine; augmentation de la concentration plasmatique de la phénytoïne et du valproate.

Augmentation de l'action et des effets secondaires de tous les antirhumatismes non stéroïdiens.

Augmentation de la concentration plasmatique du méthotrexate (augmentation des effets secondaires du méthotrexate); diminution de l'effet des antagonistes de l'aldostérone (p.ex. la spironolactone), des diurétiques de l'anse, des uricosuriques (p.ex. le probénéfide, la sulfapyrazone); prolongation de la demi-vie plasmatique des pénicillines.

Le risque d'hémorragies gastriques augmente en combinaison avec les corticostéroïdes.

L'Alcacyl contient de l'hydroxyde d'aluminium et ne devrait de ce fait pas être administré en même temps que d'autres médicaments, mais avec un intervalle de deux heures.

Surdosage

De graves intoxications peuvent se développer lentement, c'est-à-dire en l'espace de 12 à 24 heures après administration. Des intoxications légères après l'absorption orale d'une dose jusqu'à 150 mg d'AAS/kg de poids corporel et des intoxications graves après l'absorption d'une dose supérieure à 300 mg/kg de poids corporel sont probables.

Symptômes

Nausées, vomissements, vertiges, bourdonnements d'oreille, troubles de l'ouïe, tremblements, états confusionnels, hyperthermie, hyperventilation, troubles de l'équilibre acido-basique et des électrolytes, exsiccose, coma, troubles respiratoires.

Traitement

En cas d'intoxication grave pouvant mettre la vie en danger, les mesures nécessaires seront prises sans attendre en vue d'empêcher ou de diminuer la résorption: lavage d'estomac dans les cas traités rapidement (jusqu'à une heure après la prise), prise (réitérée) de charbon actif, contrôle et correction des électrolytes, apport de glucose, bicarbonate de sodium pour corriger l'acidose et favoriser l'élimination (pH de l'urine >8), glycine (prise orale de 8 g pour commencer, puis 4 g toutes les 2 heures pendant 16 heures), éventuellement hémoperfusion ou hémodialyse (des renseignements peuvent être demandés au Centre Suisse de Toxicologie).

Remarques particulières

L'Alcacyl ne contient pas de sodium et peut donc être administré aux patients qui suivent un régime pauvre en sel.

Conservation

Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée sur l'emballage par «EXP». Conserver au-dessous de 25 °C et à l'abri de l'humidité.

Numéros OICM
10368.

Mise à jour de l'information

Avril 1999.

RL88

Alcacyl® 500 Poudre instantanée

Novartis Consumer Health Schweiz AG

Analgésique, antipyrétique

Composition

Principe actif:

1 sachet d'Alcacyl 500 Poudre instantanée contient: DL-Lysine Acetylsalicylas 900 mg, corresp. Acidum Acetylsalicylicum 500 mg.

Excipients: Aromatica, Excip. pro charta.

Propriétés/Effets

Alcacyl 500 Poudre instantanée est un médicament à effet analgésique et antipyrétique.

L'acide acétylsalicylique (AAS) est l'ester acétique de l'acide salicylique et fait partie, en tant que représentant des salicylates, du groupe thérapeutique des analgésiques/anti-inflammatoires acides non stéroïdiens (AINS).

L'action périphérique analgésique est due à l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Il en résulte un blocage de la production des prostaglandines qui contribuent à la genèse des douleurs.

L'effet antipyrétique est dû à une action centrale sur le centre thermorégulateur dans l'hypothalamus dont il résulte une dilatation périphérique des vaisseaux cutanés avec transpiration et perte de chaleur. L'action centrale comporte probablement aussi une inhibition de la synthèse des prostaglandines qui transmettent l'effet d'agents pyrogènes endogènes dans l'hypothalamus.

Du fait de sa bonne solubilité, l'acétylsalicylate de lysine est plus vite absorbé que l'acide acétylsalicylique (AAS) libre. Les taux plasmatiques efficaces sont ainsi atteints plus rapidement.

L'effet systémique sur la muqueuse gastrique, en relation avec l'inhibition des prostaglandines, n'est pas diminué par la bonne solubilité.

Pharmacocinétique

Absorption

Après son absorption, l'acétylsalicylate de lysine est rapidement scindé en lysine et en acide acétylsalicylique. L'AAS est déjà hydrolysé en acide salicylique par des estérases lors de son passage à travers la muqueuse gastro-intestinale.

La présence d'acide salicylique, le métabolite principal, peut être prouvée dans le plasma 5 minutes après l'administration par voie orale d'une dose unitaire de 900 mg d'acétylsalicylate de lysine (respectivement de 500 mg AAS); des taux plasmatiques pharmacologiquement efficaces sont atteints après 15 minutes déjà. La concentration plasmatique maximale d'acide salicylique de 39,3 µg/ml (Cmax) est atteinte en 0,79 h (tmax).

Distribution

L'acide salicylique libre se distribue rapidement dans la plupart des tissus et liquides de l'organisme. La distribution, qui est surtout passive, est fonction de la dose et du pH (volume de distribution: 0,1-0,2 l/kg).

En fonction de la concentration, l'acide salicylique se lie à 60-90% aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine. La biodisponibilité est de 80 à 100%.

Métabolisme

La cinétique de métabolisme et d'élimination est non linéaire et varie en fonction de la dose. La principale voie métabolique est la liaison à la glycine, en particulier dans le foie. L'acide salicylique se transforme en acide salicylurique, lequel se conjugue avec l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique. L'élimination se fait presque entièrement par voie rénale. Quand les doses sont faibles (<3 g par jour) et l'acidité urinaire normale, 80% sont éliminés sous forme d'acide salicylurique, 10% sous forme de conjugués et 10% sous forme d'acide salicylique libre. L'acide salicylique libre est réabsorbé dans le tubule rénal en fonction du pH.

Élimination

La demi-vie biologique de l'acide salicylique est de 2 à 3 heures à faibles doses, mais elle augmente si les doses sont plus élevées (>3 g par jour) en raison de la saturation du système enzymatique de conjugaison. La réabsorption tubulaire de l'acide salicylique libre est par ailleurs plus importante lorsque l'urine est

fortement acide et la demi-vie peut alors atteindre 10 heures ou plus.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

En cas d'insuffisance hépatique, la biotransformation se déroule plus lentement, ce qui peut retarder la dégradation de l'AAS en acide salicylique.

Une insuffisance rénale peut entraîner une accumulation de conjugués inactifs d'acide salicylique dans l'urine, tandis que la dégradation de l'acide salicylique circulant dans le plasma n'est pas influencée.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Traitement contre les douleurs aiguës, d'une intensité faible à moyenne (maux de tête, maux de dents, douleurs articulaires et ligamentaires, douleurs dorsales, douleurs lors de refroidissements).

Traitement symptomatique de la fièvre.

Posologie/Mode d'emploi

Alcacyl 500 Poudre instantanée (1 sachet correspond à 500 mg AAS)

Adultes et enfants à partir de 12 ans et pesant plus de 40 kg

Dose unitaire usuelle: 1 ou 2 sachets (0,5 à 1 g).

Intervalle d'application usuel: toutes les 4 à 8 heures.

Dose journalière maximale: 6 sachets (3 g).

Mode correct d'administration

A prendre avec un grand verre d'eau ou une autre boisson (environ 200 ml) si possible après un repas.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité connue aux salicylates et/ou autres anti-inflammatoires (antirhumatismes), diathèse hémorragique, ulcères gastro-intestinaux, troubles sévères de la fonction hépatique, insuffisance rénale grave, dernier trimestre de grossesse.

Précautions

La biodisponibilité de cette préparation n'a pas été suffisamment étudiée pour l'utiliser à doses élevées comme antirhumatisme.

La prudence s'impose dans les cas suivants: Insuffisance rénale et/ou hépatique, troubles gastriques ou duodénaux chroniques ou récidivants, asthme bronchique ou prédisposition générale aux réactions d'hypersensibilité, polypes de la muqueuse nasale, déficit congénital en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, traitement concomitant aux anticoagulants, états accompagnés d'un risque accru d'hémorragies (par exemple, blessures, dysménorrhé).

Le patient doit être mis en garde contre l'absorption régulière et prolongée d'analgésiques sans prescription médicale. En cas de douleurs persistantes, il devra consulter un médecin.

L'absorption prolongée d'analgésiques, en particulier en cas de prise concomitante de plusieurs principes actifs analgésiques, peut favoriser une atteinte rénale durable risquant d'aboutir à une défaillance rénale (néphropathie des analgésiques).

Le patient doit être informé que l'absorption chronique d'analgésiques peut provoquer des céphalées nécessitant la prise de nouveaux analgésiques à leur tour générateurs de céphalées (céphalées des analgésiques).

L'Alcacyl Poudre instantanée doit être utilisé avec prudence chez les enfants de moins de douze ans suspectés de souffrir d'une grippe ou d'une varicelle (syndrome de Reye). Il n'est toutefois pas prouvé qu'il existe un lien direct de cause à effet entre ce syndrome et la prise de médicaments à base de salicylates.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse: C; dernier trimestre: D.

Des études portant sur l'utilisation des salicylés chez l'animal ont montré des effets indésirables pour le fœtus (tels qu'une mortalité accrue, des troubles de la croissance ou des intoxications aux salicylates). Aucune étude contrôlée n'a toutefois encore été réalisée auprès des femmes enceintes. L'expérience acquise à ce jour suggère néanmoins que ce risque est minime aux doses thérapeutiques ordinaires. L'utilisation de salicylés pendant le dernier trimestre de grossesse risque cependant d'engendrer une toxicolyse et des hémorragies, de prolonger la durée de gestation et de déclencher une fermeture prématurée du canal artériel. Les salicylates passent dans le lait maternel où la concentration est équivalente, voire même supérieure, à celle enregistrée dans le plasma maternel. Aux doses généralement appliquées pour les traitements de courte durée (analgésie et antipyrésie), la possibilité d'un préjudice foetal semble peu vraisemblable.

Effets indésirables**Tractus gastro-intestinal:**

Fréquemment: microhémorragies, troubles gastriques.

Occasionnellement: dyspepsie, nausées, vomissements.

Rarement: hémorragies gastro-intestinales, ulcérations du tractus gastro-intestinal.

Réactions d'hypersensibilité:

Occasionnellement: asthme.

Rarement: réactions d'hypersensibilité se manifestant sous forme d'éruptions cutanées érythémateuses ou eczémateuses, urticaire, rhinite, bronchospasme, oedèmes angioneurotiques, chute de tension pouvant aller jusqu'au choc.

Rarement: réactions cutanées graves pouvant aller jusqu'à l'érythème exsudatif multiforme, au syndrome de Stevens-Johnson, à la nécrolyse épidermique toxique.

Foie:

Rarement: troubles de la fonction hépatique.

Reins:

Rarement: troubles de la fonction rénale.

Sang et organes hématopoïétiques:

Saignements prolongés.

Rarement: thrombocytopénie, agranulocytose, pancytopenie, leucopénie, anémie aplasique.

Réactions du système nerveux central:

Rarement: céphalées, vertiges, tinnitus, troubles de la vue, surdité, états confusionnels.

Autres:

Rarement: syndrome de Reye chez les enfants de moins de douze ans présentant une infection virale (telle qu'une grippe ou la varicelle, par exemple).

Rarement: hypoglycémie, anémie ferriprive, troubles du métabolisme acido-basique.

Interactions

Augmentation de l'effet des anticoagulants, des anti-diabétiques oraux ou de l'insuline, des barbituriques, du lithium, des sulfamides et de la triiodothyronine; augmentation de la concentration plasmatique de la phénytoïne et du valproate.

Augmentation de l'action et des effets secondaires de tous les antirhumatismaux non stéroïdiens.

Augmentation de la concentration plasmatique du méthotrexate (augmentation des effets secondaires du méthotrexate); diminution de l'effet des antagonistes de l'aldostérone (par exemple, la spironolactone), des diurétiques de l'anse, des uricosuriques (par exemple, le probénécide, la sulfapyrazone); prolongation de la demi-vie plasmatique des pénicillines.

Le risque d'hémorragies gastriques augmente en combinaison avec les corticostéroïdes.

Surdosage

De graves intoxications peuvent se développer lentement, c'est-à-dire en l'espace de 12 à 24 heures après administration. Des intoxications légères après l'absorption orale d'une dose jusqu'à 150 mg d'AAS/kg de poids corporel et des intoxications graves après l'absorption d'une dose supérieure à 300 mg/kg de poids corporel sont probables.

Symptômes

Nausées, vomissements, vertiges, bourdonnements d'oreille, troubles de l'ouïe, tremblements, états confusionnels, hyperthermie, hyperventilation, troubles de l'équilibre acido-basique et des électrolytes, exsiccose, coma, troubles respiratoires.

Traitement

En cas d'intoxication grave pouvant mettre la vie en danger, les mesures nécessaires seront prises sans attendre en vue d'empêcher ou de diminuer la résorption: lavage d'estomac dans les cas traités rapidement (jusqu'à une heure après la prise), prise (réitérée) de charbon actif, contrôle et correction des électrolytes, apport de glucose,

bicarbonate de sodium pour corriger l'acidose et favoriser l'élimination (pH de l'urine >8), glycine (prise orale de 8 g pour commencer, puis 4 g toutes les 2 heures pendant 16 heures), éventuellement hémoperfusion ou hémodialyse (des renseignements peuvent être demandés au Centre Suisse de Toxicologie).

Remarques particulières

Comme tout médicament, l'Alcacyl 500 Poudre instantanée doit être tenu hors de la portée des enfants.

L'Alcacyl 500 Poudre instantanée ne contient pas de sodium et peut donc être administré aux patients qui suivent un régime pauvre en sel.

L'Alcacyl 500 Poudre instantanée se dissout intégralement dans l'eau et ne laisse aucun résidu dans le verre ou dans la bouche.

Conservation

Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée sur l'emballage par «EXP».

Conserver au-dessous de 25 °C et à l'abri de l'humidité.

Numéros OICM

48447.

Mise à jour de l'information

Janvier 1998.

RL88

Allergo-spasmine®

Viatris GmbH

Aérosol synchrone**Antiasthmatique****Composition**

Principes actifs: Natrii cromoglicas, Reproteroli hydrochloridum.

Aérosol synchrone

Dose par pulvérisation: Natrii cromoglicas 1,0 mg, Reproteroli hydrochloridum 0,5 mg.

Excipients: Saccharinum, Aromatica, Excip. et Propellentia ad aerosolum, Doses pro vase 200, CFC 96% v/v.

Propriétés/Effets

Le cromoglycate disodique (Natrii cromoglicas) agit préventivement dans toutes les formes d'asthme, quelle qu'en soit la pathogénie. Il prévient la dégranulation des mastocytes et, partant, la libération des médiateurs responsables de l'inflammation et spasmodiques.

Le cromoglycate disodique utilisé à long terme réduit l'hyperréactivité bronchique. Des tests de provocation réalisés avec des allergènes ont démontré que cet agent permettait de prévenir à la fois le bronchospasme réactionnel immédiat (réaction immédiate) et la réaction dite tardive (bronchospasme survenant au bout de plusieurs heures).

Le chlorhydrate de réprotérol (Reproteroli hydrochloridum) est un bronchospasmodique (sympathomimétique) agissant sélectivement sur les récepteurs bêta 2. Comme pour tout bêta 2-adrénergique, son action cardiaque est insignifiante.

Pharmacocinétique

Après inhalation de cromoglycate disodique, jusqu'à 10% du principe actif parviennent dans les terminaisons bronchiques où ils sont résorbés intégralement. Le chlorhydrate de réprotérol est bien résorbé dans le poumon.

La fraction de cromoglycate disodique déposée dans la cavité buccale et le pharynx est déglutée et éliminée sans résorption notable (2%) dans le tractus gastro-intestinal.

La concentration plasmatique de chlorhydrate de réprotérol mise en évidence après l'inhalation de 2 pulvérisations d'Allergo-spasmine est largement inférieure à 1 µg/ml.

Le cromoglycate disodique est éliminé sous forme non métabolisée dans des proportions pratiquement égales par voies rénale et biliaire, la demi-vie biologique étant inférieure à 2 heures.

La demi-vie plasmatique du chlorhydrate de réprotérol est de l'ordre de 0,46 à 0,64 h, avec élaboration d'un métabolite principal (dérivé de la tétrahydroisoquinoline) et d'un métabolite secondaire (forme conjuguée du métabolite primitif), lesquels sont éliminés essentiellement par le rein. Ces métabolites sont dépourvus d'activité sympathomimétique.

Indications/Possibilités d'emploi

Prophylaxie et traitement au long cours des affections chroniques obstructives des voies respiratoires, asthme bronchique (allergique et non allergique, asthme dû à l'effort, au stress ou d'origine infectieuse), bronchite chronique obstructive.

La composante «cromoglycate disodique» ayant surtout une action anti-inflammatoire, le produit déploie une activité optimale lorsqu'il est utilisé avant une exposition prévisible à des allergènes ou en traitement au long cours.

Posologie/Mode d'emploi

La posologie sera ajustée individuellement en fonction du caractère et de la sévérité de l'affection.

Selon la durée du traitement, la posologie sera adaptée à l'étendue de la symptomatologie respiratoire (toux, expectoration, dyspnée).

La posologie d'attaque, pour les adultes et les enfants, est de 2 pulvérisations 4 fois par jour, en observant un intervalle de 3 heures au moins entre les applications.

Dès que la maladie est contrôlée, la posologie peut être réduite au niveau nécessaire pour maintenir l'absence de symptômes.

Pour une prévention spécifique de l'asthme d'effort ou en cas d'exposition prévisible à un allergène, le patient peut pratiquer deux pulvérisations supplémentaires d'Allergo-spasmine, environ 10 à 15 minutes avant la situation à risque. En règle générale, ceci n'est toutefois indispensable que lorsque la dernière médication dans le cadre du traitement au long cours remonte à plus de 3 heures.

En cas de spasmes bronchiques soudains et de crises de dyspnée, le patient peut pratiquer une pulvérisation supplémentaire à titre de traitement de l'accès aigu. Dans la plupart des cas, on obtient ainsi une amélioration rapide de la respiration. Si une symptomatologie en aggravation rapide ne peut être maîtrisée par des inhalations supplémentaires, le patient doit s'adresser sans délai à un médecin ou à un hôpital. Comme on ne peut en attendre de bénéfice thérapeutique additionnel, il convient de ne pas dépasser une dose journalière de 16 pulvérisations.

L'évolution clinique et les résultats thérapeutiques devraient faire l'objet d'une surveillance médicale régulière. Il est utile que le patient pratique un auto-contrôle quotidien suivant les directives de son médecin, p.ex. en notant les valeurs de l'expiration forcée au spiromètre de pointe (peak flow meter).

Si la dose prescrite n'entraîne pas d'amélioration satisfaisante de l'évolution clinique, le médecin devra revoir le plan thérapeutique, soit en adaptant la posologie, soit en associant Allergo-spasmine à un autre anti-inflammatoire ou bronchodilatateur.

L'application d'Allergo-spasmine Aérosol synchrone se fait à l'aide d'un inhalateur spécial. Le prolongateur dépliable (Spacer) permet d'augmenter la distance entre la bouche et l'ouverture de la valve, créant ainsi un «espace de décélération». Il est plus facile pour le patient de synchroniser la pression sur le fond de la cartouche métallique et l'inspiration. Plus éloignées du point de nébulisation, les particules d'aérosol arrivent plus lentement à la bouche et sont ainsi mieux inhalées. De plus, le gaz propulseur s'est évaporé, de sorte que seules les substances actives parviennent au poumon.

Pour les enfants âgés de 2 à 6 ans ainsi que pour les patients ayant de grands troubles de la coordination, il est indiqué d'utiliser pour les inhalations une chambre intermédiaire.

Limitations d'emploi**Contre-indications**

Hypersensibilité à l'un des composants.

Précautions

Toutefois, la prudence est de mise en cas de coronaropathie avec infarctus du myocarde récent, angor, tachycardie, hyperthyroïdie, hypertension ou phéochromocytome.

L'expérience montre qu'il est difficile pour les enfants d'âge préscolaire de procéder correctement aux inhalations par nébuliseur-doseur. Il faut en ce cas envisager la prescription d'une chambre intermédiaire.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B.

La circonspection s'impose quant à l'utilisation du produit pendant la grossesse, notamment lors du premier trimestre. En fin de grossesse, tenir compte de l'action inhibitrice du chlorhydrate de réprotérol sur le travail.

Les études de reproduction menées chez l'animal avec chaque composant considéré individuellement n'ont pas démontré de risque foetal. Leur utilisation combinée n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. On ne dispose pas d'études contrôlées chez la femme enceinte.

Effets indésirables

Chez les patients particulièrement sensibles, l'inhalation de réprotérol peut provoquer de légers tremblements digitaux, une tachycardie, de l'insomnie et de la sudation. Ces réactions sont restées rares (moins de 0,1% des cas).

Survenue possible de légères irritations pharyngées, de toux et de troubles respiratoires passagers.

Comme avec les autres thérapies d'inhalations, il peut survenir un bronchospasme paradoxal directement après l'inhalation. Dans ce cas, il faut arrêter la médication et prescrire une thérapie alternative.

Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité (Oedème de Quincke, bronchospasme, hypotension, collapsus circulatoire) associées au natrii cromoglicas ont été rapportées.

Interactions

L'administration simultanée de bêta-sympatholytiques (bêta-bloquants) restreint l'efficacité du traitement. Les bronchodilatateurs peuvent accentuer les effets indésirables.

Allergovit®

Surdosage

L'expérimentation du cromoglycate disodique chez l'animal n'a pas mis en évidence de symptômes évoquant une toxicité d'origine pharmacodynamique, même à des doses élevées. De par les propriétés pharmacologiques de la substance, une intoxication liée à un surdosage est également improbable chez l'homme.

Les signes et symptômes typiques d'un surdosage dû au principe actif «réprotérol» sont les suivants:

palpitations, arythmie, céphalées, états d'angoisse, tremblements, crampes musculaires toniques et parfois chute tensionnelle.

Constantes biologiques: hyperglycémie, hypokaliémie et parfois lactacidose. L'hypokaliémie constatée n'appelle normalement pas de traitement.

Thérapie

En cas de surdosage faible, il convient de réduire la dose. Si l'effet bronchospasmodique s'avère alors insuffisant, la dose doit être augmentée très lentement.

Les tachyarythmies peuvent éventuellement être traitées par l'administration d'un bêta-bloquant cardio-sélectif (métoprol par exemple). En raison de la possibilité d'une obstruction bronchique, les bêta-bloquants doivent toutefois être utilisés avec circonspection.

Il convient de contrôler les constantes biologiques telles que l'équilibre acido-basique, la glycémie et les électrolytes. Une surveillance permanente de la tension et de l'activité cardiaque est de rigueur.

Si la réduction des résistances vasculaires périphériques due à l'effet bêta-2 entraîne une baisse tensionnelle nette, il faut administrer des solutés de remplissage vasculaire.

Remarques particulières

Remarques

A protéger du soleil et de la chaleur.

Tenir hors de portée des enfants.

Conservation

Respecter la date de péremption.

Numéros OICM

47642.

Mise à jour de l'information

Octobre 1996.

RL88

Allergovit®

Allergopharma AG

Pour le traitement présaisonnier de courte durée aux titres A et B Allergoïde-retard pour la désensibilisation spécifique

Composition

Principes actifs: Allergovit est un allergoïde-retard préparé selon le principe allergoïde à partir de divers allergènes tels que le pollen. La composition allergénique établie pour chaque cas est fonction du spectre individuel de sensibilisation du patient. La proportion de chaque allergoïde est indiquée sur l'emballage. La standardisation se fait en UT (unités thérapeutiques basées sur la détermination de l'activité par inhibition RAST); Le titre A contient 1000 UT/ml, le titre B 10 000 UT/ml.

Allergovit est disponible pour le traitement initial, ainsi que pour la poursuite du traitement aux titres A et B.

Allergovit se présente sous forme d'une suspension et prend donc une apparence trouble après agitation du flacon. En fonction de la matière première utilisée et de la concentration, Allergovit prend diverses colorations (le titre B apparaît un peu plus coloré que le titre A).

Excipients: Chlorure de sodium, hydroxyde d'aluminium; conservateur: phénol 4 mg/ml, eau.

Propriétés/Effets

Lors de la désensibilisation sous-cutanée avec Allergovit, on injecte des doses progressives de l'allergène, sous forme allergoïde, responsable de la réaction allergique dans le but de traiter les maladies allergiques IgE-dépendantes.

Au préalable, les allergènes responsables sont à déterminer avec précision par une exploration allergologique approfondie (anamnèse exhaustive, tests cutanés, le cas échéant RAST, tests de provocation, etc.). Ces tests, de même que le traitement désensibilisant, doivent impérativement être confiés à un médecin spécialisé en allergologie.

La modification probablement la plus importante intervenant en cours de désensibilisation sous-cutanée est l'élevation du taux de l'immunoglobuline G spécifique de l'allergène.

Pharmacocinétique

Une fois injectés, les allergoïdes liés à l'hydroxyde d'aluminium sont progressivement libérés de l'adsorbant.

Indications/Possibilités d'emploi

Affections allergiques IgE-dépendantes, par inhalation, telles que rhume des foins, asthme bronchique allergique, trachéo-bronchite allergique, rhinite allergique, conjonctivite allergique, etc., provoquées par des allergènes non éliminables (ubiquitaires).

Posologie/Mode d'emploi

I. Remarques d'ordre général

Principes d'action:

On adoptera une posologie individualisée; le schéma thérapeutique recommandé, qui n'est donné qu'à titre indicatif, doit être modulé en fonction de l'état du patient et de ses réactions éventuelles. C'est ainsi qu'il peut être indiqué de prévoir chez un patient très sensibilisé ainsi que chez l'enfant une augmentation encore plus circonspecte de la dose en intercalant des étapes intermédiaires.

Le degré de sensibilité du malade est déterminé sur la base de l'anamnèse, des réactions cutanées et des tests de provocation.

1.1. En période d'augmentation de la dose, les injections seront pratiquées à 7 jours d'intervalle; en aucun cas, les intervalles entre les injections ne devront être inférieurs à 7 jours; en fonction de la réponse du patient, ils pourront toutefois être portés à 14 jours au maximum. La progression de la dose doit se faire en usant de prudence jusqu'à atteindre la dose de tolérance individuelle. Cette dernière représente la dose individuelle maximale du patient à ne pas dépasser si l'on ne veut pas risquer des effets allergiques indésirables.

1.2. Le médecin pratiquera les injections dans des conditions aseptiques, lentement et par voie sous-cutanée profonde, alternativement à la face externe de chaque bras, à une largeur de main au-dessus du coude, à l'aide d'une aiguille courte biseautée. L'injection sous-cutanée profonde est facilitée par le pincement de la peau de manière à former un pli. Ne jamais injecter par voie intraveineuse (aspirer par rétroaction sur le piston avant chaque injection pour vérifier l'absence de sang dans la seringue!). Une large compression au lieu d'injection pendant 5 minutes à l'aide d'un tampon, pratiquée par le patient lui-même, peut diminuer le risque d'une pénétration intravasculaire fortuite des allergoïdes. Après chaque injection, on conservera pendant au moins 30 min le malade sous surveillance, puis on procédera à l'évaluation médicale.

1.3. On veillera à une augmentation régulièrement progressive des doses. La nouvelle dose ne sera donnée que si la dose précédente a bien été tolérée, sans réaction locale accrue ni réaction générale modérée ou sévère. On reviendra au besoin à la dilution précédente ou à plusieurs dilutions en arrière. La poursuite du traitement se fera ensuite en insérant des étapes intermédiaires tout en respectant les intervalles d'injection prescrits. La poursuite du traitement doit impérativement correspondre à l'évolution et au degré de sévérité des réactions allergiques indésirables! Le schéma suivant a une valeur indicative à cet égard:

a) En cas de réactions locales avec apparition de papules oedémateuses de 4 à 10 cm de diamètre, on pourra répéter la dernière dose bien tolérée.

b) Réaction locale accrue: répéter la dernière dose bien tolérée.

c) Réaction générale modérée: diminuer la dose précédente de 2 ou 3 échelons.

d) Réaction générale sévère: recommencer le traitement au titre A (ou 0) en intercalant des étapes posologiques additionnelles.

Même après un arrêt de traitement, p.ex. en cas de vaccination, d'infection, de vacances, etc., on réduira la dose de manière correspondante avant d'envisager la progression posologique en espaçant les injections de 7 (-14) jours conformément aux instructions posologiques.

Avant chaque injection, on vérifiera la tolérance de la dernière dose administrée et on la documentera tout en procédant à une anamnèse au sujet d'un traitement concomitant éventuel, des contre-indications, d'une décision médicale d'arrêt du traitement allergologique, etc. Chez l'asthmatique, on procédera le cas échéant à un examen de la fonction respiratoire (mesure du débit de pointe, p.ex.). Cette anamnèse intermédiaire permettra de déterminer les doses individualisées pour chaque injection.

Avant chaque injection, on vérifiera le nom du patient pour s'assurer qu'il s'agit bien de la préparation à lui injecter.

1.4. Le résultat du traitement dépend entre autres de la dose maximale atteinte. Par conséquent, la pro-

gression posologique doit être poursuivie jusqu'à la dose de tolérance, soit jusqu'à la dose individuelle maximale du patient sans toutefois la dépasser. La dose maximale absolue est de 0,6 ml au titre B. Par contre, la dose individuelle maximale peut varier interindividuellement du titre A à B.

1.5. La durée de traitement est en général de 2 à 3 ans; si possible, le traitement devra se poursuivre pendant l'année suivant la disparition des symptômes.

1.6. Chez l'enfant, ainsi que chez le patient très sensibilisé, on pratique le cas échéant la désensibilisation spécifique au moyen d'une dilution spéciale de titre 0 (= 1/10 du titre A) préparée par le médecin.

1.7. Avant de pratiquer une injection à partir d'un flacon sorti d'un nouvel emballage, le médecin traitant doit vérifier soigneusement la concordance de la prescription (nom du patient, composition et concentration du titre à injecter).

Au moment d'ouvrir un nouvel emballage pour la poursuite du traitement (p.ex. en cas de perte d'un flacon), on s'assurera que la première dose du nouvel emballage ne dépasse pas 50% de la dernière dose administrée. On pourra par la suite augmenter à nouveau la dose conformément aux instructions posologiques, par intervalles de 7 (-14) jours.

1.8. S'il convient de recourir à un traitement en parallèle par deux préparations semi-dépôt, on observera un intervalle minimal de 30 min entre les deux injections dans la mesure où elles sont pratiquées le même jour; la seconde injection ne sera possible que si la première s'est déroulée sans réaction locale accrue ni réaction générale modérée ou sévère.

Afin de mieux éviter tout effet d'accumulation, il est conseillé d'espacer les injections de 2 à 3 jours. L'intervalle d'injection pour un même extrait ne doit pas être inférieur à 7 jours. Afin d'évaluer le seuil de réaction de chacune des deux préparations, il est conseillé en principe d'injecter l'un des extraits dans le bras gauche, l'autre dans le bras droit.

1.9. Bien agiter le flacon avant l'emploi pour homogénéiser la suspension.

1.10. En cas de changement de la composition de l'allergène par rapport à la composition antérieure du produit, lorsque p.ex. le spectre de sensibilisation du patient s'est modifié, le traitement devra être recommencé avec la concentration la plus faible disponible, ce qui est également valable pour le cas où le patient aura été désensibilisé précédemment par une autre préparation (même administrée par voie orale).

II. Traitement initial

II.1. On instaurera impérativement le traitement initial par la plus petite dose de la dilution la plus faible (titre A ou 0).

II.2. Pour les allergènes saisonniers tels que le pollen, le traitement initial est présaisonnier, c'est-à-dire qu'il débute environ 7 semaines avant la pollinisation. On pratique les injections jusqu'à environ 1 semaine du début de la pollinisation.

II.3. Si l'on suspend le traitement initial pendant plus de 2 (à 4) semaines, on le reprendra par prudence avec tout au plus la moitié de la dernière dose administrée. Lorsque l'interruption aura duré plus de 4 semaines, le traitement sera recommencé.

III. Poursuite du traitement

III.1. La poursuite du traitement par Allergovit se fait l'année suivante en régime présaisonnier au moyen d'une nouvelle préparation de titre A et B (cf. le «Traitement initial»).

Limitations d'emploi

Contre-indications

Infections fébriles et affections inflammatoires des voies respiratoires; altérations secondaires irréversibles de l'organe sensibilisé (emphysème, bronchectasie, etc.); affections chroniques sévères et inflammatoires; sclérose en plaques; maladies auto-immunes, déficits immunitaires (même immunosuppression concomitante), immunopathies induites par des immunocomplexes; tuberculoses pulmonaire et oculaire actives; troubles psychiques graves; grossesse; traitement concomitant aux bêtabloquants. On usera de prudence en présence d'une insuffisance cardiovasculaire. L'adrénaline étant utilisée pour traiter les réactions allergiques indésirables, on tiendra compte des contre-indications de l'adrénaline. En cas de vaccination simultanée contre un agent pathogène viral ou bactérien, on observera un délai d'une semaine entre la dernière injection d'Allergovit et la date de vaccination. On fera ensuite une pause de 2 semaines avant de reprendre la désensibilisation par seulement la moitié de la dernière dose administrée. Par la suite, on s'en tiendra de nouveau aux instructions posologiques en augmentant progressivement la dose tous les 7 à 14 jours.

Le traitement de désensibilisation est recommandé pour l'adulte et pour l'enfant à partir de 6 ans. Chez

l'enfant de moins de 6 ans, on fera preuve de retenue en prescrivant une désensibilisation sous-cutanée, pour diverses raisons dont la faible observance et collaboration comparativement à l'adulte.

Au moment de l'injection désensibilisante, le patient ne doit présenter aucune affection essentielle et notamment pas de symptômes asthmatiques sévères.

Précautions

On usera d'une prudence particulière chez l'asthmatique. Tout exercice physique violent (y compris la consommation d'alcool, le sauna, les douches chaudes) est à éviter pendant les 12 h suivant l'injection. On n'observe qu'occasionnellement de la fatigue après l'injection; la conduite d'un véhicule peut en être affectée.

Grossesse, allaitement

Catégorie de grossesse C: Des études contrôlées chez l'animal ou chez la femme enceinte ne sont pas disponibles. Une grossesse devrait toutefois être considérée comme une contre-indication, vu le risque minime, mais toujours réel d'une réaction allergique excessive qui pourrait affecter la santé du fœtus. Il convient donc d'exclure ce risque en renonçant à la désensibilisation de la mère.

Par contre, une désensibilisation est possible en période d'allaitement.

Effets indésirables

A condition d'observer strictement les intervalles entre les injections, ainsi qu'une posologie progressive adéquate, les réactions allergiques indésirables restent occasionnelles sous Allergovit. Elles sont généralement légères. C'est ainsi qu'une réaction locale retardée peut se manifester au point d'injection sous forme de papules oedémateuses pouvant atteindre 10 cm de diamètre. C'est là l'expression visible d'une réaction immunitaire. On doit néanmoins escompter l'apparition de réactions locales et/ou générales accrues, auquel cas on interrompra sur-le-champ l'administration des alléroïdes. Pour ces raisons, il faut disposer à portée de main ce qu'on appelle une «pharmacie de choc». On conservera le malade sous surveillance pendant au moins 30 min après chaque injection, après quoi aura lieu l'évaluation médicale. Pour le traitement des réactions anaphylactiques, on se reportera aux instructions ci-dessous. Selon chaque cas, le traitement médical requis peut différer (cf. «Surdosage»).

Tout exercice physique violent (y compris la consommation d'alcool, le sauna, les douches chaudes, etc.) est à éviter pendant les 12 h environ suivant l'injection. On n'observe qu'occasionnellement de la fatigue après l'injection; la conduite d'un véhicule peut en être affectée. Dans des cas rares, on note l'apparition de granulomes, notamment si l'injection est trop superficielle.

Un eczéma atopique peut s'exacerber en cours de désensibilisation.

Un choc anaphylactique peut se produire dans les secondes ou minutes suivant l'injection de l'alléroïde, souvent avant même que ne se manifeste une réaction locale. Les symptômes d'alarme caractéristiques sont une sensation de brûlure, un prurit et une sensation de chaleur sur et sous la langue, au pharynx et notamment dans les paumes des mains et sous la plante des pieds.

La toute première mesure d'importance vitale consiste en une injection i.v. prudente et très lente d'adrénaline, qui doit intervenir avant toute autre mesure (avec une compensation volumique immédiate). On adaptera la posologie de l'adrénaline à la situation clinique. Une seringue d'adrénaline prête à l'emploi doit être disponible en permanence pour un tel cas d'urgence.

Dans des cas rares, il peut se produire des réactions indésirables des heures après l'injection de désensibilisation. Le patient doit les signaler au médecin traitant avant l'injection suivante. En cas de doute, notamment lorsque des réactions générales se manifestent, le patient doit consulter son médecin sur-le-champ.

Interactions

Un traitement simultané par des antiallergiques symptomatiques tels que les antihistaminiques, les corticoïdes et les stabilisateurs de la membrane mastocytaire peut influencer la limite de tolérance du patient, de sorte qu'en cas d'arrêt de ces antiallergiques, la dose d'Allergovit atteinte jusque-là devra éventuellement être réduite afin d'éviter les réactions allergiques indésirables.

L'administration concomitante d'antihypertenseurs, en particulier d'inhibiteurs de l'ECA, peut renforcer l'activité vasodilatatrice de l'histamine (effet additif), qui peut être libérée en cas de surdosage du traitement désensibilisant. Durant le traitement désensibilisant, on évitera dans la mesure du possible les allergènes

responsables ainsi que les substances à antigénicité croisée.

Surdosage

A condition d'observer strictement les intervalles entre les injections, ainsi qu'une posologie progressive adéquate, les réactions allergiques indésirables restent occasionnelles sous Allergovit. Il faut toutefois escompter des réactions locales et/ou générales accrues, auquel cas on interrompra immédiatement l'administration de l'alléroïde. Pour ces raisons, il faut disposer à portée de main ce qu'on appelle une «pharmacie de choc». Un choc anaphylactique peut se produire dans les secondes ou minutes suivant l'injection de l'alléroïde, souvent avant même que ne se manifeste une réaction locale. Les symptômes d'alarme caractéristiques sont une sensation de brûlure, un prurit et une sensation de chaleur sur et sous la langue, au pharynx et notamment dans les paumes des mains et sous la plante des pieds. La toute première mesure d'importance vitale consiste en une injection i.v. prudente et très lente d'adrénaline, qui doit intervenir avant toute autre mesure (avec une compensation volumique immédiate). On adaptera la posologie de l'adrénaline à la situation clinique. Une seringue d'adrénaline prête à l'emploi doit être disponible en permanence pour un tel cas d'urgence.

Traitement

Dès l'apparition de réactions indésirables, on réduira la dose d'Allergovit. On conservera le malade sous surveillance pendant au moins 30 min après chaque injection, après quoi aura lieu l'évaluation médicale. Les patients en état de choc seront gardés sous surveillance médicale pendant au moins 24 h.

Remarques particulières

Conservation

La durée de conservation figure sur l'étiquette (12 mois au maximum). Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption.

La préparation est à conserver au réfrigérateur entre +2 et +8 °C (sans congélation!).

A conserver hors de la portée des enfants!

Numéros OICM

51996.

Mise à jour de l'information

Mai 1993.

RL88

allo-basan® 300

Sandoz Pharmaceuticals AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: allopurinol.

Excipients: excipients pro compresso.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés à 300 mg d'allopurinol.

Indications/Possibilités d'emploi

allo-basan 300 est indiqué pour réduire la formation d'urates/d'acide urique en présence de dépôts d'urates et d'acide urique déjà constitués (par ex. en cas d'arthrite goutteuse, de tophi cutanés et de calculs rénaux) ou s'il existe un risque clinique potentiel (par ex. traitement antinéoplasique pouvant induire une néphropathie goutteuse aiguë).

Des dépôts d'urates et d'acide urique de ce type s'observent dans la goutte idiopathique, les calculs d'acide urique, la néphropathie goutteuse aiguë, les néoplasmes et les syndromes myéloprolifératifs avec destruction cellulaire accrue; le taux d'urates peut alors augmenter spontanément ou après chimiothérapie. En cas de surproduction d'acide urique par déficit enzymatique: hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (syndrome de Lesch-Nyhan), glucose-6 phosphatase (glycogénose), phosphoribosyl-pyrophosphate-synthétase, phosphoribosylpyrophosphate-transférase, adénine-phosphoribosyl-transférase.

allo-basan 300 est indiqué pour traiter les calculs rénaux associés à un déficit en phosphoribosyl-transférase.

allo-basan 300 s'administre également dans les lithiases d'oxalate de calcium récidivantes accompagnées d'hyperuricosurie et lorsque les cures hydriques et le régime ont été tenus en échec.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle chez l'adulte

La posologie s'oriente d'après le degré de l'uricémie et de la gravité de la maladie. La dose maximale est de 900 mg/jour, la dose efficace minimale de 100 mg/jour. Elle doit être fixée individuellement (cave à la crise de goutte!). En règle générale, la dose initiale est de 1 à 2 comprimés par jour, la dose d'entretien

(après normalisation du taux d'acide urique) est de ½ à 1 comprimé par jour.

Si la posologie doit être établie selon le poids corporel, se baser sur une dose de 2 à 10 mg/kg/jour.

Posologies spéciales

Enfants

Le traitement est rarement indiqué chez l'enfant, excepté dans les néoplasmes (notamment leucémies) et dans certains déficits enzymatiques (syndrome de Lesch-Nyhan).

Enfants de moins de 15 ans

10 à 20 mg/kg/jour jusqu'à un maximum de 400 mg/jour.

Personnes âgées

En l'absence de données spécifiques, la posologie minimale procurant une réduction satisfaisante du taux d'acide urique sera choisie. Voir notamment sous «Insuffisance rénale» et sous «Mises en garde et précautions».

Insuffisance rénale

Parce que l'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par les reins, une insuffisance rénale peut occasionner une rétention de la substance et/ou de ses métabolites avec prolongation de la demi-vie plasmatique (voir également sous «Pharmacocinétique»). Dans les insuffisances rénales sévères, il peut être préférable d'adopter une posologie inférieure à 100 mg/jour ou d'espacer l'intervalle entre deux prises (plus d'un jour).

Si la concentration plasmatique en oxypurinol peut être déterminée, la posologie sera choisie de telle sorte que le taux soit inférieur à 100 µmol/l (15,2 µg/ml).

Dialyse

L'allopurinol et ses métabolites peuvent être éliminés par dialyse. Si la dialyse est pratiquée en 2 ou 3 séances hebdomadaires, administrer 300 à 400 mg d'allo-basan 300 immédiatement après chaque séance et renoncer à la médication dans l'intervalle.

Insuffisance hépatique

Réduire la posologie chez l'insuffisant hépatique. Il est recommandé de contrôler périodiquement la fonction hépatique, en particulier au début du traitement.

Néoplasmes, syndrome de Lesch-Nyhan

Lors d'hyperuricémie et/ou d'hyperuricosurie préexistante, un traitement préalable de ces affections par allo-basan 300 est recommandé avant la mise en oeuvre des cytostatiques, en administrant allo-basan 300 1 ou 2 jours avant l'instauration de la radiothérapie ou des cytostatiques.

Il importe d'assurer une hydratation suffisante pour optimiser la diurèse et d'accroître la solubilité des urates par alcalinisation de l'urine. La posologie d'allo-basan 300 restera aussi faible que possible.

En cas de néphropathie goutteuse ou d'insuffisance rénale en rapport avec une autre pathologie, voir sous «Insuffisance rénale».

Cette approche permet de réduire le risque de dépôts de xanthine ou d'oxypurinol susceptibles de compliquer le tableau clinique (cf. «Interactions» et «Effets indésirables»).

Administration correcte

allo-basan 300 peut être absorbé 1 fois par jour après un repas avec beaucoup de liquide.

Si la posologie est supérieure à 300 mg/jour ou en cas d'intolérance gastro-intestinale, il est préférable de fractionner la dose en plusieurs prises.

La posologie sera définie en fonction de la concentration sérique en urates et du taux urinaire d'urates et d'acide urique.

Contre-indications

allo-basan 300 est contre-indiqué lors d'intolérance avérée à l'allopurinol.

Mises en garde et précautions

Cesser immédiatement l'utilisation d'allo-basan 300 en cas de réactions cutanées ou autres effets indésirables. Réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

L'allopurinol sera utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque et traités par exemple par des diurétiques ou des inhibiteurs de l'ACE, car la coexistence d'une insuffisance rénale est possible.

L'hyperuricémie asymptomatique ne constitue pas en elle-même une indication pour allo-basan 300. Le fait de boire autrement, des mesures diététiques et l'élimination du facteur déclenchant peuvent suffire à une amélioration.

N'entreprendre l'administration d'allopurinol qu'après disparition complète d'une crise aiguë, faute de quoi de nouvelles poussées pourraient survenir. Une poussée goutteuse aiguë peut s'observer même en début de traitement par allo-basan 300. C'est pourquoi l'administration à titre préventif d'un anti-

inflammatoire approprié ou de colchicine pendant un mois au minimum est recommandée. S'enquérir de la posologie recommandée et des précautions à prendre dans la littérature ou l'information professionnelle du produit en question. Lors des crises goutteuses, poursuivre l'administration d'allopurinol sans la modifier et appliquer le traitement d'usage (colchicine, indométacine).

En cas d'élaboration accrue d'acide urique (par ex. dans les néoplasmes et lors de leur traitement, syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration urinaire absolue de xanthine peut suffire pour favoriser la formation de concrétions dans le tractus urinaire, mais cela est rare. Le risque peut être diminué lors d'une hydratation suffisante et d'une alcalinisation de l'urine (au minimum neutralisation).

Administré de façon appropriée, allo-basan 300 permet de dissoudre de volumineux calculs d'acide urique dans les calices rénaux; des concrétions urétrales peuvent en résulter.

Interactions

6-mercaptopurine/Azathioprine: L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine, laquelle est inactivée par la xanthine-oxydase. En cas d'administration orale simultanée d'allo-basan 300 et de 6-mercaptopurine (Puri-Nethol) ou d'azathioprine (Imurek), la posologie de la 6-mercaptopurine ou de l'azathioprine sera réduite au quart de la dose usuelle, car l'inhibition de la xanthine-oxydase prolonge leur action.

Adénine-araboside: L'allopurinol semble prolonger la demi-vie plasmatique de l'adénine-araboside. C'est pourquoi il faut s'attendre à une toxicité accrue de cette dernière lors d'administration concomitante.

Uricosuriques: L'oxypurinol, principal métabolite de l'allopurinol pourvu lui-même d'une activité thérapeutique, est éliminé par les reins au même titre que les urates. C'est pourquoi les substances possédant une activité uricosurique comme le probénécide ou les salicylés à doses élevées permettent d'accélérer l'élimination de l'oxypurinol, d'où une réduction possible de l'activité thérapeutique d'allo-basan 300. Il convient d'évaluer l'importance clinique de cet effet cas par cas.

Chlorpropamide: Chez l'insuffisant rénal, l'administration simultanée de chlorpropamide risque de prolonger la phase hypoglycémique; en effet, l'allopurinol et le chlorpropamide peuvent entrer en concurrence lors de leur excrétion rénale tubulaire.

Anticoagulants: Des rares observations font cas d'un effet accru de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques lors de comédication avec l'allopurinol. C'est pourquoi les patients sous anticoagulants feront l'objet d'une surveillance attentive.

Phénytoïne: L'allopurinol peut inhiber l'oxydation hépatique de la phénytoïne, mais les conséquences cliniques semblent négligeables.

Théophylline: Une inhibition du métabolisme de la théophylline a été rapportée. Le mécanisme de cette interaction semble associé à un rôle tenu par la xanthine-oxydase dans la biotransformation de la théophylline chez l'homme. Il convient de surveiller la théophyllinémie lors de la mise en oeuvre d'allo-basan 300 ou en cas d'augmentation de la posologie.

Ampicilline/Amoxicilline: Un risque accru d'exanthème a été observé lors de l'administration simultanée d'ampicilline ou d'amoxicilline, ce qui n'a pas été le cas chez les sujets non soumis à cette association. La cause n'a pas été identifiée. Dans la mesure du possible, choisir un autre anti-infectieux que l'ampicilline ou l'amoxicilline chez les patients traités par allopurinol.

Cytostatiques: Selon certains rapports, l'allopurinol aurait amplifié la myélosuppression induite par le cyclophosphamide ou d'autres cytotostatiques lors du traitement de néoplasmes (non leucémiques). Lors d'études bien contrôlées, les patients traités par cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine et/ou chlorméthine n'ont pas développé de réactions toxiques envers ces cytotostatiques.

Cyclosporine: Des rapports font cas d'une élévation possible de la concentration plasmatique de la cyclosporine lors d'une comédication avec l'allopurinol. En conséquence, il faudra tenir compte d'une éventuelle toxicité accrue de la cyclosporine en cas d'administration simultanée d'allopurinol.

Grossesse/Allaitement

Bien que l'allopurinol ait été utilisé également durant la grossesse pendant de nombreuses années sans conséquences néfastes, son innocuité chez la femme enceinte n'est pas établie catégoriquement. allo-basan 300 ne sera utilisé durant la grossesse que s'il n'existe aucune alternative plus sûre ou si l'affection à traiter constitue en soi un risque pour la mère et l'enfant.

L'allopurinol et son métabolite l'oxypurinol diffusent dans le lait maternel. Des concentrations de 1,4 mg/l

d'allopurinol et de 53,7 mg/l d'oxypurinol ont été mises en évidence dans le lait maternel chez une femme traitée à raison de 300 mg/jour d'allopurinol. On ne dispose d'aucune information sur l'action de ces substances chez le nourrisson.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Suite à l'observation de somnolence, vertiges et ataxie durant un traitement par allopurinol, le patient doit s'assurer, avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines ou encore de participer à des activités dangereuses, que sa capacité de performance n'est pas réduite par la médication.

Effets indésirables

La probabilité d'effets indésirables augmente en cas de néphropathie et d'hépatopathie.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité

Il s'agit des manifestations les plus fréquentes (5 à 10%); elles peuvent apparaître à n'importe quel moment du traitement, sous forme de purpura ou d'exanthème maculopapuleux avec desquamation occasionnelle ou, plus rarement, avec exfoliation. Il convient dans ces cas d'interrompre immédiatement le traitement par allo-basan 300. Après guérison d'une réaction légère, allo-basan 300 peut être réinstauré si nécessaire à une posologie faible (p.ex. 50 mg/jour), qui sera augmentée progressivement. En cas de réapparition des troubles cutanés, interrompre définitivement le traitement par allo-basan 300, car des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent apparaître.

Des réactions cutanées accompagnées d'exfoliation, fièvre, lymphadénopathies, arthralgies et/ou éosinophilie y compris syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell sont rares. Outre une angéite et une atteinte organique, ces réactions peuvent se manifester sous différentes formes, y compris hépatite, insuffisance rénale et, très rarement, crises d'épilepsie. L'apparition d'un effet secondaire de cette nature impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement par allo-basan 300.

Des réactions d'hypersensibilité généralisée ont été observées le plus souvent en présence de néphropathies et/ou d'hépatopathies. Des cas très rares de choc anaphylactique aigu ont été signalés.

Une corticothérapie peut s'avérer utile en cas de réaction cutanée d'hypersensibilité.

Lymphadénopathie angio-immunoblastique

Cette affection a été décrite dans de très rares cas après biopsie pratiquée lors de lymphadénopathies généralisées. Elle semble réversible après l'arrêt du traitement par allo-basan 300.

Fonction hépatique

Des rares cas de troubles hépatiques ont été rapportés qui allaient d'une élévation asymptomatique des paramètres hépatiques jusqu'à une hépatite (y compris nécrose hépatique et hépatite granulomateuse), sans aucun indice fiable d'hypersensibilité généralisée.

Troubles gastro-intestinaux

Des études cliniques antérieures ont fait état de nausées, de vomissements ou autres troubles digestifs. L'absorption d'allo-basan 300 après un repas peut diminuer ce genre de problèmes. Hématémèse récidivante et stéatorrhée sont extrêmement rares.

Sang et système lymphatique

Des rares cas de thrombopénie, d'agranulocytose et d'anémie aplasique ont été rapportés, notamment chez l'insuffisant rénal et/ou hépatique. Ce groupe de patients nécessite une surveillance particulière.

Divers

Les troubles suivants sont signalés occasionnellement: fièvre, malaises, asthénie, céphalées, vertiges, ataxie, somnolence, coma, dépression, paralysie, paresthésies, neuropathie, troubles visuels, cataracte, troubles maculaires, troubles gustatifs, stomatite, modification du comportement intestinal, infécondité, impuissance, éjaculations nocturnes, diabète, hyperlipémie, furonculose, alopecie, coloration des cheveux, angor, hypertension, bradycardie, oedème, urémie, hématurie, angioedème, gynécomastie.

Surdosage

De doses atteignant 22,5 g d'allopurinol ont été ingérées, sans entraîner d'effets indésirables. Les symptômes pouvant survenir jusqu'à des doses de 20 g sont de types nausées, vomissements, diarrhées et obnubilation. Le rétablissement a fait suite à des mesures générales de soutien.

L'ingestion massive d'allo-basan 300 peut induire une inhibition marquée de la xanthine-oxydase, ce qui n'est défavorable qu'en cas d'administration simultanée de 6-mercaptopurine et/ou d'azathioprine. Dans pareil cas, optimiser la diurèse par une hydratation accrue ou, le cas échéant, procéder à une hémodyalyse.

Propriétés/Effets

Code ATC: M04AA01

Mécanisme d'action

L'allopurinol inhibe la xanthine-oxydase, enzyme essentiel du métabolisme purique, et de ce fait la formation d'acide urique selon un double mode d'action. Hypoxanthine \geq xanthine \geq acide urique.

1. L'inhibition de la xanthine-oxydase réduit l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et celle de la xanthine en acide urique.

2. Il en résulte une disponibilité accrue de l'hypoxanthine et de la xanthine réutilisables lors du métabolisme purique et un ralentissement de la synthèse purique de novo selon un mécanisme de feedback.

Parce que l'allopurinol réduit la formation d'urates, la concentration en acide urique diminue à la fois dans les liquides corporels et dans l'urine.

La réduction de la concentration en urates obtenue dans les liquides corporels sous allopurinol permet une mobilisation générale des dépôts uratiques, notamment dans la peau, les os, les articulations et les reins.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité de l'allopurinol est d'environ 80%. Après administration orale d'allo-basan 300, l'allopurinol atteint habituellement un pic plasmatique après 1,5 h environ, qui régresse ensuite très rapidement et n'est plus guère détectable au bout de 6 h. Le pic plasmatique d'oxypurinol apparaît généralement au bout de 3 à 5 h et subsiste plus durablement.

Distribution

Le volume de distribution de l'allopurinol est de 1,6 l/kg environ, ce qui suppose une absorption tissulaire relativement importante. La liaison de l'allopurinol aux protéines plasmatiques étant limitée, les variations de la liaison protéinique ne provoquent pas de modification significative de la clearance.

Aucune donnée sur le passage de la barrière placentaire n'est disponible. L'allopurinol et son métabolite, l'oxypurinol, pénètrent dans le lait maternel.

Parce que la concentration efficace optimale est difficile à déterminer dans le plasma, l'action thérapeutique s'évalue d'après l'uricémie.

Métabolisme

Environ 20% de l'allopurinol absorbé sont éliminés par les fèces et moins de 10% sous forme inchangée par l'urine. La demi-vie de l'allopurinol est de l'ordre de 1 à 2 h. L'inhibition de la xanthine-oxydase est moins marquée sous l'action de l'oxypurinol que sous celle de l'allopurinol, mais la demi-vie de l'oxypurinol est beaucoup plus longue (13 à 30 h environ). Une seule prise d'allo-basan 300 suffit donc pour maintenir l'inhibition de la xanthine-oxydase pendant 24 h. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, l'oxypurinol s'accumule progressivement jusqu'à ce que la concentration plasmatique parvienne à un steady state; après administration journalière de 300 mg/jour d'allo-basan 300, la concentration plasmatique d'oxypurinol chez ces patients est habituellement de 5 à 10 mg/l. L'oxypurinol est éliminé par l'urine sous forme inchangée. Sa réabsorption tubulaire lui confère une demi-vie prolongée, comprise entre 13,6 et 29 h. Cette marge importante peut varier selon le type d'étude et/ou la clearance de la créatinine des patients.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance rénale

Parce que la clearance de l'allopurinol et de l'oxypurinol sont fortement diminuées chez l'insuffisant rénal, le taux plasmatique est accru lors d'un traitement prolongé. Sous allopurinol utilisé à long terme à une posologie de 300 mg/jour, les concentrations plasmatiques d'oxypurinol ont atteint environ 30 mg/l lors d'insuffisance rénale avec clearance de la créatinine comprise entre 10 et 20 ml/min, ce qui correspondrait approximativement à la concentration obtenue en cas de fonction rénale normale à une posologie de 600 mg/jour. Il convient donc de réduire la posologie chez l'insuffisant rénal.

Personnes âgées

Aucune modification pharmacocinétique de la substance n'est observée, sauf en cas d'insuffisance rénale (cf. «Pharmacocinétique dans l'insuffisance rénale»).

Données précliniques

Aucune donnée.

Remarques particulières

Stabilité

Observer la date de péremption.

Estampille

48807 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Schönenberger Pharma AG, 5012 Schönenwerd.

Alzar® 5/10

Teva Pharma AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: Amlodipinum ut Amlodipini mesilas.
Excipient: Excipients pro compresso.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Alzar 5: Comprimés à 5 mg d'amlodipine.

Alzar 10: Comprimés à 10 mg d'amlodipine.

Indications/Possibilités d'emploi

Hypertension artérielle

Alzar 5/10 est indiqué pour le traitement de base de l'hypertension artérielle. Une association peut être efficace chez les patients dont la tension ne se normalise pas de manière satisfaisante avec Alzar 5/10 seul ou avec un autre antihypertenseur seul. L'amlodipine a été utilisée en association à des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants ou des inhibiteurs de l'ECA.

Prévention des crises dans l'angor stable

secondaire à une réduction fixe du diamètre interne des vaisseaux.

Angor vasospastique ou de Prinzmetal

secondaire à une vasoconstriction spastique des vaisseaux coronaires.

Alzar 5/10 peut être utilisé lorsque le tableau clinique laisse supposer une composante de vasoconstriction spastique, sans que celle-ci soit confirmée. Alzar 5/10 peut être administré seul ou en association à d'autres médicaments antiangineux chez les patients dont l'angine de poitrine ne réagit pas suffisamment aux dérivés nitrés et/ou à des doses adéquates de bêtabloquants. Remarques: Son entrée en action étant progressive, Alzar 5/10 ne convient pas pour couper les crises aiguës d'angine de poitrine!

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Dans les deux indications - hypertension et angine de poitrine - le traitement commence habituellement par 5 mg de Alzar 1x par jour. En fonction de la réaction individuelle des patients, la posologie peut être portée à 10 mg de Alzar 1x par jour.

Une adaptation posologique de Alzar 5/10 n'est pas nécessaire en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, de bêtabloquants ou d'inhibiteurs de l'ECA.

Instructions spéciales pour le dosage

Gériatrie

Les pics plasmatiques d'amlodipine sont atteints à peu près en même temps chez les sujets jeunes et les sujets âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine est réduite, ce qui entraîne une augmentation moyenne de l'AUC (aire sous la courbe concentration/temps) de 50% environ et une prolongation de la demi-vie d'élimination terminale. C'est pourquoi une diminution de la dose initiale peut s'avérer nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Alzar 5/10 est largement dégradé en métabolites inactifs. Seuls 10% du médicament sont éliminés sous forme inchangé dans l'urine. C'est pourquoi Alzar 5/10 peut être administré à la posologie normale aux patients atteints d'insuffisance rénale. Alzar 5/10 n'est pas dialysable.

Insuffisance hépatique

Lors d'insuffisance hépatique, la demi-vie de l'amlodipine, comme celle de tous les antagonistes du calcium, est prolongée. Etant donné qu'aucune recommandation posologique n'existe pour ces patients, Alzar 5/10 sera utilisé avec précaution chez les insuffisants hépatiques.

Contre-indications

Alzar 5/10 est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité aux dihydropyridines ainsi qu'une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition.

Mises en garde et précautions

Dans peu de cas, chez les patients souffrant d'une pneumopathie obstructive chronique grave et d'hypertension pulmonaire, une élévation de la pression dans l'oreille droite, une hypotension, des douleurs thoraciques, une dyspnée ou une hypoxie ont été mises en relation avec l'administration d'antagonistes du calcium.

L'expérience sur l'utilisation de Alzar 5/10 chez les patients de moins de 18 ans est insuffisante. Les antagonistes du calcium de type 1,4-dihydropyridine à courte durée d'action et d'entrée en action rapide

sont contre-indiqués lors d'infarctus du myocarde aigu et durant les 30 jours qui suivent, en raison d'une mortalité accrue. Les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'établir si cela s'applique également au traitement par dihydropyridines à longue durée d'action et d'entrée en action retardée. Par conséquent, le médecin évaluera le moment opportun pour initier le traitement pendant ce laps de temps et surveillera attentivement les patients au début du traitement.

Interactions

Alzar 5/10 peut être administré sans problèmes en même temps que les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'ECA, les préparations retard de dérivés nitrés, la nitroglycérine, les antirhumatismaux non stéroïdiens, les antibiotiques et les antidiabétiques oraux. Des études menées chez les sujets sains ont montré que l'administration concomitante de Alzar 5/10 et de digoxine n'entraînait aucune modification du taux plasmatique de digoxine ni de la clairance rénale de digoxine.

Les antagonistes du calcium peuvent inhiber le métabolisme dépendant du cytochrome P450 de la ciclosporine, de la théophylline et de l'ergotamine. En l'absence actuelle d'études in vitro et in vivo sur les interactions de la théophylline et de l'ergotamine avec l'amlodipine, il est recommandé de contrôler régulièrement les taux sanguins de la théophylline ou de l'ergotamine au début d'une administration concomitante.

Des études de pharmacocinétique menées avec la ciclosporine ont montré que l'amlodipine ne modifie pas de manière significative la pharmacocinétique de la ciclosporine.

L'administration concomitante de Alzar 5/10 et de cimétidine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'amlodipine. Chez les volontaires sains, l'administration concomitante d'amlodipine ne modifie pas de manière significative l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine. Des études in vitro menées avec du plasma humain ont montré que Alzar 5/10 n'avait aucune influence sur la liaison aux protéines de la digoxine, de la phénytoïne, de la coumarine, de la warfarine ou de l'indométacine.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B.

Des études de reproduction chez l'animal n'ont montré aucun risque pour le foetus mais on ne dispose d'aucune étude contrôlée chez la femme enceinte. Toutefois, dans les études chez l'animal, un retard de la mise à bas et un travail plus long ont été observés chez la rate ayant reçu une dose d'amlodipine 50 fois supérieure à la dose maximale recommandée pour l'être humain. Cependant, aucune étude sur la sécurité d'emploi de l'amlodipine chez la femme enceinte ou qui allaite n'est disponible actuellement. En conséquence, l'utilisation de l'amlodipine pendant la grossesse ne peut être recommandée que lorsqu'une alternative médicamenteuse n'est pas disponible ou que la maladie elle-même représente pour la mère et l'enfant un risque encore plus grand que le médicament. Ceci est valable également pour l'allaitement car aucune étude sur la possibilité du passage de l'amlodipine dans le lait maternel n'est actuellement disponible.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

En raison des effets indésirables possibles, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Dans les études cliniques contrôlées par placebo chez des patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les oedèmes (11,1%). L'incidence des vertiges était de 3,4%. Les maux de tête et une sensation de fatigue ont fréquemment été observés et les crampes musculaires, les nausées, une somnolence, les douleurs abdominales, les palpitations et une rougeur au visage ont été rapportés occasionnellement. Les effets indésirables suivants sont apparus moins fréquemment: prurit, éruptions cutanées, dyspnée, asthénie, dyspepsie, hyperplasie gingivale et, rarement, érythème polymorphe. L'urticaire, l'angiooedème et la photosensibilisation se sont manifestés rarement. Comme avec d'autres antagonistes du calcium, les effets indésirables suivants se manifestent rarement au début du traitement ou lors d'une augmentation posologique, sans qu'il soit possible de les distinguer de l'évolution naturelle de la maladie sous-jacente: infarctus du myocarde, arythmies (y compris tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) et douleur thoracique.

Aucune déviation cliniquement significative des résultats de laboratoire n'a été observée, pouvant être mise en relation avec l'amlodipine.

Surdosage

L'expérience sur le surdosage intentionnel chez l'être humain est limitée. Bien qu'aucune expérience bien documentée sur le surdosage de l'amlodipine ne soit actuellement disponible, les données existantes indiquent qu'un surdosage massif peut entraîner une vasodilatation périphérique marquée et, par la suite, une hypotension systémique importante et probablement de longue durée. Parce que l'absorption de l'amlodipine est lente, un lavage d'estomac peut être utile dans certains cas. Le lavage d'estomac fait partie des mesures de sécurité recommandables.

Une hypotension cliniquement significative, due à un surdosage d'amlodipine, exige la prise immédiate de mesures de soutien du système cardiovasculaire: surveillance fréquente de la circulation, du volume circulant ainsi que de l'élimination rénale et surélévation des extrémités inférieures. L'administration de médicaments vasoconstricteurs peut être utile pour soutenir le tonus vasculaire et la pression sanguine, pour autant qu'aucune contre-indication pour les vasoconstricteurs n'existe. L'administration de gluconate de calcium par voie intraveineuse peut être utile pour inverser l'effet des antagonistes calciques.

Parce que l'amlodipine est fortement liée aux protéines, il ne faut pas s'attendre à ce qu'une dialyse soit utile.

Propriétés/Effets

Code ATC: C08CA01

Mécanisme d'action/Pharmacodynamie/Efficacité clinique

Résultats expérimentaux (in vitro)

L'amlodipine empêche l'influx transmembranaire d'ions de calcium dans les cellules myocardiques et les cellules musculaires lisses; en d'autres termes, l'amlodipine bloque les canaux lents («slow channel blocker») et agit comme antagoniste du calcium («calcium antagonist»).

L'effet antihypertenseur de l'amlodipine résulte de la relaxation directe de la musculature lisse des vaisseaux.

Effets thérapeutiques mis en évidence

Chez le patient hypertendu, une dose quotidienne unique induit une baisse cliniquement significative de la tension artérielle pendant 24 heures, en position allongée comme en position debout. L'effet s'installe progressivement.

Résultats expérimentaux

Le mécanisme précis de l'effet anti-ischémique n'est pas encore entièrement élucidé. On sait que l'amlodipine prévient les crises d'angine de poitrine des deux manières suivantes: 1. L'amlodipine réduit la résistance périphérique («afterload») à laquelle s'oppose le travail du coeur. Parce que la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction du travail du coeur diminue la consommation d'énergie myocardique et les besoins en oxygène.

2. Le mécanisme d'action de l'amlodipine comprend probablement également une dilatation des gros vaisseaux coronaires, dans les zones ischémiques comme dans les zones saines. Cette dilatation des vaisseaux entraîne un meilleur approvisionnement en oxygène chez le patient souffrant de spasmes des artères coronaires (angor de Prinzmetal ou vasospastique) et réduit la vasoconstriction coronaire induite par le tabagisme.

Chez les patients angineux, une dose quotidienne d'amlodipine augmente la capacité de charge, retarde le moment de la crise et prolonge le temps jusqu'à l'abaissement de 1 mm du segment ST. Elle réduit également la fréquence des crises et la consommation de nitroglycérine. Des études hémodynamiques et une étude clinique contrôlée menée chez des patients insuffisants cardiaques au stade II et III selon la classification de la NYHA ont montré que l'amlodipine ne modifie pas le tableau clinique si l'on considère la tolérance de l'effort, la fraction d'éjection du ventricule gauche et les symptômes cliniques. Aucune donnée concernant les patients présentant une insuffisance cardiaque au stade IV n'est disponible.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien résorbée. Les pics plasmatiques sont atteints 6 à 12 heures après administration orale. La biodisponibilité est stimulée à 64-80% et n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Distribution

Un effet de premier passage hépatique existe. Le volume de distribution s'élève à 21 l/kg environ. Des études in vitro ont montré que 97,5% environ de la quantité circulante d'amlodipine est liée aux protéines plasmatiques.

Ampho-Moronal®

Métabolisme/Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique en phase terminale s'élève à 35 à 50 heures environ et permet l'administration d'une dose quotidienne unique.

Les taux plasmatiques de l'état d'équilibre sont atteints après 7-8 jours d'administration continue (1x par jour). Aucun résultat d'études n'est disponible sur la circulation entérohépatique. L'amlopidine est principalement dégradée en métabolites inactifs. 10% de la substance sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine et 60% sous forme métabolisée.

Données précliniques

Remarques particulières

Incompatibilités

Comprimé: Aucune.

Remarques concernant le stockage

Alzar 5/10 ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient. Ne pas conserver au-dessus de 30 °C, conserver dans l'emballage original fermé.

Estampille

56822 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Medika SA, 4147 Aesch.

Mis à jour de l'information

Juin 2004.

Ampho-Moronal®

Dermapharm AG

Comprimés, comprimés à sucer, suspension

Antifongique pour le traitement des candidoses de la cavité bucco-pharyngienne et du tractus gastro-intestinal

Composition

1 comprimé contient:

Principe actif: 100 mg Amphoterécine B. Excipients.

1 comprimé à sucer contient:

Principe actif: 10 mg Amphoterécine B.

Excipients: Saccharinum, Aromatica, Excipients.

1 ml de suspension (prête à l'emploi) contient:

Principe actif: 100 mg Amphoterécine B.

Excipients: Saccharinum, Aromatica, Bergamottae aetheroleum, Vanillinum, Color.: E 127, Conserv.: E 211, E 216, E 218, Antiox.: E 223, Excip. ad suspensionem pro 1 ml.

Propriétés/Effets

Les préparations Ampho-Moronal contiennent de l'amphotéricine B, un antifongique très actif contre *Candida albicans* et les levures apparentées.

La concentration minimale inhibitrice pour la plupart des champignons à relevance clinique est de 0,01-1,0 µg d'amphotéricine B par ml.

Les résistances primaires à l'amphotéricine B sont très rares.

En application orale, topique ou vaginale, l'amphotéricine B n'est que faiblement résorbée, c'est pourquoi les effets secondaires connus lors de l'administration par voie intraveineuse ne sont pas observés.

L'amphotéricine B résiste aux acides et n'est pas hydrolysée dans l'estomac.

Pharmacocinétique

Lors de l'administration per os, l'amphotéricine B n'est que faiblement ou absolument pas résorbée dans le tractus gastro-intestinal, et elle est éliminée avec les selles. L'administration perorale de 3 g par jour - soit près de 10 fois la dose moyenne quotidienne recommandée - a donné des taux sériques très bas de 0,1-0,5 µg/ml au maximum.

Indications/Possibilités d'emploi

Comprimés

Mycoses intestinales dues à des levures; pour éliminer le réservoir intestinal de levures en présence d'une mycose de la peau, des muqueuses et/ou du vagin; pour empêcher la prolifération des levures dans l'intestin au cours d'un traitement à base de médicaments favorisant la croissance des levures dans le tractus gastro-intestinal (antibiotiques, corticostéroïdes, cytostatiques, immunosuppresseurs), car des concentrations élevées de cellules de levure dans l'intestin exposent au risque de persorption suivie de décharges importantes de germes dans le sang (septicémie à *Candida*).

Comprimés à sucer

Muguet buccal, lingual, labial, pharyngien; affections de la muqueuse buccale aspécifiques surinfectées par le muguet.

Suspension

Traitement du muguet déclaré chez le nourrisson; répression de la prolifération des levures dans la flore intestinale physiologique au cours d'un traitement aux

antibiotiques, aux immunosuppresseurs, aux cytostatiques et aux corticoïdes; élimination du réservoir intestinal de levures en présence d'une mycose des muqueuses ou de la peau (en particulier de l'érythème fessier surinfecté par des candidas); prévention spéciale en cas de risque d'infection chez le nouveau-né (prématurés de mères diabétiques ou souffrant d'une mycose vaginale).

Posologie/Mode d'emploi

Comprimés

Mycoses intestinales causées par des levures: 4 fois par jour 1 comprimé après les repas resp. avant le coucher pendant 10 jours. Au besoin, le traitement peut être prolongé ou la dose augmentée.

Pour l'élimination du réservoir intestinal de levures:

2 fois par jour (matin et soir) 1 à 2 comprimés pendant au moins 10 jours ou tant que dure le traitement à base de médicaments favorisant la croissance des levures.

Comprimés à sucer

4 fois par jour 1 comprimé à sucer pendant 5-10 jours, après les repas et avant le coucher (enlever les prothèses). Une hygiène buccale méticuleuse s'impose pendant tout le traitement, car elle accélère le processus de guérison.

Avant le début du traitement, éliminer d'éventuelles causes d'irritations des muqueuses telles que points de pression sous des prothèses, soins bucco-dentaires insuffisants, infections aspécifiques des muqueuses.

Suspension

4 fois par jour 1 ml (une pipette) pendant 6-12 jours. La suspension est instillée dans la bouche après les repas.

L'application prophylactique de la suspension (1 ml 2-4 fois par jour) doit être poursuivie aussi longtemps que dure le traitement à base de médicaments favorisant la croissance des levures (antibiotiques, immunosuppresseurs, cytostatiques, corticostéroïdes).

Mesures de prévention spéciales en cas de risque d'infection chez le nouveau-né: 3 fois 1 ml le 2^e et le 4^e jour de vie.

Agiter vigoureusement le flacon avant l'emploi, le conserver bien fermé!

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à l'amphotéricine B ou à l'un des constituants du médicament.

Ampho-Moronal Suspension contient du disulfite de sodium (E 223), qui peut entraîner, chez les patients sensibles, des réactions allergiques allant jusqu'à un choc anaphylactique, ainsi que des crises d'asthme mortelles, des vomissements et des diarrhées. La prévalence dans la population est inconnue. L'hypersensibilité aux sulfites s'observe cependant plus fréquemment chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques. Ampho-Moronal Suspension devrait par conséquent être évité chez les patients présentant un asthme ou une hypersensibilité envers les produits contenant des sulfites (denrées alimentaires, tabac et spiritueux, autres médicaments).

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risques foetaux, mais on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte.

Aucun essai clinique n'a permis de déduire une influence négative sur le développement du fœtus lorsque l'amphotéricine B est administrée par voie orale.

Ampho-Moronal doit être utilisé avec prudence pendant la période d'allaitement.

Effets indésirables

On a observé occasionnellement chez des patients sensibles des troubles gastro-intestinaux tels que maux de gorge, vomissements et diarrhées.

Surdosage

Aucun effet secondaire n'a été observé lors de l'administration per os de doses d'amphotéricine B allant jusqu'à 10 g.

Remarques particulières

Conservation

Ne pas conserver Ampho-Moronal à plus de 25 °C.

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur le récipient avec la mention «EXP».

Numéros OICM

37244, 37245, 37897.

Mise à jour de l'information

Juin 1997.

RL88

Angidine®

Vifor SA

Traitement local des infections bucco-pharyngées

Composition

1 pastille contient:

Principes actifs: Grammidinum 1,0 mg, Tetracainum hydrochloridum 0,15 mg, Benzethonium chloridum 0,8 mg.

Excipients: Xylitolum, Sorbitolum, Saccharinum, Aromatica; env. 18 kJ (4,3 kcal).

Propriétés/Effets

La grammidine est un antibiotique polypeptidique actif contre des organismes Gram positif, des coques Gram négatif et certains champignons.

Le développement d'une résistance in vivo est rare, et l'on n'observe pas d'augmentation de la résistance croisée avec la pénicilline, la streptomycine, les tétracyclines ou le chloramphénicol.

La tétracaine, anesthésique local, procure un soulagement rapide et durable des symptômes douloureux, principalement de la dysphagie.

Le chlorure de benzethonium, grâce à son pouvoir bactéricide et fongicide intrinsèque, renforce l'action de la grammidine et lui assure une meilleure solubilisation à la surface des muqueuses.

Pharmacocinétique

La grammidine en application topique n'est pas résorbée.

L'application de tétracaine sur les muqueuses provoque en 5-10 min une anesthésie qui persiste environ 30 min. Après résorption elle est hydrolysée en acide p-aminobenzoïque par la pseudocholinestérase plasmatique. Les métabolites sont excrétés principalement par les reins.

Indications/Possibilités d'emploi

Inflammations et infections de la cavité bucco-pharyngée: maux de gorge; adjuvant lors d'angines, de pharyngites ou de laryngites.

Affections de la muqueuse de la cavité buccale: stomatites, glossites, aphtes.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes et enfants dès 8 ans: 1 pastille toutes les 1 à 2 h (au max. 1 douzaine de past./jour). Après régression des symptômes, 1 pastille toutes les 3 à 4 h.

Enfants de 5 à 8 ans: 6 past./jour.

Laisser fondre lentement dans la bouche.

Indication pour diabétiques: 10 pastilles = 1 équivalent fruit.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'un des composants.

Précautions

En cas de susceptibilité gastrique, éviter de sucer les pastilles à jeun.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C. L'innocuité des anesthésiques locaux sur le développement foetal n'a pas été établie. La tétracaine doit être administrée avec prudence aux femmes enceintes.

Effets indésirables

Un usage excessif ou prolongé des pastilles peut provoquer une irritation locale. En cas de blessures fraîches, risque de saignements.

Interactions

La tétracaine est hydrolysée dans le plasma en acide p-aminobenzoïque et peut inhiber l'action des sulfonamides. Toutefois, aux doses usuelles cet effet est peu probable.

Surdosage

Vu les faibles doses de tétracaine et sa rapide hydrolyse en acide p-aminobenzoïque non toxique, un effet systémique cardiaque est improbable.

Remarques particulières

Informations

Les pastilles sont édulcorées avec du sorbitol (env. 570 mg) et du xylitol (env. 505 mg), ce qui correspond à env. 18 kJ ou 4,3 kcal/pastille.

Conservation

Jusqu'à la date imprimée sur l'emballage avec la mention «EXP».

Numéros OICM

42450, 44143.

Mise à jour de l'information

Octobre 1992.

RL88

Angina MCC®

Streuli Pharma AG

Thérapeutique des inflammations de la cavité buccale et pharyngée

Composition

1 comprimé à sucer contient:

Chlorure de cétalpyridine 1,25 mg, chlorhydrate de lidocaïne 1,0 mg, lévomenthol 4 mg, saccharine, cyclamate, excipient pour 1 comprimé à sucer.

Propriétés/Effets

La cétalpyridine déploie une action antiseptique au niveau des muqueuses.

La lidocaïne, anesthésique de surface qui a fourni ses preuves, calme les douleurs et les troubles de la déglutition. Cette action est complétée par les effets rafraîchissants du menthol.

Les comprimés à sucer ne contiennent pas de sucre, mais du mannitol et du xylitol et de la saccharine et du cyclamate, édulcorants. Ces constituants correspondent à une teneur énergétique de 19,7 kJ ou de 4,7 kcal par comprimé. Les comprimés à sucer peuvent de ce fait être utilisés également par les diabétiques.

Pharmacocinétique**Lidocaïne**

La lidocaïne est rapidement absorbée par les muqueuses et dans le tractus gastro-intestinal. Compte tenu d'un effet de premier passage élevé, la biodisponibilité n'est que de l'ordre de 35%.

La lidocaïne traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

La dégradation métabolique de la lidocaïne dans le foie est rapide et approximativement 90% de la dose disponible sont inactivés.

La lidocaïne et ses métabolites sont excrétés par voie rénale, environ 10% l'étant sous forme de lidocaïne inchangée.

Cétalpyridine

On ne dispose d'aucune donnée.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement adjuvant des inflammations et des infections de la cavité buccale, du pharynx et du larynx; traitement symptomatique lors des troubles de la déglutition et d'une raucité de la voix ainsi que dans les suites des interventions chirurgicales et dentaires.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes et enfants âgés de plus de 6 ans: faire fondre un comprimé dans la bouche toutes les heures.

Après la disparition des symptômes aigus: 1 comprimé toutes les 3 à 4 heures.

Limitations d'emploi**Contre-indications**

Allergie connue à l'un des constituants. Ne pas prendre ce produit en cas de plaies des muqueuses avec saignements.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

On ne dispose pour Angina MCC d'aucune étude contrôlée ni chez les animaux ni chez les femmes enceintes. Dans ces circonstances, il convient de n'administrer le médicament que si les avantages potentiels dépassent le risque foetal.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation pendant l'allaitement.

Effets indésirables

Une utilisation excessive ou prolongée d'Angina MCC peut provoquer des signes d'irritation locale. En cas de plaie récente de la bouche, il existe un risque d'hémorragie.

Interactions

Aucune interaction n'est connue.

Remarques particulières

N'utiliser le médicament que jusqu'à la date figurant sur le conditionnement sous la mention «EXP».

Maintenir hors de portée des enfants.

Numéros OICM

34497.

Mise à jour de l'information

Août 1993.

RL88

Antikéoloïdes Crème Widmer

Louis Widmer AG

Crème pour le traitement des cicatrices

Composition

Principes actifs: Dexamethasonum 1 mg, Ureum 20 mg, Retinoli-palmitas 9000 U.I.

Excipients: Propylenglycol, Antiox. E 321, E 320, Conserv.: E 218, E 216; Excipients ad unguentum pro 1 g.

Propriétés/Effets

La dexaméthasone, corticoïde à activité moyennement forte de la classe II, exerce une action anti-inflammatoire et lissante sur les cicatrices, en particulier durant les six premiers mois qui suivent leur apparition. Les corticoïdes agissent dans le tissu conjonctif où ils inhibent la formation des fibres de collagène et des cellules de bourgeonnement. Il en résulte un ramollissement des tissus cicatriciels hypertrophiés et indurés.

L'urée, en augmentant la capacité d'hydratation, ramollit les chéloïdes indurées des tissus cicatriciels.

La vitamine A stimule le maintien de l'activité fonctionnelle des tissus sous-jacents et empêche ainsi l'atrophie de la région cicatricielle (affaissement).

Pharmacocinétique

Aucune étude n'a été pratiquée sur la pénétration et la résorption de cette forme galénique du produit. Dans des conditions normales, seule une petite fraction de la quantité de corticostéroïdes appliqués localement passe dans la circulation systémique. Le taux de pénétration et de perméation dépend de la région du corps à traiter, de l'état de la peau, de la formulation galénique, de l'âge du patient et du mode d'application. Il est admis de considérer que la libération de corticostéroïdes après application externe et leur pénétration dans la peau peuvent être renforcées par l'urée.

L'urée a un très faible potentiel toxique et ne pénètre qu'à raison de quelques pour-cents dans l'épiderme et le derme. L'élimination de l'urée résorbée se fait entre autres par l'urine et en faible quantité par la sueur.

Le palmitate de rétinol a un faible potentiel toxique. Après application locale, il se dépose principalement dans l'épiderme et ne pénètre qu'à doses insignifiantes du point de vue toxicologique dans les couches profondes de la peau.

Indications/Possibilités d'emploi

Cicatrices et chéloïdes de toute origine: cicatrices après accidents et opérations, brûlures, cautérisations, gelures, chéloïdes actiniques. Prophylaxie de l'hypertrophie de cicatrices fraîches au moment de la constitution des chéloïdes débutantes.

Posologie/Mode d'emploi**Posologie usuelle**

Appliquer la Crème antikéoloïdes deux fois par jour en massant pour bien la faire pénétrer dans le tissu cicatriciel. Le succès de la thérapie n'intervient qu'après une utilisation régulière durant plusieurs semaines. Des pansements occlusifs (si l'endroit s'y prête) augmentent l'efficacité du traitement.

Limitations d'emploi**Contre-indications**

Hypersensibilité à l'un des composants du produit.

L'application locale de corticostéroïdes est contre-indiquée en cas d'infections cutanées (virale, bactérienne, tuberculose incluse, ainsi que mycosique), de réactions à des vaccins, d'ulcères cutanés, d'acné, de rosacée et de dermatite péri-orale.

Précautions

Il convient d'utiliser avec prudence et pas plus d'une semaine des corticostéroïdes à activité très forte, forte et moyennement forte sur le visage et dans la région génitale.

En cas d'infections et d'ulcères cutanés, n'utiliser qu'avec très grande prudence des corticostéroïdes topiques et traiter simultanément l'infection.

Il ne faudrait pas poursuivre un traitement continu durant plus de deux à trois semaines.

Par principe, n'employer dans la région oculaire que des corticoïdes à activité faible.

Les corticostéroïdes peuvent masquer les symptômes d'une réaction allergique à l'un des composants.

Il faut signaler au patient que cette préparation est destinée à soigner uniquement ses lésions cutanées actuelles et qu'il ne doit pas la donner à d'autres personnes.

La Crème antikéoloïdes ne doit pas être appliquée sur des plaies ouvertes afin de ne pas retarder leur cicatrisation. Éviter tout contact avec les yeux ou les muqueuses.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

On ne dispose d'aucune étude contrôlée réalisée soit chez l'animal, soit chez la femme enceinte. Dans ces conditions, le médicament ne doit être utilisé durant la grossesse et l'allaitement que si le bénéfice thérapeutique potentiel justifie le risque encouru pour le foetus.

Les essais chez l'animal ont montré que l'emploi topique des corticostéroïdes était tératogène et l'on ne dispose d'aucune étude contrôlée humaine. Les corticostéroïdes topiques ne doivent être utilisés durant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque foetal. Durant la grossesse, ils ne doivent pas être utilisés sur des surfaces étendues, en grandes quantités ou sur une longue période.

On ignore si des corticostéroïdes en application topique passent dans le lait maternel; il est vrai que les corticostéroïdes administrés par voie systémique passent dans le lait maternel. C'est la raison pour laquelle les corticostéroïdes topiques ne devraient être employés qu'avec prudence chez les mères qui allaitent.

Effets indésirables

On peut observer, surtout au début du traitement, des effets indésirables à type d'irritations cutanées, de sensation de brûlure, de prurit et de sécheresse ainsi que des réactions d'hypersensibilité à l'un des composants du produit. Lors d'un emploi prolongé de corticostéroïdes topiques, des altérations atrophiques, des télangiectasies, des hémorragies cutanées, des stries, une acné stéroïdienne et une dermatite de type rosacée ou une dermatite péri-orale, peuvent se manifester. Il faut tenir compte du fait que les moyens de défense infectieuse locale étant réduits, le risque de survenue d'infections secondaires s'en trouve accru.

Des applications sur de grandes surfaces et/ou longtemps occlusives peuvent entraîner un effet systémique: suppression de la synthèse corticostéroïde endogène, hypercorticostéroïdisme avec oedèmes, striae distensae, diabète sucré (jusqu'à latent), ostéoporose et chez l'enfant, troubles de la croissance.

Interactions

La libération d'autres principes actifs en application externe et leur pénétration peuvent être renforcées par l'urée.

Surdosage

Lors de surdosages, les manifestations décrites sous «Effets indésirables» peuvent être plus fréquentes.

Remarques particulières

Limiter l'emploi de la crème à l'usage externe.

Conservation

Garder le produit à une température de 25 °C.

Numéros OICM

43020.

Mise à jour de l'information

Janvier 1993.

RL88

Apranax®

Roche Pharma (Schweiz) AG

Comprimés

Analgésique, antirhumatismal, antipyrétique

Composition

Substance active: naproxène sodique.

Comprimés: à 275 mg et 550 mg.

Excipients: color.: E 132.

Propriétés/Effets

L'Apranax possède de puissantes propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Le naproxène sodique, dérivé non stéroïdien de l'acide propionique, inhibe la synthèse des prostaglandines. Le sel sodique de la substance active est rapidement et complètement absorbé, de sorte que l'effet analgésique se manifeste déjà 15 à 30 minutes après l'administration orale.

Pharmacocinétique**Absorption**

Le naproxène sodique est rapidement et complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Des concentrations plasmatiques significatives sont enregistrées en l'espace de 20 minutes et les concentrations maximales sont atteintes 1-2 heures après l'administration orale. La nature et la quantité des aliments ingérés n'influent guère sur le processus d'absorption.

Distribution

La substance active se lie à plus de 99% à l'albumine sérique.

Métabolisme, élimination

La demi-vie plasmatique est d'approximativement 13 heures. Environ 95% de la dose administrée sont éliminés dans l'urine sous forme de naproxène inchangé, de 6-déméthyl-naproxène inactif ou de conjugués du naproxène.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Apranax®

Insuffisance rénale

Etant donné que le naproxène et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins, une accumulation du produit est théoriquement possible en cas d'insuffisance rénale. Chez les patients présentant un trouble grave de la fonction rénale, l'élimination du naproxène est réduite. Chez ces patients (clairance de la créatinine <10 ml/min), l'élimination du naproxène est toutefois plus importante que ce que laisserait supposer l'ampleur de l'insuffisance rénale.

Enfants

Chez l'enfant de 5 à 16 ans, le profil pharmacocinétique du naproxène est similaire à celui constaté chez l'adulte, bien que l'élimination chez l'enfant intervienne généralement plus rapidement que chez l'adulte. La pharmacocinétique du naproxène n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 5 ans.

Indications/Champs d'application

Traitement symptomatique des douleurs aiguës et chroniques lors de:

maladies rhumatismales inflammatoires et dégénératives (polyarthrite rhumatoïde, arthrose, spondylarthrite ankylosante);

rhumatisme extra-articulaire (bursite, tendinite, lumbago, etc.);

dysménorrhée;

interventions chirurgicales et traumatismes;

goutte aiguë.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Adultes

Arthropathies rhumatismales inflammatoires et dégénératives: comme dose initiale et en cas de poussée aiguë: 1100 mg/jour. La dose d'entretien est de 550-1100 mg/jour selon l'intensité des douleurs.

Rhumatisme extra-articulaire, douleurs postopératoires et post-traumatiques: une dose journalière de 1100 mg s'avère généralement efficace. La dose doit être adaptée aux besoins individuels, mais ne doit pas dépasser 1375 mg/jour.

La dose journalière peut être administrée en une seule fois, le soir, ou en deux fois, à douze heures d'intervalle.

Dysménorrhée: la dose initiale recommandée est de 550 mg, suivie de 275 mg toutes les six à huit heures pendant trois à quatre jours.

Goutte: la dose initiale recommandée est de 825 mg, suivie de 275 mg toutes les huit heures jusqu'à la fin de l'accès.

Enfants (plus d'un an)

Dans la forme juvénile de la polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée est de 11 mg/kg/jour en deux prises, à douze heures d'intervalle.

Mode d'administration

Il est recommandé d'avaler les comprimés pelliculés sans les croquer, avec un peu de liquide (eau, lait, thé, jus de fruits, par exemple).

Directives posologiques particulières

Chez les malades souffrant d'une affection hépatique ou rénale ainsi que chez les patients âgés, il est recommandé d'établir la posologie avec prudence, en commençant par la plus petite dose efficace. L'Apranax n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est d'emblée inférieure à 20 ml/min, car une accumulation des métabolites du naproxène a été observée dans de tels cas.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Ulcère gastro-duodénal en phase évolutive. Hémorragies gastro-intestinales en cours. Hypersensibilité au naproxène ou à son sel sodique. Allergie à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux analogiques.

Précautions

Ulcères gastro-intestinaux, hémorragies et perforations

Chez les patients avec antécédents d'affection gastro-intestinale, l'Apranax ne doit être administré que sous étroite surveillance. De graves effets indésirables gastro-intestinaux tels qu'irritation du tractus gastro-intestinal, hémorragies, ulcérations et perforations peuvent survenir à tout moment et sans avertissement. Comme c'est le cas avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, la fréquence et l'intensité des complications gastro-intestinales sous Apranax peuvent augmenter à mesure que la dose augmente et que le traitement se prolonge.

Répercussions sur le rein

La prudence est de rigueur chez les patients dont l'affection entraîne une diminution du volume sanguin et/ou de l'irrigation rénale et chez lesquels les prostaglandines rénales favorisent la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration de produits conte-

nant du naproxène et d'autres AINS peut entraîner une diminution dose-dépendante de la synthèse des prostaglandines dans le rein et déclencher une décompensation rénale manifeste ou une insuffisance rénale. Le risque est majeur chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale, une hypovolémie, une insuffisance cardiaque, des troubles de la fonction hépatique ou un syndrome de perte de sel, chez les patients traités par des diurétiques et chez les patients âgés. Les produits contenant du naproxène doivent être utilisés avec la plus extrême prudence chez de tels patients, et il est recommandé de surveiller la créatinine sérique et/ou la clairance de la créatinine. Afin de prévenir le risque d'une accumulation excessive des métabolites du naproxène chez ces patients, il convient d'envisager de réduire la dose journalière.

L'Apranax n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est d'emblée inférieure à 20 ml/min, car une accumulation des métabolites du naproxène a été observée dans de tels cas.

Compte tenu de la forte liaison du naproxène aux protéines, l'hémodialyse n'abaisse pas la concentration plasmatique du produit.

Effets indésirables hématologiques

Le naproxène réduit l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Cet effet doit être pris en considération lors de la détermination du temps de saignement. Les patients présentant des troubles de la coagulation ou recevant des médicaments qui perturbent l'hémostase doivent être étroitement surveillés lors de traitement par des produits contenant du naproxène. En cas de risque hémorragique élevé ou d'anticoagulothérapie (par des dérivés du dicoumarol, par exemple), l'administration concomitante de produits contenant du naproxène peut accroître la tendance aux hémorragies.

Réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes)

Selon les sujets, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir. Un bronchospasme peut se produire chez les patients présentant ou ayant présenté un asthme bronchique, des allergies ou une hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Répercussions sur le foie

Comme c'est généralement le cas avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, une augmentation d'une ou de plusieurs valeurs hépatiques peut se produire. De graves réactions hépatiques, y compris ictère et hépatite, ont été signalées dans le cadre de l'administration de ce produit, comme avec celle d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des cas de réactivité croisée ont également été rapportés.

Répercussions sur les yeux

Dans de rares cas, des effets indésirables au niveau des yeux - notamment papillite, névrite rétrobulbaire et oedème papillaire - ont été signalés chez des utilisateurs d'AINS, y compris le naproxène, sans qu'une relation causale ait pu être établie. Aussi les patients qui développent des troubles de la vision sous traitement par des produits contenant du naproxène doivent-ils se soumettre à un contrôle ophtalmologique.

Oedèmes

Des oedèmes périphériques ont été observés chez quelques patients. Bien qu'aucune rétention sodée n'ait été enregistrée dans les études de métabolisme, il se pourrait que les patients dont la fonction cardiaque est fragile ou perturbée soient exposés à un risque accru lorsqu'ils prennent du naproxène.

Association avec d'autres AINS

L'association de produits contenant du naproxène et d'autres AINS n'est pas recommandée, car il existe un risque cumulé de graves effets indésirables dus aux AINS.

Précautions chez les patients âgés et chez l'enfant

Chez le patient âgé, la concentration plasmatique de naproxène non lié est accrue, bien que la concentration totale ne soit pas modifiée. La prudence est donc de rigueur lorsque des doses élevées d'Apranax sont administrées à des personnes âgées. L'Apranax n'est pas recommandé chez l'enfant de moins d'un an.

Grossesse, allaitement

1^{er} et 2^e trimestre: catégorie de grossesse B. Bien que l'on n'ait pas décelé d'effet tératogène en expérimentation animale, il est déconseillé d'utiliser l'Apranax chez la femme enceinte, sauf en cas de nécessité absolue.

3^e trimestre: catégorie de grossesse D. L'Apranax ne doit pas être utilisé pendant le 3^e trimestre de la grossesse, car il pourrait inhiber les contractions utérines et causer l'oblitération prématurée du canal artériel.

Il n'est pas recommandé de prescrire l'Apranax aux femmes qui allaitent. Le naproxène passe en faibles

quantités dans le lait maternel (concentration: environ 1% de la concentration plasmatique).

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été les plus fréquents sous Apranax:

Tractus gastro-intestinal

Entre 3% et 9%: douleurs abdominales, constipation, pyrosis, nausées;

>1% et <3%: diarrhée, dyspepsie, stomatite.

Système nerveux central

Entre 3% et 9%: étourdissements, somnolence, céphalées;

>1% et <3%: vertiges.

Peau et annexes

Entre 3% et 9%: ecchymoses, démangeaisons (prurit), dermatite;

>1% et <3%: purpura, sudation.

Organes sensoriels

Entre 3% et 9%: acouphènes;

>1% et <3%: troubles de l'audition et de la vision.

Appareil cardio-vasculaire

Entre 3% et 9%: dyspnée, oedèmes;

>1% et <3%: palpitations.

En général

>1% et <3%: sensation de soif.

De plus, les effets indésirables suivants ont également été signalés (<1%):

Tractus gastro-intestinal: valeurs hépatiques anormales, colite, oesophagite, hémorragies gastro-intestinales et/ou perforations, hématoméses, hépatites (dont quelques-unes à issue fatale), ictère, mélaena, ulcères gastro-intestinaux non peptiques, pancréatite, ulcères gastro-duodénaux (peptiques), stomatite ulcéreuse, vomissements.

Reins: hématurie, hyperkaliémie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie, insuffisance rénale, nécrose papillaire, augmentation de la créatinine sérique.

Sang et organes hématopoïétiques: agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie.

Système nerveux central: méningite aseptique, troubles de la fonction cognitive, convulsions, dépression, modifications du contenu onirique, difficultés de concentration, troubles du sommeil, sensation de malaise, douleurs musculaires, faiblesse musculaire.

Peau et annexes: alopecie, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, érythème noueux, exanthème pigmenté fixe, lichen plan, réaction pustuleuse, éruptions cutanées, lupus érythémateux aigu disséminé, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, réactions de photosensibilité, y compris de plus rares cas évoquant une porphyrie cutanée tardive (pseudoporphyrie) ou une épidermolyse bulleuse. En cas de fragilité cutanée, de formation de vésicules ou d'autres symptômes évoquant une pseudoporphyrie, arrêter le traitement et surveiller le patient.

Organes sensoriels: troubles de l'audition.

Appareil cardio-vasculaire: insuffisance cardiaque globale, hypertension, oedème pulmonaire, angéite;

Appareil respiratoire: asthme, pneumonie à éosinophiles.

En général: réactions anaphylactoïdes, oedème angioneurotique, pyrexie (frissons et fièvre).

Organes sensoriels: opacités cornéennes, papillite, névrite rétrobulbaire et oedème papillaire.

Interactions

L'administration concomitante d'antiacides ou de cholestyramine peut retarder l'absorption du naproxène, mais n'a pas d'influence sur son ampleur.

La prise simultanée de nourriture peut retarder l'absorption du naproxène, mais cela n'a aucune influence sur l'ampleur de l'absorption.

En raison de la forte liaison de l'Apranax aux protéines sériques, il faut étroitement surveiller les patients traités simultanément par une hydanotoïne, en prévision d'une éventuelle adaptation de la dose.

Bien que les études cliniques n'aient fait apparaître aucune interaction entre l'Apranax et les anticoagulants ou les sulfonurées, la prudence est de rigueur du fait que des interactions avec des produits appartenant aux mêmes groupes ont été signalées.

L'administration simultanée de probénécide augmente les taux plasmatiques du naproxène et allonge sa demi-vie biologique.

Les interactions suivantes avec l'Apranax et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été en outre décrites: diminution de l'effet natriurétique du furosemide, inhibition de la clairance rénale du lithium, diminution de l'effet antihypertensif de bêtabloquants, réduction de l'excrétion urinaire du méthotrexate.

Etant donné que l'Apranax peut interférer par artéfact avec certains dosages des 17-cétostéroïdes, il

importe d'interrompre le traitement 48 heures avant un examen de la fonction rénale. L'Apranax peut également interférer avec le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxyindole-acétique.

L'Apranax entraîne une inhibition (réversible) de l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Cet effet doit être pris en considération lors de la détermination du temps de saignement.

Surdosage

Un surdosage important de naproxène peut entraîner les manifestations suivantes: somnolence, douleurs épigastriques, douleurs abdominales, troubles digestifs, nausées, troubles temporaires de la fonction hépatique, hypoprothrombinémie, troubles de la fonction rénale, acidose métabolique, apnée, désorientation et vomissements. Etant donné que l'Apranax est parfois rapidement absorbé, des concentrations plasmatiques élevées sont possibles peu après l'administration. Chez quelques rares patients, des convulsions ont été observées, mais leur relation avec le naproxène est incertaine.

Si un patient absorbe accidentellement ou volontairement de grandes quantités de produits contenant du naproxène, il convient de faire procéder à un lavage gastrique et de prendre les mesures de soutien habituelles. Des essais chez l'animal semblent indiquer que l'administration (en 15 minutes) de 50-100 g de charbon activé sous forme de bouillie légère au cours des 2 heures suivant le surdosage pourrait notablement diminuer l'absorption du produit. Compte tenu de la forte liaison du naproxène aux protéines, l'hémodialyse ne permet pas d'abaisser sa concentration plasmatique.

Remarques particulières

Informations

Patients sous régime hyposodé: les comprimés d'Apranax contiennent 50 mg de sodium.

Conservation

Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée sur le récipient par EXP.

Numéros OICM

43428.

Mise à jour de l'information

Juin 1997.

RL88

Avitracid incolore/coloré

Adroka AG

Solution alcoolique pour la désinfection des mains, à frictionner, pour utilisation non diluée

Composition

Avitracid incolore

Alcool isopropylicus 601 mg, Aromatica, Excip. ad solut. pro 1 ml.

Avitracid coloré

Alcool isopropylicus 601 mg, Aromatica, Color.: E 131, Excip. ad solut. pro 1 ml.

Propriétés/Effets

L'Avitracid est utilisé pour la désinfection hygiénique et chirurgicale des mains. A la concentration présente dans la solution, l'isopropanol a un effet dénaturant sur les protéines bactériennes. Les souches sont détruites par contact avec la solution durant le temps de friction. L'adjonction de substances regraissant la peau diminue le dessèchement cutané lors de l'application.

L'Avitracid possède une action bactéricide, fongicide et antituberculeuse (temps d'action: 30 secondes). L'inactivation des virus VIH et de l'hépatite B est obtenue après une durée d'action de 60 secondes.

Pharmacocinétique

Il n'existe pas de données.

Indications/Possibilités d'emploi

Désinfection hygiénique et chirurgicale des mains.

Posologie/Mode d'emploi

Désinfection hygiénique des mains

Verser 3 ml de solution dans la paume de la main; les mains doivent être propres et sèches. Bien répartir la solution par friction sur toute la surface des mains, y compris le bout des doigts. Finalement, se frictionner les mains durant 20-30 secondes, jusqu'à ce que la solution se soit évaporée.

Désinfection chirurgicale des mains

Répartir sur les mains et les avant-bras propres 5 ml de solution non diluée et frictionner jusqu'à évaporation de la solution; répéter l'opération une seconde fois, et laisser agir 3 minutes en tout. Ne pas rincer les mains à l'eau, enfiler directement les gants stériles.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité aux substances contenues dans l'Avitracid. Ne pas appliquer sur les muqueuses.

Précautions

Ne pas appliquer sur des mains desséchées ou présentant des blessures, car l'alcool contenu dans la solution peut entraîner un dessèchement supplémentaire ainsi qu'une sensation de brûlure. La solution ne doit pas entrer en contact avec les yeux.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

Des études chez la femme enceinte ou chez l'animal ne sont pas disponibles. Dans ces conditions, le médicament ne doit être utilisé que si le bénéfice potentiel justifie le risque pour le fœtus.

Effets indésirables

Sensation de brûlure, réactions d'hypersensibilité, dessèchement de la peau des mains.

Remarques particulières

L'Avitracid ne devrait être utilisé que sur des mains propres et non grasses. Des restes de graisse provenant par ex. de crème pour les mains compromettent l'efficacité de la désinfection. La solution contenant de l'alcool, ne pas approcher la préparation d'une flamme ou d'un objet incandescent.

Conservation

La préparation ne peut être utilisée au-delà de la date imprimée sur le récipient avec la mention «EXP.».

Numéros OICM

37462.

Mise à jour de l'information

Novembre 1997.

RL88

Blephamide®

Allergan AG

Pommade ophtalmique

Association corticostéroïde-sulfamide

Composition

Principes actifs: Sulfacetamidum natricum 105 mg; Prednisoloni acetat 2 mg.

Adjuvants: Alcoholum Adipis lanae; Excip. ad ungt. ophthal. ad 1 g.

Propriétés/Effets

La préparation contient un glucocorticoïde, l'acétate de prednisolone, ainsi qu'un sulfamide, le sulfacétamide, dont l'effet est bactériostatique.

Le spectre d'action in vitro comprend les germes suivants:

germes sensibles (CMI \leq 16 mg/ml):

Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Enterobacter sp., Acinetobacter calcoaceticus, E. coli.

Germes à sensibilité intermédiaire (16 < CMI* \leq 64 mg/ml):

Enterococcus faecalis, Enterococcus sp.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique au niveau de l'oeil humain n'a pas été étudiée. Il n'est donc pas possible de fournir des données concernant l'importance de la résorption systémique du sulfacétamide et de l'acétate de prednisolone, ni concernant la distribution dans certains tissus et liquides oculaires.

Indications/Possibilités d'emploi

Infections oculaires superficielles à germes sensibles au sulfacétamide: blépharite, blépharo-conjonctivite, conjonctivite.

Posologie/Mode d'emploi

Doses usuelles: Appliquer un segment de pommade de 0,5 cm de long env. 3-4 fois durant la journée et 1-2 fois durant la nuit dans le cul-de-sac conjonctival.

Lors d'affections des paupières, appliquer la pommade directement sur la paupière.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Kératite épithéliale à herpès simple (kératite dendritique) et toutes les autres affections virales de la cornée et de la conjonctive.

Infections oculaires mycobactériennes (tuberculose oculaire).

Affections fongiques oculaires.

Infections purulentes profondes ainsi que processus ulcératif de la cornée.

Hypersensibilité à l'un des composants de la préparation ou à d'autres glucocorticoïdes, resp. sulfamides.

Après l'élimination sans complications d'un corps étranger de la cornée, la préparation ne devrait pas être utilisée.

Comme l'importance de la résorption systémique du sulfacétamide n'est pas connue, il faudrait par principe tenir compte de toutes les contre-indications valables pour les sulfamides: érythème exsudatif multiforme (aussi dans l'anamnèse), modifications pathologiques de la formule sanguine avec leucopénie, déficit congénital en glucose-6-phosphate déshydrogénase des érythrocytes, anomalies de l'hémoglobine telles que Hb Cologne et Hb Zurich, troubles graves de la fonction rénale (clearance de la créatinine inférieure à 25 ml/min/1,73 m²), graves affections hépatiques ou troubles graves de la fonction hépatique (par ex. hépatite aiguë), porphyrie aiguë.

Les troubles légers des fonctions hépatique et rénale représentent des contre-indications relatives.

Troubles de la fonction thyroïdienne, hypersensibilité aux antidiabétiques de la classe des sulfonurées, et aux diurétiques contenant un groupe sulfamide.

Enfants: il n'existe pas d'études contrôlées prouvant que l'utilisation de Blephamide chez l'enfant est sans risque.

Précautions

Un traitement prolongé peut augmenter la pression intra-oculaire chez les patients prédisposés et provoquer des lésions du nerf optique avec, comme conséquence, une diminution de l'acuité visuelle et une perturbation du champ visuel. Il est donc recommandé de contrôler régulièrement la pression intra-oculaire.

On a rapporté la formation d'une cataracte postérieure sous-capsulaire après un traitement à long terme avec des corticostéroïdes topiques.

Le traitement peut avoir un effet immunosuppresseur au niveau des tissus oculaires, augmenter le risque d'infections oculaires secondaires par des virus, des bactéries ou des champignons et masquer leurs symptômes. En particulier, des infections fongiques peuvent se développer après un traitement aux stéroïdes. Il faut donc penser à une infection fongique lors d'ulcère persistant de la cornée. Des réinfections après suppression du germe sont possibles.

On considère que diverses affections oculaires et un traitement de longue durée aux corticostéroïdes topiques peuvent causer un amincissement de la cornée et de la sclérotique. En présence d'un amincissement de la cornée ou de la sclérotique, il existe un risque de perforation.

On recommande la plus grande prudence lors de l'administration de corticostéroïdes chez les patients présentant un herpès simple dans l'anamnèse.

Les pommades ophtalmiques peuvent ralentir la guérison de la cornée.

Une réaction d'hypersensibilité au sulfacétamide ou au chlorure de benzalkonium (agent conservateur de la suspension ophtalmique) peut être masquée par l'acétate de prednisolone.

Comme l'importance de la résorption systémique du sulfacétamide n'est pas connue, il faut par principe tenir compte de toutes les mesures de précautions valables pour les sulfamides: lors de l'utilisation de médicaments contenant des sulfamides, il peut survenir une photosensibilisation. Il faut y prendre garde lors d'une exposition intense au soleil ou aux rayons UV. S'il apparaît une inflammation de la gorge, de la fièvre ou des symptômes de type grippaux durant le traitement, effectuer immédiatement des contrôles de la formule sanguine.

Dans de très rares cas, il peut survenir une myopie passagère pouvant influencer la capacité de prendre part activement au trafic ou de se servir de machines. La pommade peut aussi provoquer la formation d'un voile pouvant perturber la vision.

Remarque pour les porteurs de lentilles de contact

Renoncer au port de lentilles de contact lors d'infections oculaires.

Grossesse, allaitement

Catégorie de grossesse C; au 3^{ème} trimestre, catégorie D:

des études sur l'animal avec les corticostéroïdes ont montré des effets indésirables pour le fœtus; il n'existe cependant pas d'études contrôlées chez l'homme. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être utilisé que si le bénéfice potentiel justifie le risque pour le fœtus.

Allaitement:

on ne sait pas si les principes actifs passent dans le lait maternel. Comme les corticostéroïdes administrés par voie systémique se retrouvent dans le lait maternel, ils peuvent compromettre la croissance et provoquer des réactions indésirables; en conséquence, ne pas utiliser la préparation durant l'allaitement, ou arrêter d'allaiter.

Braunosan®

Effets indésirables

Une légère sensation de brûlure peut survenir peu de temps après l'instillation.

Le sulfacétamide sodique peut dans des cas isolés provoquer des plaques cornéennes blanches lors de syndrome de l'oeil sec ainsi qu'une myopie passagère.

Comme l'importance de la résorption systémique du sulfacétamide n'est pas connue, il faut par principe tenir compte de tous les effets indésirables valables pour les sulfamides:

Occasionnellement: symptômes gastro-intestinaux tels que nausée, vomissements, diarrhée, réactions allergiques telles qu'éruptions cutanées de type urticaire, érythémateuses, maculeuses et morbilliformes, purpura, photodermatoses, érythème noueux, syndrome de Stevens-Johnson (érythème exsudatif multiforme), syndrome de Lyell (nécrose cutanée aiguë toxique), dermatite exfoliative, fièvre médicamenteuse ainsi que maux de tête et douleurs dans les articulations.

Rarement: hépatose choléstatique.

Dans des cas isolés: modifications de la formule sanguine accompagnées de thrombopénie et de leucopénie, hémorragies cutanées pétiécales, agranulocytose, éosinophilie, anémie aplasique, nécrose hépatique focale et diffuse, cristallurie, lupus érythémateux systémique et dermatomyosite.

Sauf en cas de déficit congénital en glucose-6-phosphate déshydrogénase des érythrocytes ou lors d'anomalies de l'hémoglobine comme l'Hb Cologne et l'Hb Zurich, une cyanose due à une sulfhémoglobininémie et à une méthémoglobinémie ne se produit pas.

L'acétate de prednisolone peut provoquer les effets indésirables suivants:

élévation de la pression intra-oculaire et, par conséquence, développement d'un glaucome, formation d'une cataracte postérieure sous-capsulaire, lésions cornéennes trophiques, perforation du bulbe, ralentissement de la cicatrisation, dermatite péri-oculaire, mydriase et ptose, rarement: exophtalmie.

Interactions

Le sulfacétamide et les préparations contenant de l'argent sont incompatibles. Des substances de structure semblable (benzocaïne, procaïne, tétracaïne) agissant comme antagoniste peuvent diminuer l'effet du sulfamide.

Les sulfamides eux-mêmes peuvent renforcer l'effet d'autres médicaments (anticoagulants, antidiabétiques oraux du groupe des sulfonyles, diphénylhydantoïne, méthotrexate, thiopental).

Surdosage

Les symptômes de surdosage aux sulfamides sont les suivants: cristallurie, oligo-anurie, anurie, nausée, vomissements, diarrhée, maux de tête, vertiges. En cas d'intoxication au sulfacétamide avalé par mégarde, prendre les mesures suivantes en fonction de la gravité des symptômes de surdosage:

lavage gastrique, accélération de l'élimination rénale par diurèse forcée en augmentant l'apport en liquide, hémodialyse, administration d'acide folique. En outre, effectuer des contrôles de la formule sanguine.

Chez l'adulte, la posologie des sulfamides de courte durée administrés par voie systémique est de 4-6 g par jour. Le risque d'une intoxication lorsque le contenu d'un flacon de 10 ml de gouttes ophtalmique de sulfacétamide à 10% - contenant 1 g de sulfacétamide - est avalé par mégarde est donc relativement faible.

Remarques particulières

Remarque

Bien refermer le tube après l'emploi et ne pas toucher l'extrémité du tube afin d'éviter une contamination de la préparation.

Conservation

Conservé à température ambiante (15-25 °C). Ne plus utiliser après expiration de la date de péremption. Après ouverture de l'emballage, ne pas utiliser plus d'un mois.

Numéros OICM

47830.

Mise à jour de l'information

Octobre 1993.

RL88

Excip. ad solutionem pro 1 ml.

Propriétés/Effets

Braunosan est un concentré aqueux de nettoyage à base de PVP-iodé pour la désinfection chirurgicale et hygiénique des mains.

Spectre d'activité: voir Braunol®.

Pharmacocinétique

La résorption d'iode et la modification du taux plasmatique d'iode y relative est très faible lors d'application sur une peau non lésée.

Indications/Possibilités d'emploi

Désinfection chirurgicale et hygiénique des mains (lors de sensibilité à l'égard de produits de désinfection des mains à base alcoolique).

Posologie/Mode d'emploi

Désinfection chirurgicale des mains: se frictionner avec 5 ml, diluer avec un peu d'eau, se frotter les mains pendant 2½ minutes puis rincer. Répéter la procédure.

Désinfection hygiénique des mains: se frictionner avec 5 ml, diluer avec un peu d'eau, se frotter les mains pendant 1 minute puis rincer.

Limitations d'emploi

Voir Braunol.

Effets indésirables

De rares irritations cutanées, réactions allergiques (rougeurs de la peau, rhume «iodé», conjonctivite).

Interactions

Voir Braunol.

Remarques particulières

Voir Braunol.

Numéros OICM

43470.

Mise à jour de l'information

Septembre 1992.

RL88

Bricanyl®

AstraZeneca AG

Bronchodilatateur sélectif à effet prolongé

Composition

Principe actif: Terbutalini sulfas.

1 Duriles comprimé retard contient:

Principe actif: Terbutalini sulfas 7,5 mg.

Excipient: Excip. pro compr.

1 ml de sirop contient:

Principe actif: Terbutalini sulfas 0,3 mg.

Excipients: Sorbitolum (70%) 150 mg, Conserv.: Natrii benzoas (E 211), Aromatica; Excipients ad solut. pro 1 ml.

1 inhalation de Turbuhaler contient:

Principe actif: Terbutalini sulfas 500 µg pro dosi.

1 inhalation d'aérosol-doseur contient:

Principe actif: Terbutalini sulfas 250 µg.

Excipients: Excip. et propell. ad aerosol CFC 98 vol.-% pro dosi.

1 ml de solution pour inhalation contient:

Principe actif: Terbutalini sulfas 10,0 mg.

Excipients: Conserv.: Chlorobutanolum hemihydricum; Aqua ad solutionem pro 1 ml (= 26 gouttes).

1 ampoule contient:

Principe actif: Terbutalini sulfas 0,5 mg.

Excipients: Natrii chloridum; Aqua ad solutionem pro 1 ml.

Propriétés/Effets

La terbutaline est un dérivé de l'adrénaline, qui stimule essentiellement les récepteurs de type bêta-2. Une relaxation de la musculature bronchique s'ensuit. Bricanyl inhibe la libération des substances bronchoconstrictrices endogènes, ainsi que la libération des médiateurs qui provoquent un oedème. La clairance mucociliaire et le relâchement de la musculature utérine sont augmentés. Selon des études cliniques, l'effet bronchodilatateur dure environ 8 heures, respectivement 12 heures pour la forme Duriles.

Pharmacocinétique

La terbutaline subit une métabolisation prononcée dans la paroi intestinale et dans le foie. La biodisponibilité est d'environ 10%, s'élevant à 15% lorsque la terbutaline est prise à jeun.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 heures pour la terbutaline prise par voie orale (en 2 à 6 heures avec des comprimés retard). La terbutaline inhalée déploie son effet en quelques minutes et durant 6 heures environ. 10% de la dose totale se dépose dans les poumons.

La majeure partie du principe actif est métabolisée dans la muqueuse intestinale et le foie. Le métabolite

principal est un conjugué sulfate. Aucun métabolite actif ne se forme.

La terbutaline injectée sous-cutanée déploie son effet en moins de 5 minutes. L'effet bronchodilatateur maximal est atteint en 30 minutes. La demi-vie plasmatique est de 16 heures.

90% de la terbutaline administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée est métabolisée par voie rénale dans les 48 à 96 heures qu'il suit, dont 60% sous forme de substance inchangée.

Indications/Possibilités d'emploi

Asthme, bronchite chronique, ainsi que d'autres affections pulmonaires s'accompagnant d'un bronchospasme.

Posologie/Mode d'emploi

Application orale

Duriles comprimés retard

La posologie doit être ajustée individuellement.

La posologie recommandée pour adultes de Bricanyl Duriles est la suivante: 1 comprimé retard de Bricanyl Duriles matin et soir.

Lorsque les symptômes se manifestent essentiellement la nuit, la dose de la journée peut également être prise le soir.

Les comprimés retard Bricanyl Duriles ne doivent pas être cassés en deux et sont à avaler sans mâcher avec un peu de liquide.

La matrice, dans laquelle le principe actif de Bricanyl Duriles est incorporée, est insoluble dans le suc gastrique-intestinale. Après libération du principe actif, la matrice servant de véhicule aux Duriles se trouve parfois excrétée avec les selles sous forme entière. Cela ne compromet en rien leur efficacité.

Sirop

La posologie doit être ajustée individuellement.

Un gobelet gradué (2,5 ml/5 ml) jointe à l'emballage.

Directive posologique pour enfants: 0,075 mg/kg du poids corporel 3x/jour.

Posologie recommandée

Nourrissons et enfants jusqu'à 3 ans: prendre 3x/jour 2,5 ml.

Enfants de 3-6 ans: prendre 3x/jour 2,5-5 ml.

Enfants de 7-12 ans: prendre 3x/jour 5-10 ml.

Adultes et enfants dès 12 ans: prendre 3x/jour 10-15 ml.

Si l'effet est insuffisant, il est possible de doubler la dose, à condition qu'il ne se produise aucune réaction secondaire indésirable.

Inhalations

Les administrations médicamenteuses dont le dosage est géré par la symptomatologie («selon les besoins») peuvent éventuellement se révéler plus avantageuses pour les patients que les administrations régulières.

Comme pour tous les bêtamimétiques, la posologie du Bricanyl doit être adaptée aux besoins individuels. La technique d'inhalation devrait être contrôlée régulièrement. C'est seulement lorsque les inhalations profondes n'apportent plus aucune amélioration de la symptomatologie qu'il faut envisager une augmentation de la dose administrée.

Le schéma thérapeutique doit être réévalué lors d'utilisation régulière et de longue date ou en cas d'augmentations fréquentes de la dose administrée. L'administration complémentaire ou l'augmentation du dosage des médicaments anti-inflammatoires associés (par ex: corticostéroïdes inhalés) est recommandée afin de contrôler l'inflammation bronchique. Cela permet également d'éviter la survenue de lésions irréversibles ou d'exacerbation graves de la pathologie. L'instauration d'un traitement anti-inflammatoire de base autorise souvent une diminution du dosage des bêtamimétiques.

Il faut informer les patients de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin ou de se rendre à l'hôpital le plus proche lors de la survenue d'une détresse respiratoire d'apparition soudaine. La même attitude est de règle si cette dernière s'aggrave rapidement. Cela, particulièrement si des inhalations supplémentaires n'apportent aucune amélioration.

Les enfants ne doivent être traités par Bricanyl Turbuhaler, par aérosol-doseur ou par solution à inhaler que sous surveillance étroite d'un adulte et en respectant scrupuleusement les prescriptions.

Si l'effet désiré n'est pas atteint par la dose habituelle, le traitement antiasthmatique du patient doit être reconsidéré.

Turbuhaler

En règle générale, les enfants entre 3 et 12 ans devraient recevoir une inhalation toutes les 6 heures. La dose peut être doublée en cas de nécessité, mais la dose totale ne devrait pas dépasser 8 inhalations par 24 heures.

Les adultes et les jeunes âgés de plus de 12 ans devraient, en règle générale, recevoir une inhalation

Braunosan®

B. Braun Medical AG

Concentré aqueux de nettoyage à base de PVPiodé pour la désinfection des mains

Composition

Principe actif: Iode 7,8 mg ut Polyvidonum-Iodum.

toutes les 6 heures. La dose peut être triplée si nécessaire, mais la dose totale ne devrait pas dépasser 12 inhalations par 24 heures.

Il n'est plus nécessaire de coordonner la libération de la dose et l'inhalation comme avec un aérosol doseur. La substance pénètre dans les voies respiratoires avec le flux d'air inspiré. Le traitement par Bricanyl Turbuhaler est efficace même avec un flux inspiratoire de faible intensité.

Des difficultés pratiques dans le maniement du Turbuhaler rendent une utilisation de celui-ci impossible pour des enfants de moins de 3 ans.

Mode d'emploi

A) Dévisser le capuchon protecteur.

B) Tenir le flacon d'inhalation verticalement.

C) Tourner la molette de dosage bleue jusqu'à la butée, puis en sens inverse jusqu'à la position initiale. L'appareil est prêt pour l'inhalation.

D) Expirer.

E) Refermer les lèvres sur l'embout buccal et inspirer vigoureusement et profondément.

F) Retirer l'inhalateur de la bouche. Expirer lentement.

G) Replacer le capuchon protecteur.

Si plus d'une inhalation doit être effectuée par utilisation, les points C/D/E/F doivent être répétés.

Soins réguliers à l'embout buccal

Essayez l'extérieur de l'embout buccal une fois par jour avec un linge sec (pas de l'eau).

Quand le Turbuhaler est-il vide?

Lorsqu'une marque rouge apparaît dans la «fenêtre» située directement sous l'embout buccal, environ 20 inhalations sont encore disponibles.

Le bruit qui s'entend lorsqu'on secoue l'appareil vient du dessiccateur et persiste même lorsque l'appareil ne contient plus aucune dose de principe actif.

Remarques importantes

Le principe actif étant sensible à l'humidité, ne pas expirer à travers l'embout buccal et bien refermer le dispositif avec son capuchon après chaque usage.

Chaque dose n'est composée que de principe actif pur sans agents adjuvants, et pour cette raison, le dépôt des particules sur la muqueuse buccale n'est pas perçue dans la plupart des cas. Dans quelques cas isolés, une légère sensation d'amertume est néanmoins ressentie.

Même en cas de maniement réitéré de la roue doseuse, aucun surdosage ne peut avoir lieu.

Aérosol-doseur

En règle générale, les enfants entre 3 et 12 ans devraient recevoir 1-2 inhalations toutes les 6 heures. La dose par fois peut être augmentée à 4 inhalations en cas de nécessité, mais la dose totale ne devrait pas dépasser 16 inhalations par 24 heures.

Les adultes et les jeunes âgés de plus de 12 ans devraient, en règle générale, recevoir 1-2 inhalations toutes les 6 heures. La dose par fois peut être augmentée à 6 inhalations si nécessaire, mais la dose totale ne devrait pas dépasser 24 inhalations par 24 heures.

Mode d'emploi

1. Enlever le couvercle de protection.

2. Tenir l'aérosol-doseur entre le pouce et l'index et l'agiter énergiquement.

3. Refermer les lèvres sur l'embouchure de l'inhalateur, l'aérosol-doseur métallique étant orienté vers le haut. Expirer l'air lentement, si possible à travers l'embouchure de l'inhalateur. Tout en inspirant lentement et profondément, exercer une pression de haut en bas sur l'aérosol-doseur métallique.

4. Continuer à inspirer profondément.

5. Ensuite, expirer lentement l'air inspiré.

6. L'ensemble du processus peut être répété dans les mêmes conditions.

7. Remettre le couvercle de protection.

En règle générale, 1 à 2 inhalations de Bricanyl aérosol-doseur permettent un relâchement prononcé du bronchospasme.

Bronchospasme

Recommandations posologiques

Une solution à inhaler fraîche est préparée à chaque reprise, par une dilution avec 5 ml de solution physiologique, puis inhalée.

Enfants et adultes: inhaler 2-4x/jour 6-13 gouttes (2,5-5 mg). 6 gouttes correspondent au marquage 0,25 sur la pipette graduée, 13 gouttes correspondent au marquage 0,5.

1 ml Bricanyl solution pour inhalation 10 mg/ml correspond à 26 gouttes.

Mode d'emploi

Les inhalations de Bricanyl solution pour inhalation sont pratiquées à l'aide d'un appareil à inhalation.

Contrôler régulièrement la technique d'inhalation du patient. La dose optimale de Bricanyl doit être adaptée individuellement, en fonction de chaque nébuliseur.

La Bricanyl solution pour inhalation doit être diluée avant l'inhalation à 5 ml de sérum physiologique et devrait être inhalée en l'espace de 10 à 15 minutes.

La solution ne doit pas être diluée dans des solutions alcalines.

Un flacon entamé doit être employé dans un délai de 3 mois.

Utilisation intraveineuse ou sous-cutanée

Solution à injections

Injection i.v.

Recommandations posologiques

Adultes: 0,25-0,5 mg (0,5-1 ml) à diluer dans 10 ml de solution physiologique stérile, puis à injecter lentement en 5 minutes.

La dose peut être répétée après un court intervalle (quelques heures). Une dose totale de 2 mg en 24 heures ne doit pas être dépassée.

Injection sous-cutanée

Recommandations posologiques

Enfants: injecter jusqu'à 25 µg/kg (0,05 ml/kg) de poids corporel, répartis en au moins 4 doses par 24 heures.

Adultes: injecter 1-2 mg (2-4 ml) répartis en au moins 4 doses par 24 heures.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité connue au principe actif sulfate de terbutaline ou à l'un des adjuvants.

Précautions

La prudence est recommandée en cas d'utilisation de terbutaline par des patients ayant souffert d'un infarctus récent du myocarde.

En raison des effets inotropes positifs des bêta-sympathomimétiques, les patients souffrant de cardiomyopathie hypertrophique ne doivent pas utiliser de telles substances.

En cas de suspicion d'hypersensibilité à l'égard des amines sympathomimétiques, par exemple chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie, la prudence est conseillée lors de l'utilisation de terbutaline.

Les patients diabétiques asthmatiques doivent pratiquer des contrôles glycémiques supplémentaires au début du traitement par Bricanyl, en raison du risque potentiel d'une hyperglycémie pouvant survenir avec les agonistes bêta-2.

Il convient de tenir compte du potentiel arythmogène des stimulants bêta-2 lors du traitement de patients pulmonaires.

Une hypokaliémie peut survenir au cours d'un traitement par agonistes bêta-2 et peut être potentialisée par une administration conjointe de dérivés des xanthines, de stéroïdes, de diurétiques ainsi que par l'hypoxie. Dans de telles situations, la kaliémie doit donc être contrôlée.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B.

Des études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal, mais on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte.

Une certaine prudence est cependant de rigueur au cours du premier trimestre de la grossesse.

La terbutaline passe dans le lait maternel. Aux doses thérapeutiques, une influence sur l'enfant est toutefois peu probable.

Effets indésirables

L'intensité des effets indésirables du Bricanyl administré par voie orale est dépendante de la dose et du mode d'application.

Les effets indésirables connus des sympathomimétiques consistent en tremor, céphalées, palpitations, crampes musculaires toniques. Ces effets disparaissent toutefois après 1 à 2 semaines de traitement. Un urticaire et un exanthème peuvent également survenir. Un effet inhibiteur des contractions utérines est possible.

Dans quelques cas isolés, des troubles du sommeil ou du comportement sont possibles chez les enfants.

Des effets secondaires potentiels peuvent être évités ou réduits par une posologie progressive.

Aux doses administrées, la terbutaline inhalée passe très peu dans le courant sanguin. Pour cette raison, des effets systémiques sont très rares.

Interactions

Les inhibiteurs des récepteurs bêta, particulièrement ceux qui ne sont pas sélectifs, peuvent supprimer complètement ou partiellement l'action des agonistes bêta.

Surdosage

Les signes et symptômes typiques de surdosage sont les suivants:

Palpitations, arythmies, céphalées, angoisse, tremor, contractions musculaires. Une hypotension artérielle survient dans certains cas.

Résultats de laboratoire: hyperglycémie, hypokaliémie et parfois acidose lactique. L'hypokaliémie ne nécessite habituellement pas de traitement.

Traitement

En cas de surdosage de faible importance, les doses doivent être diminuées. Si l'effet bronchospasmodique se relève par la suite insuffisant, elles peuvent être lentement augmentées.

En cas de surdosage important, les mesures suivantes doivent être entreprises:

Lavage gastrique, administration de charbon actif.

Des arythmies sont combattues par administration d'un bêta-bloqueur cardiosélectif (métoprolol p.ex.).

Les paramètres de laboratoire tels que l'équilibre acido-basique, la glycémie et les électrolytes doivent être contrôlés. Une surveillance continue de la tension artérielle et du rythme cardiaque est indiquée.

N'utiliser les bêta-bloquants qu'avec prudence, en raison d'une éventuelle obstruction bronchique.

Lorsque la diminution de la résistance artériolaire périphérique induite par les agonistes bêta-2 engendre une chute importante de la tension artérielle, un expanseur plasmatique doit être administré.

Remarques particulières

Remarques

Bricanyl n'interfère pas avec la conduite automobile ou la faculté d'utiliser des machines.

Conservation

Bricanyl ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur l'emballage.

Bricanyl doit être conservé à température ambiante (15-25 °C).

Bricanyl ampoules (solution à injections) doivent être conservées à l'abri de la lumière.

Numéros OICM

39353, 39354, 39355, 40210, 44695, 48943.

Mise à jour de l'information

Mai 1992.

RL88

Bupivacain 0,5 % hyperbar Sintetica

Sintetica SA

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: Bupivacaini hydrochloridum anhydricum.

Excipients: Glucosum anhydricum 80 mg/ml, Aqua ad iniectionabilia.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution injectable à 0,5% (5 mg/ml).

(Un flacon-ampoule ou une ampoule de 4 ml contient 20 mg de substance active.)

Indications/Possibilités d'emploi

Anesthésie subarachnoïdienne (anesthésie intrathécale) lors d'opérations de longue durée comme par exemple: interventions urologiques;

interventions chirurgicales sur les membres inférieurs (opération de la hanche incluse) durant 1,5-3 heures; opérations abdominales inférieures durant 1,5-2 heures.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes

Le tableau ci-dessous indique les doses recommandées pour les techniques les plus usuelles. Les expériences cliniques et la connaissance de l'état physique général du patient sont importants pour le calcul de la dose nécessaire. La dose nécessaire la plus faible pour une anesthésie correcte doit être utilisée. La durée d'action dépend de la dose administrée. Toutefois, la répartition par blocs ne peut être que difficilement prévue, notamment en cas de solution isobare. Il est recommandé de réduire la dose chez le patient âgé, ainsi que chez les patientes à un stade avancé de la grossesse (cf. «Mises en garde et précautions»).

Les doses indiquées dans le tableau sont nécessaires pour un blocage efficace, et doivent être considérées comme les doses recommandées à appliquer chez l'adulte de poids moyen.

L'effet d'une utilisation de plus de 20 mg de bupivacaine en rachianesthésie n'a pas fait l'objet d'études. La durée et l'extension du bloc sensoriel et moteur sont fonction de la dose administrée.

Pédiatrie

Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

Tableau posologique pour Bupivacain 0,5% hyperbar Adultes

Bupivacain 0,5 % hyperbar Sintetica

| Indication | Conc. | Dosage | | | Délai d'apparition | Durée d'action |
|------------|-------|--------|----|----|-----------------------|-------------------|
| | | % | ml | mg | | |

Interventions

| | | | | | |
|-------------|-----|-------|--------|-----|-----|
| urologiques | 0,5 | 1,5-3 | 7,5-15 | 5-8 | 2-3 |
|-------------|-----|-------|--------|-----|-----|

Opérations

en domaine

abdominal

(inférieur),

extrémités

inférieures,

incl.

opérations

| | | | | | |
|--------------|-----|-----|-------|-----|-------|
| de la hanche | 0,5 | 2-4 | 10-20 | 5-8 | 1,5-3 |
|--------------|-----|-----|-------|-----|-------|

Il est recommandé de ponctionner au-dessous de L3.

Dose maximale recommandée

Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica: 4 ml (20 mg).

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, la bupivacaine, aux autres anesthésiques locaux de type amide ou à un excipient conformément à la composition.

Des anesthésies intrathécales sont contre-indiquées en cas de:

Maladies aiguës du système nerveux central telles que méningite, tumeur, poliomyélite et hémorragies cérébrales. L'usage de la bupivacaine est également contre-indiqué en cas de tuberculose évolutive ou de métastases vertébrales. Sténoses spinales et maladies actives (par ex. spondylite, tumeurs) ou un traumatisme récent de la colonne vertébrale (par ex. fracture).

Septicémie.

Anémie pernicieuse avec dégénérescence médullaire subaiguë associée.

Infections pyrogènes de la peau, à l'endroit même ou au voisinage du site de ponction. Choc cardiaque ou hypovolémique.

Troubles de la coagulation ou traitement anticoagulant.

Mises en garde et précautions

Les procédés d'anesthésie régionale doivent être uniquement appliqués dans des lieux disposant de l'équipement et du personnel adéquats. L'équipement nécessaire et les médicaments doivent être disponibles immédiatement pour la surveillance et d'éventuelles réanimations d'urgence. Les patients chez qui un bloc des nerfs principaux est prévu, doivent se trouver dans un état optimal de santé et recevront une canule iv avant l'anesthésie. Le médecin responsable doit posséder une formation adéquate et l'expérience nécessaire dans le diagnostic et le traitement d'effets secondaires, de toxicité systémique et d'autres complications (voir «Surdosage»). L'anesthésiste doit être présent jusqu'à la fin de l'intervention et doit surveiller le patient jusqu'à ce que ce dernier reprenne conscience.

Avant de réaliser des injections rachidiennes, il faudra formellement identifier l'espace sous-arachnoïdien par une ponction lombaire. Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica ne sera injecté que si le liquide céphalo-rachidien sort visible et limpide hors de l'aiguille rachidienne ou si l'aspiration ramène un tel liquide.

Des échecs de la rachianesthésie ont été signalés chez 1-5% des patients. Un tel échec peut être dû à une mauvaise répartition intrathécale de l'anesthésique local (par ex. accumulation dans l'extrémité caudale du sac dural ou dans une «poche» communiquant mal avec l'espace qui contient le liquide céphalo-rachidien). Dans ces cas, un bref changement de position du patient permet d'améliorer la distribution du médicament et ainsi d'obtenir un bloc suffisant. Si un bloc supplémentaire est nécessaire, il sera effectué à un niveau différent et en utilisant une quantité réduite d'anesthésique local. Une seule tentative supplémentaire sera entreprise.

Une prudence particulière est nécessaire chez les patients dont l'état de santé général est mauvais en raison de leur grand âge, ou d'autres facteurs de risque, comme par exemple blocage partiel ou total de la conduction cardiaque et insuffisance hépatique ou rénale à un stade avancé. Chez ces patients, l'anesthésie régionale représente la technique de premier choix. Les patients traités par des anti-arythmiques de classe III (comme par ex. l'amiodarone) doivent être surveillés et un examen par ECG doit être pris

en considération car les effets cardiaques peuvent être additifs.

Comme tous les produits utilisés en anesthésie locale, la bupivacaine peut également occasionner des effets toxiques aigus sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire lorsqu'elle est utilisée pour des anesthésies locales qui entraînent des concentrations plasmatiques élevées. C'est notamment le cas à la suite d'une application intravasculaire accidentelle. Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillations ventriculaires, de collapsus cardiovasculaire soudain et de décès ont été rapportés en liaison avec une concentration systémique élevée de bupivacaine. Toutefois, aux doses utilisées normalement pour une anesthésie intrathécale, aucune concentration systémique élevée n'est à craindre. L'anesthésie intrathécale peut, dans de rares cas, provoquer une rachianesthésie importante ou totale, susceptible d'entraîner une dépression cardiovasculaire ou une dépression respiratoire. La dépression cardiovasculaire est provoquée par un bloc étendu du sympathique, qui peut induire une hypotension et une bradycardie marquées, voire un arrêt cardiaque. La dépression respiratoire peut avoir pour origine l'inhibition de l'innervation des muscles respiratoires (y compris le diaphragme). Chez les patients âgés et chez les patientes à un stade avancé de la grossesse, le risque d'une rachianesthésie importante ou totale est majoré. C'est pourquoi une réduction de la dose chez ces patients est recommandée (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Indépendamment de l'anesthésique local utilisé, les patients hypovolémiques peuvent développer une hypotension soudaine et grave pendant une anesthésie intrathécale.

Les lésions neurologiques constituent une conséquence rare de l'anesthésie intrathécale et peuvent entraîner paresthésie, anesthésie, faiblesse motrice et paralysie, qui peuvent occasionnellement persister. Les troubles neurologiques tels que sclérose en plaques, hémiplegie, paraplégie ou troubles neuromusculaires ne doivent pas être influencés négativement par une anesthésie intrathécale. Toutefois, la plus grande prudence s'impose avant de procéder à l'anesthésie. Il convient d'évaluer attentivement le rapport risque-bénéfice.

Interactions

La bupivacaine devrait être utilisée avec prudence chez les patients traités simultanément par d'autres anesthésiques locaux, ou d'autres principes actifs de structure apparentée aux anesthésiques locaux de type amide, car leurs effets toxiques sont additifs. Aucune étude d'interactions spécifique entre la bupivacaine et les anti-arythmiques de classe III (par ex. l'amiodarone) n'a été effectuée. La prudence est toutefois recommandée (voir «Mises en garde et précautions»).

Grossesse/Allaitement

Aucune étude contrôlée menée chez l'animal ou chez la femme enceinte n'est disponible. Dans ces conditions, le produit ne doit pas être administré, sauf en cas de nécessité absolue.

On peut supposer qu'un grand nombre de femmes enceintes et de femmes en âge de procréer ont été traitées par la bupivacaine. A ce jour, aucun trouble spécifique du processus de reproduction n'a été rapporté (par ex. augmentation du nombre de malformations). Il faut cependant noter que la dose doit être réduite chez les patientes à un stade avancé de la grossesse (voir aussi «Mises en garde et précautions»).

Allaitement

Comme les autres anesthésiques locaux, la bupivacaine peut passer dans le lait maternel, mais dans des quantités si faibles qu'en général, aucun risque pour le nouveau-né n'est à craindre.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

En cas de conduite et d'utilisation de machines, de légers troubles passagers de la concentration ainsi qu'une entrave passagère de la capacité à se déplacer peuvent se manifester, en fonction de la dose de l'anesthésique local.

Effets indésirables

Le profil de sécurité de Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica est comparable à celui des autres anesthésiques locaux de longue durée d'action, administrés par voie intrathécale.

Les effets indésirables provoqués par le médicament en soi ne peuvent que difficilement être distingués des:

effets physiologiques d'une anesthésie par blocage nerveux (par ex. chute tensionnelle, bradycardie, rétention urinaire transitoire), événements qui ont été provoqués directement ou indirectement par la ponction (par ex. hématome médullaire ou méningite, abcès épidual),

événements qui peuvent être liés à une perte de liquide céphalo-rachidien (par ex. céphalée liée à la technique de ponction).

Système immunitaire

Rare (>1/10'000, <1/1'000): réactions allergiques, choc anaphylactique.

Système nerveux

Une lésion neurologique représente une conséquence rare mais connue de la rachianesthésie et peut être imputée à diverses causes, comme lésion directe de la moelle épinière ou des nerfs rachidiens, syndrome antérieur des artères rachidiennes, injection d'une substance irritante ou injection d'une solution non stérile et développement d'un processus expansif (hématome ou abcès) dans le canal médullaire.

Les conséquences possibles sont les suivantes: paresthésies ou anesthésies locales, faiblesse motrice, perte du contrôle sphinctérien, incontinence urinaire ou fécale et paraplégie. Ces phénomènes sont parfois irréversibles. Des complications neurologiques de ce type ont été observées avec tous les anesthésiques locaux utilisés pour la rachianesthésie.

Fréquent (>1/100, <1/10): céphalée post-ponctuelle.

Occasionnel (>1/1'000, <1/100): paresthésie, paralysie, dysesthésie.

Rare (>1/10'000, <1/1'000): blocage spinal involontaire et total, paraplégie, paralysie, neuropathie, arachnoïdite.

Système cardiovasculaire

Très fréquent (>1/10): hypotension, bradycardie.

Rare (>1/10'000, <1/1'000): arrêt cardiaque.

Organes respiratoires

Rare (>1/10'000, <1/1'000): dépression respiratoire.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent (>1/10): nausée.

Fréquent (>1/100, <1/10): vomissement.

Troubles musculosquelettiques

Occasionnel (>1/1'000, <1/100): faiblesse musculaire, dorsalgies.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquent (>1/100, <1/10): rétention urinaire, incontinence urinaire.

Surdosage

Toxicité systémique aiguë

Aux doses recommandées, une toxicité systémique aiguë est très peu vraisemblable et n'a jamais été observée. Toutefois, en cas d'administration concomitante d'autres anesthésiques locaux, les effets toxiques sont additifs et peuvent provoquer des réactions toxiques systémiques.

Les réactions toxiques systémiques touchent principalement les systèmes central nerveux et cardiovasculaire. Ces réactions sont dues à des concentrations plasmatiques élevées d'anesthésiques locaux qui: – sont administrés accidentellement par voie intravasculaire ou en surdosage ou

– sont anormalement vite absorbés par des régions fortement vascularisées (voir «Mises en garde et précautions»). Les réactions sur le SNC sont similaires pour tous les anesthésiques locaux de type amide, tandis que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament en termes de quantité et de qualité.

Des anesthésiques locaux administrés accidentellement par voie intravasculaire peuvent provoquer immédiatement (en l'espace de quelques secondes à quelques minutes) des réactions toxiques systémiques. En cas de surdosage, ces réactions apparaissent plus tardivement en raison de l'augmentation plus lente de la concentration sanguine des anesthésiques locaux (15-60 minutes après une injection).

Toxicité sur le système nerveux central

Evolution par étapes, avec des symptômes dont la gravité va croissant. Au début, les symptômes sont les suivants: légère confusion, paresthésies circumscrites, insensibilité de la langue, hyperacousie, acouphène et troubles de la vue. Une dysarthrie, des spasmes musculaires, des tremblements sont plus graves et peuvent précéder des crampes générales. De tels signes ne doivent pas être confondus avec un comportement neurotique. Ils peuvent être suivis de perte de connaissance et de convulsions épileptiques (grand mal) qui peuvent durer de quelques secondes à plusieurs minutes. L'élévation de l'activité musculaire et la gêne respiratoire provoquées par les spasmes entraînent rapidement l'apparition d'hypercapnie et d'hypoxie. Dans les cas graves, une apnée peut survenir. L'acidose, l'hyperkaliémie et l'hypoxie accentuent et prolongent la durée des effets toxiques des anesthésiques locaux.

Le rétablissement intervient à la suite d'une redistribution de l'anesthésique local à partir du SNC, suivie de sa métabolisation et de son élimination. Si l'anesthésique local n'a pas été injecté en grande quanti-

té, le rétablissement peut intervenir rapidement.

Toxicité cardiovasculaire

Les effets toxiques cardiovasculaires sévères sont précédés par les signes d'une toxicité au niveau du système nerveux central, sauf si le patient reçoit un anesthésique général.

L'hypotension, la bradycardie, l'arythmie et l'arrêt cardiaque peuvent être consécutifs à des concentrations systémiques d'anesthésiques locaux élevées.

Dans de rares cas, un arrêt cardiaque sans réactions SNC prodromiques a été observé.

Traitement de la toxicité aiguë

Interrompre immédiatement l'injection de l'anesthésique local lors de l'apparition de signes d'une toxicité systémique aiguë ou d'un bloc spinal total. Traiter les symptômes cardiovasculaires et neurologiques (convulsions, dépression du SNC) de manière adéquate.

En cas de collapsus circulatoire, une réanimation cardio-pulmonaire rapide est nécessaire. Un apport optimal d'oxygène, un soutien de la respiration et de la circulation ainsi qu'un traitement de l'acidose sont vitaux car l'hypoxie et l'acidose accentuent la toxicité systémique des anesthésiques locaux. L'adrénaline (0,1–0,2 mg en iv ou en intracardiale) devrait être administrée aussi rapidement que possible, et de manière répétée si nécessaire.

En cas de dépression cardiovasculaire apparente (hypotension, bradycardie), apporter un supplément volumique par voie iv et administrer de l'éphédrine 5–10 mg en iv. Si nécessaire, répéter l'administration après 2–3 minutes. Lors de l'apparition de convulsions, les étapes du traitement doivent viser les buts suivants: Maintenir l'apport d'oxygène. Suppression des convulsions et soutien de la circulation sanguine, si nécessaire fournir masque et poche ou procéder à une intubation trachéale. Administrer un produit anticonvulsivant en iv si les convulsions ne disparaissent pas spontanément en 15–20 secondes. Thiopental sodique 1–3 mg/kg en iv fait rapidement cesser les convulsions. Une autre possibilité consiste à administrer du diazépam 0,1 mg/kg en iv bien qu'il agisse lentement. Des crampes qui durent peuvent mettre en danger la respiration et l'apport en oxygène du patient. L'injection d'un relaxant musculaire (comme la succinylcholine 1 mg/kg) stoppera rapidement les crampes, soulageant la respiration et permettant le contrôle de l'apport en oxygène. Dans de tels cas, une intubation endotrachéale doit être envisagée.

Propriétés/Effets

Code ATC: N01BB01

Mécanisme d'action/Pharmacodynamie

Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica est une solution aqueuse stérile. L'adjonction de 8% de glucose rend la solution hyperbare. La densité relative de la solution est d'environ 1,030 à 20 °C.

Le pH de la solution est compris entre 4,0 et 6,0.

Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica est un anesthésique local de type amide.

En tant qu'anesthésique intrathécal, Bupivacain 0,5% hyperbar Sintetica agit rapidement et sa durée d'action est moyenne à longue, suivant la dose. La diffusion des solutions hyperbares dans l'espace sous-arachnoïdien dépend essentiellement de la pesanteur, soit de la position du patient pendant les 20–30 premières minutes. La diffusion céphalique des solutions hyperbares est plus importante que celle des solutions isobares même en position horizontale, position dans laquelle la pesanteur n'intervient pratiquement pas. La durée d'action de l'anesthésie semble plus courte, car la distribution intrathécale est plus importante, de sorte que la concentration moyenne est plus faible.

La bupivacaine (comme d'autres anesthésiques locaux) provoque un blocage réversible de la transmission de l'influx le long des fibres nerveuses en inhibant l'influx des ions sodium à travers la membrane nerveuse. Les anesthésiques locaux de type amide agissent à l'intérieur des canaux sodiques de la membrane nerveuse.

Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption à partir de l'espace sous-arachnoïdien est relativement lente. De ce fait et du fait que la dose utilisée en anesthésie intrathécale est faible, la concentration plasmatique maximale est peu élevée et s'élève à environ 0,4 µg/ml pour 100 mg de substance administrée. La dose maximale recommandée de 20 mg de bupivacaine conduit à des concentrations plasmatiques inférieures à 0,1 µg/ml.

Distribution

La bupivacaine a une valeur pKa de 8,2 et un coefficient de répartition de 346 (25 °C, n-octanol/solution tampon phosphate pH 7,4). Les métabolites montrent une activité pharmacologique plus faible que celle de la bupivacaine. Le volume de distribution de la bupi-

vacaine s'élève à 73 l à l'état d'équilibre.

La bupivacaine est essentiellement liée à l'alpha-1 glycoprotéine acide dans le plasma. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 96%.

L'augmentation du taux d'alpha-1 glycoprotéine acide qui se produit après les grosses opérations peut provoquer une augmentation de la concentration plasmatique totale de bupivacaine. La teneur en principe actif libre reste la même. Cela explique pourquoi les concentrations plasmatiques totales dépassant le seuil apparemment toxique de 2,6–3,0 mg/l soient bien tolérées.

Métabolisme/Élimination

La clairance plasmatique totale de la bupivacaine est de 0,58 l/min, sa demi-vie d'élimination est de 2,7 heures et le rapport d'élimination hépatique bupivacaine/métabolite est de 0,40.

La bupivacaine est métabolisée de façon extensive dans le foie, principalement par hydroxylation aromatique en 4-hydroxy-bupivacaine et par N-déalkylation en pipécologylidine (PPX), dans les deux cas par l'intermédiaire du cytochrome P4503A4. Approximativement 1% de la bupivacaine sont éliminés sous forme inchangée dans les urines des 24 heures, et environ 5% sous forme métabolisée en PPX. Les concentrations plasmatiques de PPX et de 4-hydroxy-bupivacaine pendant et après l'administration continue de bupivacaine sont basses, comparées à celles du principe actif principal.

Cinétique pour certains groupes de patients

La bupivacaine traverse rapidement la barrière placentaire et l'équilibre par rapport à la concentration libre est vite atteint. Chez le fœtus, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est inférieur à celui de la mère, ce qui conduit à une concentration plasmatique totale plus faible.

Données précliniques

Les études de toxicité avec la bupivacaine n'ont indiqué aucun autre signe de danger pour l'homme, en dehors des risques à prévoir en raison de l'action pharmacodynamique de la bupivacaine à dose élevée (par ex. symptômes au niveau du SNC, cardiotoxicité).

Potential mutagène et oncogène

La bupivacaine n'a montré aucun potentiel mutagène dans les tests de mutagenèse bactériens *in vitro*, ni dans les tests du micro-noyau *in vivo*.

Aucune étude à long terme sur le potentiel oncogène de la bupivacaine n'a été réalisée, compte tenu de l'application thérapeutique limitée dans le temps.

Toxicité sur la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez la rate et la lapine n'ont mis en évidence aucun effet négatif inhérent à la substance sur le développement embry-fœtal de la descendance des mères traitées.

Remarques particulières

Incompatibilités

D'une manière générale, il est déconseillé d'ajouter des produits aux solutions à usage rachidien. En particulier, aucune solution alcaline ne doit être ajoutée, car la solubilité de la bupivacaine diminue quand le pH dépasse 6,5.

Stabilité

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date de péremption figurant sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

A conserver dans l'emballage original à la température ambiante (15–25 °C) et à l'abri de la lumière. Administrer la solution injectable immédiatement après l'ouverture.

Remarques concernant la manipulation

Les solutions non utilisées doivent être jetées après l'ouverture, car les solutions ne contiennent pas d'agent conservateur.

Numéro d'autorisation

55529 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Sintetica SA, 6850 Mendrisio.

Mise à jour de l'information

Mars 2006.

Burgerstein S

Antistress Aktiengesellschaft für Gesundheitsschutz

Capsules

Adjuvant lors d'hépatopathies

Composition

Principes actifs:

Chaque capsule contient: Thiamini nitras (vitamine B 1) 3,3 mg, Riboflavinum (vitamine B 2) 2,67 mg, Nicotinamidum 20,0 mg, Calcii pantothenas

20,0 mg, Pyridoxini hydrochloridum (vitamine B 6) 10,0 mg, Biotinum 0,05 mg, Acidum folicum 1,1 mg, Acidum paraaminobenzoicum 11,0 mg, Inositolum 53,0 mg, Cholini orotas monohydricus 53,0 mg, Cyanocobalaminum (vitamine B 12) 5,0 µg, Betacarotenum 4,0 mg, Acidum ascorbicum (vitamine C) 66,7 mg, d-alpha Tocopherolum 6,67 mg, Cholecalciferolum (vitamine D 3) 150,0 I.E., Acidum thiocticum 0,1 mg, Acidum dimethylamino-aceticum 15,0 mg, Acidum ribonucleicicum 10,0 mg, Zincum 10,0 mg, Cy-steinum 10,0 mg, Magnesium 20,0 mg.

Excipients: Ethylvanillinum.

Propriétés/Effets

Les Burgerstein S-capsules renforcent le complexe vitamérique B, les vitamines A, D, C, E ainsi que les substances suivantes, utilisées comme adjuvants dans le traitement des maladies du foie pour leurs propriétés lipotropes et régénératrices du parenchyme: diméthylglycine, cystéine, acide ribonucléique.

Pharmacocinétique

On ne dispose d'aucune donnée en ce qui concerne la pharmacocinétique de ce médicament.

Indications/Possibilités d'emploi

Comme adjuvant dans le traitement des lésions hépatiques.

Posologie/Mode d'emploi

Prendre 1 capsule au petit déjeuner.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Les Burgerstein S-capsules sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à l'un des composants, lors d'une hypervitaminose A et D préexistante, lors d'une insuffisance rénale ainsi que pendant un traitement par les rétinoïdes.

Précautions

Les Burgerstein S-capsules sont contre-indiquées pour les traitements de longue durée à des doses supérieures à la posologie recommandée; surtout pendant les grossesses.

Grossesse, lactation

Catégorie C. Aucune étude contrôlée sur l'animal ni sur la femme enceinte n'est disponible. Par conséquence, ce médicament ne doit être administré que lorsque son utilité potentielle l'emporte sur le risque pour le fœtus.

Effets indésirables

En respectant le dosage recommandé aucun de connu.

Interactions

Vu leur teneur en acide p-aminobenzoïque, les Burgerstein S-capsules ne doivent pas être prises en même temps que des sulfonamides.

Remarques particulières

Les Burgerstein S-capsules doivent être tenues au sec, dans l'emballage bien fermé et hors de portée des enfants.

Respecter la date de péremption.

Numéros OICM

41886.

Mise à jour de l'information

Février 1994.

RL88

Cedax®

Essex Chemie AG

Céphalosporine orale

Composition

Substance active: Cefitbutenum anhydricum.

Capsules à 400 mg; adjuvants, excipients pro capsula.

Flacons à 30 ml et 60 ml contenant respectivement 1080 et 2160 mg de Cefitbutenum anhydricum, ce qui correspond à une concentration de 36 mg/ml pour la suspension prête à l'emploi. 1 ml de suspension prête à l'emploi contient 200,8 mg de saccharose.

Adjuvants: aromatisants, conserv.: Natrii benzoas (E 211); Excipients ad pulverem corresp., Suspensio reconstituta 1 ml.

Propriétés/Effets

Cedax est une céphalosporine semi-synthétique de la 3^e génération, à usage oral. Son effet bactéricide est dû à l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne.

L'efficacité in vitro de Cedax s'étend à une large gamme de microorganismes Gram négatif et positif. Le cefitbutène est, de par sa structure chimique, extrêmement résistant à l'action des bêta-lactamases et parvient à inhiber la croissance de nombreux microorganismes producteurs de cette classe d'enzymes.

Cedax®

mes, contre lesquels la pénicilline et d'autres céphalosporines sont inactives.

Le ceftibutène est extrêmement résistant aux pénicillinases et aux céphalosporinases codées par les plasmides. En revanche, il est sensible à certaines céphalosporinases codées par les chromosomes, que l'on peut trouver dans des germes tels que *Citrobacter*, *Enterobacter* et *Bacteroides*. Il se lie de préférence au PLP-3 de *E. coli* et des concentrations comprises entre 25 et 50% de la concentration minimale inhibitrice (CMI) entraînent la formation de formes filamenteuses alors que des concentrations égales à deux fois la CMI provoquent la lyse du germe. Pour les formes de *E. coli* sensibles ou résistantes à l'ampicilline, la concentration minimale bactéricide (CMB) et la CMI sont pratiquement identiques.

L'activité *in vitro* de Cedax s'étend aux germes suivants:

| | CMI50* | CMI90** |
|---|--------|---------|
| Germes Gram positifs | | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 0,5 | 1,0 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensible à la pénicilline) | 3,0 | 8,0 |
| <i>Streptococcus</i> des groupes C et G | 0,5 | 1,0 |
| Germes Gram négatifs | | |
| <i>Haemophilus</i> | <0,06 | 0,06 |
| <i>Moraxella</i> (<i>Branhamella</i>) <i>catarrhalis</i> | 1,0 | 4,0 |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,125 | 0,25 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0,05 | 0,13 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 0,03 | 0,03 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 0,03 | 0,05 |
| <i>Providencia</i> | <0,03 | 0,03 |
| <i>Enterobacter</i> | 1,0 | >32 |
| <i>Salmonella</i> | 0,03 | 0,06 |
| <i>Shigella</i> | 0,06 | 0,25 |
| <i>Serratia</i> | 0,5 | 8 |
| Germes résistants | | |
| <i>Acinetobacter anitratus</i> | 32 | 32 |
| <i>Bacteroides</i> spp. | >64 | >64 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | >64 | >64 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | >64 | >64 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (résistant à la pénicilline) | >=16 | >=16 |
| <i>Listeria</i> spp. | >64 | >64 |
| <i>Enterococcus fragilis/faecium</i> | >64 | >64 |

* CMI 50 = concentration minimale inhibitrice pour 50% des souches testées

** CMI 90 = concentration minimale inhibitrice pour 90% des souches testées

La sensibilité à la pénicilline peut servir à la prévision de la sensibilité des pneumocoques isolés vis à vis du ceftibutène, étant donné que les pneumocoques résistants à la pénicilline le sont le plus souvent au ceftibutène.

Remarque

La sensibilité à Cedax peut être déterminée à l'aide du test de diffusion en gélose (méthode des disques) ou du test de dilution en gélose ou bouillon. Pour les épreuves de résistance, il convient d'utiliser des techniques standard telles que le recommande le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Le NCCLS a déterminé pour le Cedax les valeurs limites suivantes:

| tant | Sensible | Moyennement sensible | Résistant |
|--|----------|----------------------|-----------|
| Test de dilution, concentration minimale inhibitrice | | | |
| en mcg/ml | <=8 | 16 | >=32 |

Test de diffusion (disques) avec 30 µg de ceftibutène, diamètre de la zone

20

d'inhibition

en mm >=21 18-20 <=17

Pharmacocinétique

Les analyses d'urine effectuées après dosage multiple (400 mg/jour) ont mis en évidence un taux d'absorption de ≥90%; la majeure partie du produit est éliminée sous forme non métabolisée dans l'urine. La moyenne des pics de concentration plasmatiques mesurés 2-3 heures après des doses uniques de 200 mg et 400 mg sont respectivement de 10 µg/ml et 17 µg/ml.

L'administration de doses répétées n'entraîne pas de cumulation notable du principe actif. La biodisponibilité de ceftibutène est indépendante de l'âge dès le 6^{ème} mois (des patients âgés voir «Cas particuliers de la cinétique»).

La demi-vie d'élimination plasmatique varie entre deux et quatre heures (2,5 heures en moyenne) et n'est liée ni à la dose ni au schéma posologique. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 62% à 64%.

Le ceftibutène passe dans les tissus et les liquides biologiques. Les concentrations mesurées dans le liquide des vésicules cutanées sont élevées, voire supérieures aux taux plasmatiques.

Chez les enfants souffrant d'otite moyenne aiguë, les concentrations atteintes dans le liquide de l'oreille moyenne sont du même ordre que dans le plasma, voire supérieures. Les concentrations mesurées dans les poumons représentent environ 40% des taux plasmatiques. Exprimées par rapport aux taux plasmatiques, les concentrations de ceftibutène sont d'env. 46% dans les sécrétions nasales, d'env. 20% dans les sécrétions trachéales, d'env. 24% dans les sécrétions bronchiques, d'env. 6% dans le liquide de rinçage bronchoalvéolaire et d'env. 81% dans le matériel cellulaire du rinçage.

Cas particuliers de la cinétique

Chez les personnes âgées, les concentrations de ceftibutène atteignent l'état d'équilibre après la cinquième prise d'un schéma posologique prévoyant deux doses par jour. L'AUC (aire sous la courbe) moyenne est un peu plus élevée chez ces personnes que chez les adultes plus jeunes, la cumulation du principe actif observée à la suite de plusieurs prises étant très discrète.

L'existence d'une hépatite chronique active, d'une cirrhose du foie, d'une atteinte hépatique d'origine alcoolique ou d'une maladie du foie avec nécrose des cellules hépatiques est sans effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques.

Chez les insuffisants rénaux, l'augmentation de l'AUC et de la demi-vie plasmatique du ceftibutène est corrélée à la sévérité de l'atteinte. Lorsque l'insuffisance est totale (clearance de la créatinine < 5 ml/min), l'AUC et la demi-vie sont 7 à 8 fois plus élevées que chez le sujet bien portant. Une séance unique de dialyse permet d'éliminer env. 65% du ceftibutène présent dans le plasma.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Dans la mesure où celles-ci sont dues à des germes sensibles, Cedax peut être utilisé pour le traitement des infections suivantes:

Infections des voies respiratoires supérieures, y compris pharyngite, amygdalite, sinusite aiguë et scarlatine chez l'adulte et/ou chez l'enfant; otite moyenne chez l'enfant.

Infections des voies respiratoires inférieures, telles que la bronchite aiguë exacerbée chronique chez l'adulte.

Cedax n'est pas indiqué en cas d'infections à Pneumocoques résistants à la pénicilline (CMI 90 élevée).

Infections des voies urinaires chez l'adulte et l'enfant.

Posologie/Mode d'emploi

Doses usuelles

Fonction rénale normale.

Adultes

En cas d'infection des voies respiratoires et des infections des voies urinaires, la dose recommandée est de 1 capsule à 400 mg de Cedax 1 fois par jour.

Enfants

Chez l'enfant, on utilisera de préférence la suspension orale. La dose journalière recommandée est de 9 mg/kg/jour (voir tableau), le maximum ne devant pas dépasser 400 mg par jour.

Les enfants pesant plus de 45 kg ou âgés de plus de 12 ans peuvent prendre les mêmes doses que les adultes.

Poids du corps Age Dose journalière

Ceftibutène

| | | |
|--------|--------------|--------|
| 5 kg | 6 mois | 45 mg |
| 10 kg | 1-2 années | 90 mg |
| 20 kg | 6-7 années | 180 mg |
| 40 kg | 11-12 années | 360 mg |
| >45 kg | >12 années | 400 mg |

Nourrissons

On ne possède pas encore d'études suffisantes sur la sécurité et l'efficacité de Cedax chez le nourrisson de moins de 6 mois.

Personnes âgées

Les personnes âgées peuvent prendre les mêmes doses que les adultes ayant une fonction rénale normale.

Instructions spéciales pour le dosage

En cas d'insuffisance rénale

La pharmacocinétique de Cedax n'est pratiquement pas modifiée chez les patients à fonction rénale normale ou légèrement à modérément perturbées, une modification des doses ne s'impose que si la clearance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min. Le tableau suivant montre quelles doivent être les modifications dans ce dernier cas.

Tableau: Adaptation des doses de Cedax chez l'adulte présentant des troubles de la fonction rénale

Clearance de la créatinine

(ml/min) >50 30-49 5-29

Dose de Cedax par 24 heures 400 mg 200 mg 100 mg

Si l'on préfère adapter la fréquence des doses, Cedax peut être donné de la façon suivante: clearance de la créatinine de 30-49 ml/min, une dose de 400 mg toutes les 48 heures; clearance de la créatinine de 5-29 ml/min, une dose de 400 mg toutes les 96 heures.

Patients sous hémodialyse

Cedax est facilement dialysable. Il est recommandé de prescrire aux patients subissant deux ou trois séances de dialyse par semaine une dose unique de 400 mg de Cedax aussitôt après chaque séance.

Durée du traitement

La durée du traitement est généralement de cinq à dix jours. En cas d'infection à *Streptococcus pyogenes*, Cedax doit être pris aux doses recommandées pendant au moins dix jours.

Mode d'emploi

Prendre Cedax une à deux heures avant ou après les repas. Avaler les capsules sans les croquer, avec beaucoup de liquide (p.ex. un verre d'eau). La suspension préparée à partir de la poudre doit être prise non diluée à l'aide de la seringue doseuse se trouvant dans l'emballage. Il est conseillé aux personnes délicates de l'estomac de prendre Cedax après les repas.

Préparation de la suspension orale

Tapoter légèrement le flacon renfermant la poudre afin qu'elle se mélange plus facilement à l'eau. Si l'on utilise l'emballage de 30 ml, le gobelet doseur doit être rempli l'eau du robinet jusqu'à l'ouverture, ce qui correspond exactement à la marque des 25 ml. Si l'on utilise l'emballage de 60 ml, le gobelet doseur doit être rempli l'eau du robinet jusqu'à la marque des 50 ml. Verser l'eau du robinet dans le flacon contenant la poudre, fermer puis agiter le flacon jusqu'à ce que la poudre soit bien mélangée à l'eau. Ceci donne 30 ml, respectivement 60 ml de suspension prête à l'emploi. Agiter le flacon avant chaque emploi. Aspirer dans la seringue de dosage, qui est graduée en kilos de poids du corps, la quantité de suspension correspondant au poids du malade. Tirer le piston en arrière jusqu'à ce que le poids correspondant à celui de l'enfant apparaisse en kg au bord supérieur de la seringue, puis administrer la suspension à l'enfant. Chez les enfants pesant plus de 20 kg, ce processus doit être répété jusqu'à ce qu'on ait administré la totalité de la dose correspondant au poids de l'enfant.

Rincer la seringue à l'eau après chaque utilisation.

La suspension ainsi préparée se conserve pendant 15 jours au réfrigérateur (2-8 °C). Au bout des 15 jours, jeter ce qu'il reste de suspension.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Cedax est contre-indiqué chez les patients ayant une allergie connue aux céphalosporines.

Précautions

Les antibiotiques du groupe des céphalosporines doivent être utilisés avec une extrême prudence chez les patients que l'on sait ou suspecte être allergiques à la pénicilline. Environ 5% des patients ayant une allergie avérée à la pénicilline développent une réaction croisée aux antibiotiques de ce groupe. Des cas isolés de graves réactions d'hypersensibilité aiguë (anaphylaxie) ont été décrits chez des patients ayant reçu en même temps des pénicillines et des céphalosporines. Si une réaction allergique se produit sous Cedax, il convient d'interrompre immédiatement le traitement et de prendre les mesures appropriées. En cas de choc anaphylactique sévère, il est indiqué de mettre en oeuvre un traitement d'urgence adapté à l'état clinique du patient.

Lorsqu'on utilise un antibiotique tel que Cedax, les modifications de la flore bactérienne dues au médicament peuvent provoquer une diarrhée ou une colite pseudomembraneuse imputable à la toxine sécrétée par *Clostridium difficile*. Pendant ou après le traitement peut survenir une diarrhée de sévérité moyenne à grave, voire dangereuse pour les jours du patient, avec ou sans déshydratation. Cette possibilité doit être envisagée chez tout patient souffrant de diarrhée persistante alors qu'il est sous traitement avec un antibiotique tel que Cedax. Le médicament de choix est la vancomycine.

La prudence est de rigueur chez les patients ayant de graves antécédents de maladies du tube digestif (colite chronique).

Grossesse, allaitement**Catégorie B.**

Les études effectuées chez le rat et le lapin n'ont pas fait apparaître de troubles de la fertilité ou d'effet tératogène. En l'absence d'essais contrôlés chez la femme enceinte, il convient de comparer le risque potentiel que l'administration de Cedax peut présenter pour la mère et l'enfant et le bénéfice thérapeutique du traitement.

On ne retrouve pas de ceftibutène dans le lait maternel après administration d'une prise unique de 200 mg de Cedax.

Effets indésirables

Dans des études cliniques relatives à Cedax, la plupart des effets secondaires observés étaient occasionnels, moyennement fort prononcés et réversibles. Les effets secondaires les plus fréquemment décrits étaient les troubles gastrointestinaux avec nausées ($\leq 3\%$) et diarrhées (2%) (chez les enfants de 2 ans et moins, 8%, attention: déshydratation), ainsi que des maux de tête (2%).

Les autres effets secondaires observés occasionnellement étaient: troubles dyspeptiques, gastrites, vomissements, douleurs abdominales, vertiges, anorexie, constipation, sécheresse buccale, dyspnée, dysurie, aigreurs, fatigue, ballonnements, perte de selles, moniliase, obstruction nasale, paresthésie, prurit, exanthème, somnolence, troubles de la gustation, urticaire, vaginite.

Chez les enfants, on a de plus observé occasionnellement une agitation corporelle, un érythème fessier du nourrisson, une hématurie, une hyperkinésie, de l'insomnie, de l'irritabilité, des frissons. Dans de rares cas, on a également observé des convulsions qui n'ont cependant pas pu être clairement reliés au traitement.

De plus, après la mise sur le marché, on a observé des effets secondaires sous forme de troubles semblables à ceux de la maladie sérique, comme l'aphasie, l'ictère, le melaena, des psychoses, des nécrolyses épidermiques toxiques ainsi que l'apparition de clostridium difficile associé à des diarrhées de modérées à fortes (colite pseudo-membraneuse).

On a occasionnellement observé les modifications des valeurs de laboratoires suivantes: baisse du taux d'hémoglobines, éosinophilie et une élévation passagère de l'AST (SGOT) et de l'ALT (SGPT).

On a rapporté de rares cas de leucopénie, de thrombocytoses et d'augmentation de la LDH. Dans de rares cas, ces effets ont été attribués au traitement par Cedax.

Effets secondaires du groupe des céphalosporines: en plus des effets secondaires susmentionnés observés chez les patients traités par Cedax, on a observé les effets secondaires et les modifications des valeurs de laboratoires suivantes lors d'un traitement par des céphalosporines.

Effets secondaires: réactions allergiques, y compris anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe majeur, surinfection, troubles de la fonction rénale, néphropathie toxique, cholestase hépatique, anémie aplasique et hémolytique, et hémorragies.

Modifications des valeurs de laboratoires: élévation de la bilirubine, glycosurie, cétonurie, pancytopenie, neutropénie et agranulocytose.

Interactions

Aucune interaction significative n'a été observée à ce jour.

Surdosage

Les surdosages accidentels de Cedax n'ont jamais donné lieu à des manifestations toxiques. Un lavage d'estomac peut être indiqué; il n'existe pas d'antidote spécifique. L'hémodialyse permet d'éliminer du sang des quantités importantes de Cedax. L'efficacité de la dialyse péritonéale n'a pas été testée.

On n'a pas relevé d'effets secondaires de nature sérieuse chez les volontaires adultes bien portants ayant reçu des doses allant jusqu'à 2 g de Cedax; tous les paramètres cliniques et toutes les données de laboratoire se situaient dans les normes.

Remarques particulières**Incompatibilités**

Aucune de connue à ce jour.

Incidence sur les méthodes de diagnostic

Modifications des valeurs de laboratoires: résultat positif au test direct de Coombs, résultat pseudo-positif au test de dépistage du glucose dans les urines.

Indications pour les diabétiques

La suspension contient 200,8 mg de sucre (saccharose) et n'est donc pas indiquée pour les diabétiques.

Remarques

Le médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'emballage («Exp»). Cedax doit être conservé hors d'atteinte des enfants.

Conservation

Conserver à une température inférieure à 25 °C les capsules Cedax et la poudre Cedax pour la préparation d'une suspension. Une fois préparée, la suspension de Cedax peut être conservée pendant 14 jours au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C.

Numéros OICM

52059, 52060.

Mise à jour de l'information

Novembre 2001.

RL88

Cerumenol®

Interdelta SA

Solution pour ramollir le bouchon de cérumen

Composition

1 ml contient:

Principes actifs: paradichlorobenzène 20 mg; orthodichlorobenzène 145 mg; chlorobutanol hémihydraté 50 mg; essence de térébenthine médicinale 86 mg; acétate de méthoxy-3 butyle 95 mg.

Propriétés/Effets

Le Cerumenol ramollit et liquéfie le bouchon de cérumen, facilitant ainsi son extraction par lavage du conduit auditif.

Pharmacocinétique

Pas d'informations à ce sujet.

Indications/Possibilités d'emploi

Obstruction complète ou partielle du conduit auditif externe par un bouchon de cérumen.

Posologie/Mode d'emploi

Instiller 5 gouttes dans le conduit auditif, la tête étant inclinée à 45° ou le patient en décubitus latéral. Pour prévenir un éventuel écoulement de Cerumenol lors du redressement de la tête, introduire un tampon d'ouate enduit de vaseline dans le conduit auditif. Le bouchon de cérumen est ramolli au bout d'une vingtaine de minutes et peut être alors éliminé par lavage à l'eau (ne pas utiliser d'objets durs tels que coton-tiges!).

Limitations d'emploi**Contre-indications**

Otite externe ou moyenne, dermatite séborrhéique ou eczématiforme du conduit auditif externe, lésion de l'oreille (p.ex. du tympan).

Précautions

En cas d'otalgies intenses, utiliser le produit uniquement sous surveillance médicale.

Ne pratiquer qu'une seule intervention (instillation suivie du lavage)!

Le patient doit savoir qu'il doit consulter son médecin dans les plus brefs délais en cas d'échec thérapeutique ou d'apparition de vertiges pendant l'application.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C. Les études chez la femme ou chez l'animal ne sont pas disponibles. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être administré que si le bénéfice potentiel justifie le

risque potentiel pour le fœtus. Il en va de même pendant la période d'allaitement.

Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été signalé jusqu'à ce jour.

Interactions

Le Cerumenol ne doit pas être utilisé en combinaison avec d'autres gouttes ou sprays auriculaires.

Surdosage

Pas d'informations à ce sujet.

Remarques particulières**Conservation**

Il n'y a pas d'instructions particulières à suivre. Ne pas utiliser au-delà de la date «EXP».

Numéros OICM

42694.

Mise à jour de l'information

Septembre 1990.

RL88

Chlorure d'éthyle Sintetica

Sintetica SA

Anesthésique local**Composition**

Flacon spray de 100 g: Aether chloratus (chlorure d'éthyle).

Propriétés/Effets

Le chlorure d'éthyle est un liquide limpide et incolore. Point d'ébullition 12,5 °C. Utilisé essentiellement pour l'anesthésie par réfrigération: à l'endroit d'application, il se produit une forte baisse de température par évaporation. Il en résulte une perte de courte durée de la sensibilité locale.

Indications/Possibilités d'emploi

Anesthésie de surface, anesthésie par réfrigération, petite chirurgie, dermatologie et obstétrique. Par ex., en cas d'abcès, pour l'extirpation de furoncles, de verrues ou de corps étrangers, lors d'hémorroïdes externes douloureuses.

Posologie/Mode d'emploi

Lorsqu'on appuie sur la soupape du flacon spray, il s'échappe un fin jet de liquide qui refroidit l'endroit voulu pendant une intervention rapide.

Limitations d'emploi**Contre-indications**

A cause de la faible action narcotique et du risque de lésions de la fonction cardio-pulmonaire et des organes parenchymateux (coeur, foie, reins), le chlorure d'éthyle ne doit pas être utilisé pour l'anesthésie générale, ni pour l'anesthésie par inhalation.

Le produit est contre-indiqué en cas de blessures ouvertes.

Précautions

Le chlorure d'éthyle est limité à l'usage externe.

Grossesse, allaitement

Catégorie de grossesse C: des études chez la femme ou chez l'animal ne sont pas disponibles. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être utilisé que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Effets indésirables

En cas d'emploi prolongé des altérations tissulaires dues aux gelures peuvent se produire.

Interactions

Etant donné qu'il s'agit d'un usage externe et que le produit évapore immédiatement, des interactions avec d'autres médicaments ne sont pas connues.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

Remarques particulières**Conservation**

Le chlorure d'éthyle est inflammable, les vapeurs prennent très facilement feu. Ne pas détériorer l'emballage et le protéger de la chaleur.

Le médicament ne peut être utilisé au delà de la date imprimée sur l'emballage avec la mention «EXP».

Numéros OICM

43993.

Mise à jour de l'information

Janvier 1993.

RL88

Choriomon®

IBSA Institut Biochimique SA
Gonadotrophine chorionique humaine (hCG)

Choriomon®

Composition

1 ampoule de substance active contient:

Principe actif: gonadotrophine chorionique 1000, 2000 et 5000 U.I.

Excipient: mannitol 75 mg.

Ampoule de solvant: 2 ml d'eau pour solutions injectables.

Propriétés/Effets

La gonadotrophine chorionique humaine hCG, principe actif de Choriomon, est sécrétée par le placenta. Elle est extraite de l'urine de femmes enceintes. Son activité biologique correspond largement à l'hormone lutéinisante (hLH) produite par le lobe antérieur de l'hypophyse, mais sa demi-vie considérablement plus longue lui confère une activité prolongée. L'hCG est aussi dénommé ICSH. Chez la femme, Choriomon stimule la production d'oestradiol et de progestérone et il agit ainsi sur la phase finale de la maturation du follicule, favorise sa rupture et la sécrétion d'oestrogènes et améliore la fonction du corps jaune.

Chez l'homme, Choriomon stimule les cellules interstitielles de Leydig et, par conséquent, la sécrétion d'hormones androgènes.

Chez les enfants atteints de cryptorchidie, il provoque la maturation du testicule sous-développé, la croissance du cordon spermatique trop court et la descente de la glande génitale.

Choriomon est généralement administré en association avec hMG ou FSH, soit de façon séquentielle (après hMG ou FSH) dans les troubles de la fertilité de la femme, soit simultanément (avec hMG) dans les troubles de la fertilité de l'homme.

Il n'y a aucune preuve que l'hCG ait un effet sur le métabolisme des lipides, sur la répartition des tissus adipeux ou sur l'appétit. Par conséquent, Choriomon n'a aucune indication dans le contrôle du poids corporel.

Pharmacocinétique

Lors d'administration i.m. de gonadotrophine chorionique, des taux plasmatiques maximaux d'hCG sont atteints (en fonction de la dose) environ 2 à 6 heures après.

La gonadotrophine chorionique est éliminée en 2 phases. La demi-vie biologique de la première phase est de 8 à 12 heures, celle de la deuxième phase, plus lente, est de 23 à 37 heures. L'hCG est métabolisée à raison de 80 à 90% dans les reins. En raison de l'élimination lente de l'hCG, des administrations répétées à bref intervalle (p.ex quotidiennement) peuvent causer une accumulation.

Indications/Possibilités d'emploi

Choriomon est indiqué lorsque la fonction des glandes génitales doit être activée; son succès thérapeutique dépend de la capacité fonctionnelle des glandes génitales. Les cas d'hypersecretion de gonadotrophines, qui indiquent une insuffisance primaire irréversible des glandes sexuelles ou des anomalies organiques incompatibles avec la fertilité, sont réfractaires au Choriomon.

Chez la femme: déclenchement de l'ovulation après un traitement de stimulation de la maturation folliculaire à l'aide d'hMG (gonadotrophine humaine de la ménopause, ménotropine) ou de FSH (hormone folliculostimulante, urofollitrophine) dans les états de stérilité fonctionnelle suivants:

aménorrhée primaire;
aménorrhée secondaire persistante;
anovulation chronique.

De plus, Choriomon est indiqué dans la stérilité due à un raccourcissement de la phase lutéale du cycle, car il provoque un retard du saignement menstruel et une prolongation de la phase d'épanouissement du corps jaune et, par conséquent, de meilleures conditions pour la nidation. Chez les patientes atteintes d'une aménorrhée persistante ou d'une anovulation chronique, un traitement par l'hMG (FSH)/hCG n'est indiqué que lorsqu'un test à la progestérone est négatif ou lorsque des traitements répétés par des agents stimulateurs de l'ovulation plus faciles à manier (p.ex. clomiphène) sont restés sans succès.

Chez l'enfant et l'homme: cryptorchidie, hypogonadisme hypogonadotrope, retard de la puberté.

Un traitement de la cryptorchidie par Choriomon n'a de chance de succès qu'en l'absence de lésions congénitales ou primaires des testicules ou d'obstructions anatomiques.

Dans l'hypogonadisme hypogonadotrope, Choriomon est surtout indiqué dans l'eunuchoïdisme hypogonadotrope dû à une insuffisance d'encéphalohypophysaire, dans laquelle le tissu testiculaire reste au stade de développement prépubertaire.

L'association à un traitement avec de la gonadotrophine ménopausique (hMG) permet de stimuler aussi la fonction tubaire des testicules et d'obtenir éventuellement la fertilité.

Posologie/Mode d'emploi

Choriomon doit toujours être injecté par voie intramusculaire. La solution aqueuse des gonadotrophines ne se conserve que durant un temps limité: par conséquent, la solution de Choriomon dans le solvant sera préparée immédiatement avant l'injection. Toute solution non utilisée doit être écartée.

Chez la femme

Aménorrhée primaire, aménorrhée secondaire persistante, anovulation chronique: si les organes génitaux sont considérablement sous-développés, il est nécessaire de procéder à un traitement préliminaire pendant plusieurs mois avec une association estroprogestative, dans le but de stimuler la croissance et l'irrigation sanguine de l'utérus, des trompes et du vagin.

L'application des gonadotrophines se fait en deux phases:

1^{ère} phase: injection quotidienne i.m. de gonadotrophine ménopausique (hMG) ou d'urofollitrophine (FSH) pendant 7-12 jours, à la dose de 75 I.U., jusqu'au moment où l'augmentation des oestrogènes, l'ultrasonographie et les modifications du facteur cervical indiquent l'existence d'un follicule mûr (oestradiol plasmatique 1,1-2,9 pmole/ml = 300-800 pg/ml; diamètre du follicule dominant 18-22 mm; score cervical selon Inslep \geq 8 point sur 12).

2^{ème} phase: afin de déclencher l'ovulation, on injecte 24 à 48 heures après la dernière administration d'hMG (ou de FSH) une seule dose de 5000 à 10000 U.I. de Choriomon i.m., l'ovulation se produit en général 32 à 48 heures plus tard. On recommandera à la patiente d'avoir des rapports tous les jours à partir du jour précédent l'administration de Choriomon et jusqu'à ce que l'ovulation soit mise en évidence. Si une grossesse ne survient pas, on peut répéter le traitement, selon le même schéma.

Pour plus de détails, il est recommandé de se référer aux «Informations pour le médecin» d'une préparation d'hMG ou de FSH.

Stérilité due au raccourcissement de la phase lutéale du cycle: 5000 I.U. de Choriomon i.m. au 21^{ème} jour, 23^{ème} jour et 25^{ème} jour du cycle.

Chez l'enfant et l'homme

Cryptorchidie: le traitement devrait avoir lieu avant l'âge de deux ans, car après cet âge la position anormale du testicule provoque des lésions irréversibles, devenant plus graves avec le temps. Par contre, il est déconseillé de commencer une thérapie hormonale avant l'âge de 6 mois, car souvent la descente spontanée des testicules est encore possible.

Le traitement préconisé a une durée de 5 semaines (10 injections) selon le schéma suivant:

6-12 mois: 2 fois par semaine 250 U.I. i.m.;

1-6 ans: 2 fois par semaine 500 U.I. i.m.;

au dessus de 6 ans: 2 fois par semaine 1000 U.I. i.m.

Si le traitement se solde par un échec ou n'aboutit qu'à un succès partiel, il peut être répété après 2-3 mois (éventuellement après 6 mois). Si, après le deuxième traitement le succès n'est pas complet, on aura recours à une correction chirurgicale.

Retard de la puberté: lorsque la puberté n'a pas débuté jusqu'à l'âge de 15 ans, on peut stimuler le processus de maturation des glandes sexuelles par un traitement avec Choriomon, qui favorise le début de la puberté et la formation des caractères somatiques de la maturité.

Posologie: 2 fois par semaine 1000 U.I. i.m. pendant 8-12 semaines.

Traitement à répéter, si nécessaire, après 3 mois.

Hypogonadisme hypogonadotrope: en général, le traitement débute avec une posologie de 500 à 1000 U.I. de Choriomon i.m. tous les 2 jours pendant 4 à 6 semaines, afin de porter les cellules de Leydig à pleine maturité. Par la suite, 500 U.I. de Choriomon sont administrées en association avec 75 I.U. d'hMG i.m., 2 à 3 fois par semaine pendant 3 mois ou plus.

Pour contrôler la réponse au traitement, on fera au moins une fois par mois un spermogramme. Lorsque la spermatogenèse est induite, il est possible dans certains cas de continuer le traitement avec Choriomon seul à raison de 5000 U.I. par semaine.

Si la stérilité est acceptée en cas d'hypogonadisme secondaire, il est préférable, pour établir et entretenir l'habitus viril, de recourir à la thérapeutique substitutive, en administrant un androgène.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Chez la femme

Grossesse;

stérilité sans atteinte de la maturation folliculaire normale (par exemple: d'origine tubaire ou cervicale), sauf si la patiente participe à un programme de procréation médicalement assistée;

kystes ovariens sans rapport avec le syndrome des ovaires polykystiques;

hémorragies gynécologiques d'étiologie inconnue;

hyperprolactinémie;

tumeur de l'ovaire, de l'endomètre ou du sein.

Chez l'homme

Infertilité sans rapport avec l'hypogonadisme hypogonadotrope;

tumeurs androgénodépendantes, telles que carcinome de la prostate ou de la glande mammaire.

Chez les deux sexes

Hypersensibilité prouvée à l'hCG ou à d'autres gonadotrophines (hMG, FSH), hyperprolactinémie, tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, endocrinopathies d'origine thyroïdienne ou surrénale non traitées.

Précautions

Un traitement par des hormones gonadotropes ne devrait être entrepris que par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement des troubles de la fertilité et après exclusion de toute autre possibilité d'infertilité (mécanique, immunologique ou andrologique).

Chez la femme

Choriomon ne doit être administré qu'à l'âge de la maturité sexuelle, car, avant la puberté, il pourrait provoquer une stimulation indésirable des ovaires.

Après la ménopause, par contre, l'ovaire n'est plus sensible aux gonadotrophines.

Avant le début du traitement par l'hMG (FSH)/hCG, la patiente doit être soumise à un examen gynécologique et endocrinologique approfondi, le potentiel de fertilité du partenaire doit être évalué et la patiente et son partenaire devraient être informés qu'un tel traitement comporte le risque d'une hyperstimulation ovarienne ainsi qu'un risque accru d'une grossesse multiple ou d'un avortement spontané. Le traitement exige la disponibilité d'une infrastructure clinique adéquate. Chez 5 à 6% des patientes traitées par des hormones gonadotropes, une hyperstimulation ovarienne se produit, le plus souvent 7 à 10 jours après l'administration de l'hCG. Le risque d'une hyperstimulation est particulièrement élevé chez des patientes ayant des ovaires polykystiques (anovulation hyperandrogénique chronique). La marge thérapeutique entre une posologie suffisante et une hyperstimulation est étroite.

Afin de réduire le risque d'hyperstimulation au minimum, la patiente doit être soumise à un examen endocrinologique et clinique au moins tous les deux jours pendant toute la durée du traitement et pendant les 2 semaines suivant l'arrêt de celui-ci. Si les dosages d'hormones démontrent une réaction oestrogénique exagérée (oestradiol plasmatique + 100% en 2 à 3 jours et/ou taux >4 pmole/ml = >1100 pg/ml) ou si des signes cliniques ou ultrasonographiques d'une hyperstimulation ovarienne devaient se manifester (diamètre d'un ou de plusieurs follicules <22 mm), le traitement par l'hMG (ou la FSH) doit être suspendu immédiatement. L'injection d'hCG est strictement contre-indiquée dans ces cas.

L'hyperstimulation ovarienne est caractérisée par une forte augmentation de la perméabilité vasculaire qui provoque une accumulation rapide de liquide dans la cavité péritonéale, le thorax et le péricarde. Le plus souvent, elle se manifeste après l'administration de l'hCG. On distingue 3 degrés de gravité: légère, moyenne et grave.

Lors d'une hyperstimulation légère (degré I) avec agrandissement léger des ovaires (grandeur 5 à 7 cm), sécrétion excessive de stéroïdes et inconfort abdominal, une thérapie n'est pas nécessaire, mais la patiente devrait être informée et mise sous contrôle attentif. Lors d'une hyperstimulation moyenne (degré II), avec kystes ovariens (grandeur des ovaires 8 à 10 cm), symptomatologie abdominale, nausées et vomissements, une surveillance clinique et un traitement symptomatique sont indiqués; également en cas d'hémoconcentration prononcée, une substitution intraveineuse de plasma, est indiquée.

Une hyperstimulation grave (degré III, fréquence <2%), caractérisée par de grands kystes ovariens (grandeur des ovaires >12 cm), ascite, hydrothorax, forte distension abdominale, douleurs abdominales, dyspnée, rétention de sel, hémoconcentration, augmentation de la viscosité sanguine et de l'agrégation plaquettaire, peut mettre en danger la vie de la patiente et demande un traitement en milieu hospitalier afin de stabiliser les fonctions vitales et de rétablir le volume plasmatique, la perfusion rénale et l'équilibre des électrolytes.

Chez les patientes dont l'aménorrhée est due à un syndrome de Stein-Leventhal, des kystes ovariens peuvent se former. Ils provoquent des douleurs pelviennes d'intensité variable et nécessitent l'arrêt du traitement.

Des grossesses multiples se produisent chez environ 20% des patientes traitées par des gonadotrophines. Dans la grande majorité de ces cas, les conceptions

multiples sont géminaires. Le risque de grossesses multiples lors d'un protocole de procréation médicalement assistée est lié au nombre d'oocytes ou d'embryons replacés.

Le taux des avortements spontanés est plus élevé que dans la population normale mais il est comparable à celui que l'on observe chez les femmes avec d'autres problèmes de fertilité. Il y a aussi un risque plus élevé de grossesses extra-utérines, surtout chez les patientes avec des antécédents de pathologie tubaire.

Chez l'homme

Chez les patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter, qui est accompagné d'une excrétion urinaire augmentée de gonadotrophines, le traitement par Choriomon est sans succès. Lors d'un traitement de l'hypogonadisme et de l'eunochoïdisme hypogonadotrope, surtout chez de jeunes patients, on procédera à un contrôle clinique et endocrinologique, afin d'éviter un développement exagéré des gonades. Lorsque des signes d'une puberté précoce se manifestent, le traitement devra être suspendu. Afin d'éviter une éventuelle désensibilisation des cellules de Leydig à la suite d'un traitement par l'hCG, on contrôlera les taux de testostérone pendant toute la durée du traitement et l'on ajustera la posologie en fonction de ces taux.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C: des études contrôlées chez l'animal ou chez la femme enceinte ne sont pas disponibles. L'administration de hCG dans la phase très précoce de la grossesse en cas d'insuffisance lutéale ainsi qu'après ponction de follicules et transfert d'embryons soutient le développement de l'endomètre dans la phase de péri-implantation. Il n'y a aucune indication pour l'hCG allant au-delà de cet emploi.

Il n'est pas connu si le hCG passe dans le lait maternel et quels effets il pourrait exercer sur le nourrisson allaité. Ce médicament n'a aucune indication chez la femme qui allaite.

Effets indésirables

Dans de rares cas, des céphalées, de l'irritabilité, de la fatigue, de l'agitation, des états dépressifs ainsi que des douleurs à l'endroit de l'injection ont été observés. Des réactions allergiques de la gonadotrophine chorionique sont connues. Occasionnellement, des traitements cycliques répétés par le hCG peuvent engendrer la formation d'anticorps et être à l'origine d'un échec thérapeutique.

Chez l'homme, l'effet androgénique de doses élevées de Choriomon peut provoquer des œdèmes. Dans de tels cas, mais en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque latente ou manifeste, d'insuffisance rénale, d'hypertension, de migraine (aussi dans l'anamnèse), d'asthme ou d'épilepsie, Choriomon devrait être administré avec précaution et uniquement en doses fortement réduites.

Toutes les complications plus graves d'un traitement par les gonadotrophines sont, en principe, dues à une hyperstimulation ovarienne chez la femme et androgénique chez l'homme.

Dans de rares cas, des thrombo-embolies artérielles et des occlusions vasculaires périphériques et cérébrales (p.ex. embolie ou infarctus pulmonaire, ictus cérébral) ont été associées au traitement par l'hMG(FSH)/hCG, aussi en dehors d'une hyperstimulation ovarienne.

Interactions

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue à ce jour.

Surdosage

La toxicité aiguë de Choriomon est très faible et il n'y a à ce jour aucune information concernant un surdosage aigu de Choriomon.

Cependant, l'administration de doses excessives pendant plusieurs jours peut provoquer l'apparition, chez la femme, d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (voir «Précautions»), chez l'homme, d'une gynécomastie, persistante dans certains cas.

Remarques particulières

Tenir les médicaments hors de portée des enfants.

Numéros OICM

33524.

Mise à jour de l'information

Décembre 1997.

RL88

Composition

Principe actif: loratadine.

Adjuvants

Claritine comprimés à 10 mg: excipients pro compresso.

Claritine sirop à 5 mg/5 ml: Saccharum 3 g, aromatisant: vanillinum, conserv.: E 211 (natrii benzoas), excipients ad solutionem pro 5 ml.

Propriétés/Effets

Loratadine est un antiallergique à longue durée d'action, actif par voie orale et non sédatif. C'est un antagoniste spécifique des récepteurs H₁ sans effet secondaire central anticholinergique, car il ne passe guère la barrière hémato-encéphalique. L'effet antihistaminique débute après 1 à 2 heures et dure plusieurs heures. Une seule dose journalière suffit pour maîtriser les symptômes allergiques.

Pharmacocinétique

Résorption

La loratadine est résorbée rapidement et totalement après administration orale. Elle est soumise à un effet de premier passage important et pratiquement intégralement métabolisée. Son métabolite principal est la descarbo-éthoxyloratadine (DCL), qui a également une activité anti-H₁.

Du fait de l'important métabolisme de premier passage, les paramètres pharmacocinétiques de la substance mère, la loratadine, subissent d'importantes variations interindividuelles. La bioéquivalence des différentes formes galéniques (comprimé, sirop) n'a donc pu être prouvée que par rapport au métabolite actif, mais pas par rapport à la substance mère.

Pour la substance mère, la loratadine, les paramètres pharmacocinétiques suivants ont pu être mesurés après une prise unique de 10 mg.

| Loratadine | Comprimé | Sirop | |
|--------------------------|----------|---------|-----|
| fants | | adultes | en- |
| C _{max} (ng/ml) | 2,1 | 3,6 | 4,4 |
| T _{max} (h) | 1,0 | 0,9 | 1,0 |
| AUC (ng x h/ml) | 4,64 | 10,1 | 9,0 |

Pour le principal métabolite actif, la descarbo-éthoxyloratadine (DCL), les paramètres pharmacocinétiques suivants ont pu être mesurés après une prise unique de 10 mg de loratadine.

| Métabolite DCL | Comprimé | Sirop | |
|--------------------------|----------|---------|------|
| fants | | adultes | en- |
| C _{max} (ng/ml) | 3,7 | 3,7 | 3,8 |
| T _{max} (h) | 1,97 | 0,94 | 1,69 |
| AUC (ng x h/ml) | 48,4 | 38,8 | 51,7 |

Après prises répétées de 10 mg de loratadine 1x par jour pendant 10 jours, sous forme de comprimé, les concentrations plasmatiques de la loratadine et de son métabolite actif ont atteint l'état d'équilibre au 5^{ème} jour. Après un T_{max} de 1,3 heures, les C_{max} de loratadine ont été mesurées à 3,8 ng/ml. Après un T_{max} de 2,4 heures, les C_{max} de son métabolite actif ont été mesurées à 4,6 ng/ml. Les valeurs de l'AUC pour la loratadine ont été de 10,9, et pour son métabolite actif de 73,4 ng x h/ml.

L'effet de la prise de nourriture sur le profil pharmacocinétique de la loratadine et de son métabolite actif est jugé comme cliniquement non significatif. La prise simultanée de nourriture peut retarder d'environ 1 heure le pic de concentration plasmatique.

Distribution

La loratadine est liée à 97-99% aux protéines plasmatiques, et son métabolite actif DCL à 73-76%.

La loratadine et son métabolite actif diffusent dans le lait maternel. Leurs concentrations sont identiques dans le lait maternel et le plasma.

Métabolisme

La loratadine est pratiquement intégralement métabolisée, les isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450 ayant été identifiés comme impliqués dans son métabolisme (v. également sous «Interactions»).

Élimination

La demi-vie plasmatique moyenne de la loratadine a été de 8,4 heures en moyenne (3-20 h) chez des sujets sains, et de 28 heures (8,8-92 h) pour son principal métabolite DCL. Environ 40% de la dose est éliminée dans les 10 jours dans les urines et 42% dans les fèces, et ceci essentiellement sous forme de métabolites conjugués. Environ 27% de la dose est éli-

minée dans les urines au cours des 24 premières heures.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Gériatrie: chez des personnes saines de 66 à 78 ans, l'AUC et la C_{max} de la loratadine et de son métabolite actif DCL ont été environ 50% plus élevées que chez des personnes saines plus jeunes.

Insuffisance rénale: chez les patients en insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine £30 ml/min), l'AUC et la C_{max} de la loratadine sont augmentées d'environ 73%, et les mêmes valeurs de son métabolite actif DCL d'environ 120%, par rapport aux valeurs correspondantes de patients ayant une fonction rénale normale. Les demi-vies d'élimination ne sont pas contre pas significativement différentes, soit 7,6 heures pour la loratadine et 23,9 heures pour son métabolite actif.

Hémodialyse: l'hémodialyse n'a aucune répercussion sur la pharmacocinétique de la loratadine ou de son métabolite actif chez les patients en insuffisance rénale chronique.

Insuffisance hépatique: chez les patients souffrant d'une hépatopathie alcoolique chronique, l'AUC et la C_{max} ont doublé pour la loratadine, alors que le profil pharmacocinétique de son métabolite actif n'a pas été significativement modifié par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Les demi-vies d'élimination ont été de 24 heures pour la loratadine, et 37 heures pour son métabolite actif, et ont augmenté proportionnellement à la gravité de l'hépatopathie (adaptation de la dose, v. sous «Posologie»).

Indications/Possibilités d'emploi

Enfants de 3-12 ans (sirop)

Atténuation des symptômes de la rhinite saisonnière, tels que rhinorrhée, éternuements, brûlures et démangeaisons nasales et oculaires.

Atténuation des symptômes de l'urticaire.

La sécurité d'un traitement de plus de 14 jours n'est pas prouvée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Les expériences sont limitées chez l'enfant de 2-3 ans, raison pour laquelle un tel traitement sera entrepris avec toute la prudence requise.

Adolescents dès 12 ans et adultes (comprimés, sirop) Traitement prophylactique et symptomatique du rhume des foins, de la rhinite allergique chronique, de la conjonctivite allergique et de l'urticaire chronique.

Posologie/Mode d'emploi

Claritine sirop

Enfants de 3-12 ans: Avec un poids corporel jusqu'à 30 kg, 1 mesurette de sirop Claritine 1 fois par jour (1 mesurette équivaut à 5 ml de sirop, soit 5 mg de loratadine).

Avec un poids corporel supérieur à 30 kg, 2 mesurettes de sirop Claritine 1 fois par jour (2 mesurettes équivalent à 10 ml de sirop, soit 10 mg de loratadine). Le sirop prêt à l'emploi se prend sans être dilué avec la mesurette jointe à l'emballage.

Claritine comprimés/sirop

Adolescents dès 12 ans et adultes: 1 comprimé Claritine ou 2 mesurettes de sirop Claritine 1 fois par jour (équivalent à 10 mg de loratadine).

Prendre les comprimés sans les croquer avec un peu d'eau.

Pour un effet rapide, Claritine doit se prendre à jeun. Si Claritine est prise avec un repas, sa résorption dans le sang sera ralentie, ce qui n'influence en rien son efficacité.

Instructions spéciales pour le dosage

Une dose plus faible est recommandée chez des patients souffrant d'une hépatopathie, soit 10 mg de loratadine (1 comprimé Claritine ou 2 mesurettes de sirop Claritine) tous les deux jours.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Claritine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à l'égard de son principe actif ou de l'un des composants de ce médicament.

Les expériences cliniques avec les comprimés Claritine font défaut chez l'enfant de moins de 12 ans.

Les expériences cliniques avec le sirop Claritine font défaut chez l'enfant de moins de 2 ans.

Précautions

Les expériences sont limitées chez l'enfant de 2-3 ans, raison pour laquelle un tel traitement sera entrepris avec toute la prudence requise.

La sécurité d'un traitement de plus de 14 jours n'est pas prouvée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Utiliser Claritine avec prudence lorsque cette dernière est prescrite avec d'autres médicaments métabolisés par le foie, surtout si les isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450 hépatique participent à leur métabolisation (v. également sous «Interactions»).

Claritine®

Essex Chemie AG

Comprimés/Sirop

Anti-allergique

Clavamox® Trio

Grossesse, allaitement

Catégorie de grossesse B. Des essais approfondis chez l'animal et in vitro avec la loratadine n'ont montré aucun effet mutagène, tératogène ou embryotoxique, mais on ne dispose pas d'études contrôlées suffisantes chez la femme enceinte. Dans ces conditions, Claritine ne devrait être administrée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. Il ne faut pas prendre Claritine pendant la période d'allaitement car la loratadine est éliminée dans le lait maternel.

Effets indésirables

Les effets indésirables apparaissant à une incidence supérieure à 2%, tels que céphalées (Claritine 8%, placebo 11%), somnolence (Claritine 4%, placebo 3%), fatigue (Claritine 3%, placebo 3%) et sécheresse buccale (Claritine 2%, placebo 1%), ne se sont pas manifestés plus souvent que sous placebo dans les études cliniques comparatives.

L'incidence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est de 2% ou moins:

Système nerveux autonome

Modification de la production salivaire et lacrymale, accès de transpiration, hypoesthésie, impuissance, soif, flush (érythème passager).

Système cardio-vasculaire

Hypotension, hypertension, palpitations, syncope, tachycardie.

Système nerveux central et périphérique

Hyperkinésie, blépharospasme, paresthésie, sensation de vertige, migraine, tremblement, dysphonie.

Système gastro-intestinal

Douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulence, gastrite, constipation, diarrhée, dysgueusie, augmentation de l'appétit, anorexie, dyspepsie, stomatite.

Système musculaire squelettique

Arthralgie, myalgie.

Troubles psychiques

Etats d'anxiété, dépressions, agitation, somnolence, amnésie, troubles de la concentration, confusion, perte de la libido, nervosité.

Système respiratoire

Nez sec et bouché, épistaxis, pharyngite, dyspnée, toux, rhinite, hémoptysie, sinusite, éternuement, bronchospasme, bronchite, laryngite.

Peau et région de la tête

Dermatite, cheveux secs, peau sèche, urticaire, éruption cutanée, prurit, photosensibilité, purpura.

Système uro-génital

Coloration des urines, troubles mictionnels, ménorragie, dysménorrhée, vaginite.

Autres effets indésirables

Conjonctivite, vision floue, otalgies, douleurs ophtalmiques et dentaires, bourdonnement d'oreilles, asthénie, prise de poids, douleurs dorsales, crampes dans les jambes, malaise, douleurs thoraciques et dans la poitrine, frissons, fièvre, aggravation de l'allergie, infection des voies respiratoires supérieures, oedème angioneurotique.

En outre, les effets indésirables suivants ont été observés très rarement:

oedèmes périphériques, troubles de la fonction hépatique, y compris ictère (jaunisse, hépatite, nécrose hépatique), alopecie, gynécomastie, érythème polymorphe, crises convulsives, anaphylaxie.

La prise de doses plus élevées peut entraîner un effet sédatif.

Les études spécialement axées sur la sécurité et la tolérance de Claritine quant à ses effets indésirables sur le système nerveux central ont montré qu'à la posologie recommandée, Claritine n'est pas sédatif.

Interactions

L'effet sédatif de l'alcool et la réduction des capacités qu'il entraîne ne sont pas potentialisés par Claritine. Aucune interaction n'a été décelée avec le diazépam.

Claritine doit s'utiliser avec prudence en même temps que d'autres médicaments métabolisés par le foie.

Claritine passe par un métabolisme de premier passage pratiquement total, dans lequel interviennent les isoenzymes 3A4 (CYP3A4) et 2D6 (CYP2D6) du cytochrome P450. Des interactions pharmacocinétiques avec des médicaments également métabolisés par ces enzymes sont donc probables.

Des études d'interactions avec deux inhibiteurs du CYP3A4 (kétocoazole, érythromycine) et un inhibiteur du CYP2D6 (cimétidine) sont actuellement terminées.

Ces études d'interactions entre Claritine et kétocoazole, érythromycine et cimétidine, après 10 jours d'administration simultanée, ont montré dans les trois cas des concentrations plasmatiques plus éle-

vées de loratadine, sans aucune modification notable des paramètres de laboratoire clinique, des fonctions vitales ou de l'E.C.G.

Surdosage

Somnolence, tachycardie et céphalées ont été rapportées après surdosage de loratadine (40-180 mg, soit 4-18 comprimés Claritine). En présence d'un surdosage très important de Claritine, pratiquer un lavage gastrique et induire un vomissement par un émétique, pour autant que le patient soit parfaitement conscient.

L'hémodialyse n'a pas d'influence importante sur les concentrations sériques de loratadine présente sous forme non métabolisée.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

Si on effectue un test sur l'allergie, il faut interrompre le traitement de Claritine 48 heures avant l'exécution du test, car l'administration d'antihistaminique peut bloquer des réactions positives ou les diminuer.

Remarques pour les diabétiques

1 mesurette de sirop Claritine (5 ml) contient 3 g de saccharose, soit 0,25 E.P.

Conservation

Ce médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée par «Exp.» sur l'emballage.

Conserver Claritine comprimés et Claritine sirop à température ambiante (15-25 °C).

Ne plus utiliser le contenu d'un flacon de sirop Claritine plus de 6 mois après son ouverture.

Numéros OICM

48243, 52429.

Mise à jour de l'information

Décembre 1996.

RL88

Clavamox® Trio

Grünenthal Pharma AG

Suspensions

Antibiotique(aminopénicilline associée à l'acide clavulanique)Pour le traitement d'infections chez des adultes et enfants au-dessus de 40 kg voir l'information pour Clavamox comprimés enrobés

Composition

Principes actifs

Clavamox contient du trihydrate d'amoxicilline et de l'acide clavulanique sous forme de sel de potassium.

Formes galéniques (après préparation, s'il y a lieu), teneur unitaire en principes actifs et adjuvants à déclaration obligatoire

| forme | Amoxicillinum anhydricum sous forme trihydricum de sel de | Acidum clavulanicum sous forme de sel de potassium |
|-------|---|--|
|-------|---|--|

5 ml de 125 mg 31,25 mg

suspension

Trio 156,25 mg

(125/31,25)

5 ml de 250 mg 62,50 mg

Suspension

Trio Forte

312,5 mg

(250/62,5)

Rapport Adjuvants

amoxicilline:

acide

clavulanique

5 ml de 4:1

suspension

Trio 156,25 mg

(125/31,25)

5 ml de 4:1

Suspension

pients

Trio Forte

312,5 mg

(250/62,5)

de poudre cor-

respondant à

5 ml de suspen-

sion recon-

stitué

Propriétés/Effets

*Clavamox est un antibiotique bactéricide. L'amoxicilline exerce une action bactéricide sur les germes gram-positifs et gram-négatifs. Les effets bactéricides de l'amoxicilline reposent sur une inhibition de la synthèse bactérienne des parois cellulaires du fait d'un blocage des transpeptidases. L'amoxicilline est stable en milieu acide, mais sensible aux pénicillina-ses. L'acide clavulanique exerce une action antibactérienne minime vis-à-vis de certains germes. L'action principale de l'acide clavulanique réside dans son activité d'inhibition enzymatique de nombreux types de β-lactamases. Parmi les β-lactamases inhibées par l'acide clavulanique, on retrouve les β-lactamases des staphylocoques et de nombreuses β-lactamases de type chromosomique et plasmidique de germes gram-négatifs, tels que *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et de germes anaérobies, tels que *Bacteroides fragilis*. Cette inhibition protège l'amoxicilline de la destruction par les β-lactamases et permet de ce fait à l'amoxicilline de déployer pleinement son activité antibiotique.*

Grâce à l'association de l'amoxicilline avec l'acide clavulanique de nombreux germes qui seraient résistants à l'amoxicilline du fait de la formation de β-lactamases deviennent sensibles. Cette action synergique peut être observée des concentrations d'acide clavulanique retrouvées dans l'organisme après administration parentérale ou orale.

Spectre d'action

**CMI de l'amoxicilline, rapport 2:1. **A l'exception des Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline. (β)= y compris les souches formatrices de β-lactamase.*

#= 50% des souches sensibles.

σ= 90% des souches sensibles.

Germes résistants

Pseudomonas aeruginosa

Morganella morganii

Proteus rettgeri

Pharmacocinétique

Absorption

Distribution

Métabolisme

Élimination

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

Indications/Possibilités d'emploi

Clavamox est indiqué dans les infections bactériennes dues à des germes gram-positifs et gram-négatifs, sensibles à Clavamox (y compris les germes spéciaux qui résistent à l'amoxicilline du fait de la formation de β-lactamases).

Infections ORL:

Amygdalite, pharyngite, laryngite, otite moyenne, sinusite, causées principalement par

Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis

et

Streptococcus pyogenes.

Infections des voies respiratoires inférieures: Bronchite aiguë avec surinfection bactérienne et aggravation aiguë d'une bronchite chronique, pneumonie bactérienne, causées principalement par *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.*

Infections des voies urinaires: Pyélonéphrite aiguë et chronique, cystite, urétrite, causées entre autres par *Escherichia coli.*

Infections gastro-intestinales: Fièvre typhoïde, paratyphoïde, shigellose (dysenterie bacillaire).

Affections vénériennes: Gonorrhée (urétrite spécifique).

Infections cutanées et des parties molles: causées principalement par *Staphylococcus aureus et Streptococcus pyogenes.*

Infections gynécologiques: Salpingite, annexite, endométrite, vaginite bactérienne.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie habituelle

Le Clavamox sera pris de préférence au début du repas car cela permet d'obtenir une résorption et une tolérance gastro-intestinale optimales.

La posologie est fonction de l'âge, du poids corporel et de la fonction rénale du patient, ainsi que du degré de sévérité de l'infection.

Enfants jusqu'à 40 kg

Directives générales

| Age | Posologie par jour |
|----------------|---|
| Moins de 2 ans | 25-50 mg/kg/jour (20 mg AMX/5 mg CLV à 40 mg/10 mg) |
| Plus de 2 ans | Infections de sévérité faible à moyenne 25-37,5 mg/kg/jour (20 mg AMX/5 mg CLV à 30 mg/7,5 mg) Infections sévères 50-75 mg/kg/jour (40 mg AMX/10 mg CLV à 60 mg/15 mg) |

Recommandations posologiques

Il faut respecter les recommandations concernant les dosages par kilo de poids corporel et par jour (voir plus haut)!

Infections de sévérité faible à moyenne

| Poids | Age (env.) | Forme galénique | Posologie |
|----------|------------|--|--|
| 5-9 kg | 3-12 mois | Trio 156,25 mg (125/31,25), suspension | 2,5 ml 3 fois/- |
| 10-19 kg | 1-5 ans | Trio 156,25 mg (125/31,25), suspension | 5 ml 3 fois/- |
| 20-39 kg | 5-12 ans | Trio Forte 312,5 mg (250/62,5), suspension | 5 ml 3 fois/- |
| >40 kg | >12 ans | Comprimés enrobés | voir l'in- formation destinée au corps médical pour Clavamox comprimés enrobés |

Infections sévères

| Poids | Age (env.) | Forme galénique | Posologie |
|----------|------------|--|--|
| 5-9 kg | 3-12 mois | Trio 156,25 mg (125/31,25), suspension | 2,5 ml 3 fois/- |
| 10-12 kg | 1-2 ans | Trio 156,25 mg (125/31,25), suspension | 5 ml 3 fois/- |
| 13-24 kg | 2-7 ans | Trio Forte 312,5 mg (250/62,5), suspension | 5 ml 3 fois/- |
| 25-39 kg | 7-12 ans | Trio Forte 312,5 mg (250/62,5), suspension | 10 ml 3 fois/- |
| >40 kg | >12 ans | Comprimés enrobés | voir l'in- formation destinée au corps médical pour Clavamox comprimés enrobés |

Recommandations posologiques particulières

Insuffisance rénale

L'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique est retardée en cas d'insuffisance rénale.

Clavamox Trio suspensions ne seront pas utilisées chez les malades dont la clearance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Lorsque la clearance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

Informations

Préparation des suspensions

Normalement le pharmacien prépare les suspensions.

Clavamox Trio 156,25 mg (125/31,25) suspension

Bien agiter le flacon avec la poudre. Ajouter d'eau du robinet (92 ml) jusqu'au trait sur l'étiquette. Bien agiter le flacon et en cas de besoin ajouter à nouveau de l'eau jusqu'au trait. On obtient 100 ml de suspension prête à l'emploi. Agiter le flacon avant l'emploi. 1 cuiller à doser de 2,5 ml = 78,1 mg de principes actifs (62,5 mg d'amoxicilline, 15,6 mg d'acide clavulanique). 1 cuiller à doser de 5 ml = 156,25 mg de principes actifs (125 mg d'amoxicilline, 31,25 mg d'acide clavulanique).

Clavamox Trio Forte 312,5 mg (250/62,5) suspension

Bien agiter le flacon avec la poudre. Ajouter d'eau du robinet (90 ml) jusqu'au trait sur l'étiquette. Bien agiter le flacon et en cas de besoin ajouter à nouveau de l'eau jusqu'au trait. On obtient 100 ml de suspension prête à l'emploi. Agiter le flacon avant l'emploi. 1 cuiller à doser de 2,5 ml = 156,25 mg de principes actifs (125 mg d'amoxicilline, 31,25 mg d'acide clavulanique). 1 cuiller à doser de 5 ml = 312,5 mg de principes actifs (250 mg d'amoxicilline, 62,5 mg d'acide clavulanique).

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre Clavamox au début du repas avec au moins un demi verre d'eau.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Le Clavamox est contre-indiqué chez les malades présentant une hypersensibilité connue aux pénicillines et aux céphalosporines ainsi qu'à un des constituants de Clavamox; il est également contre-indiqué chez les malades qui ont présenté un ictère ou des anomalies de la fonction hépatique à l'occasion d'un traitement antérieur par le Clavamox.

Mononucléose infectieuse, leucémie lymphoïde: Les patients atteints de ces maladies sont particulièrement exposés à l'apparition d'un exanthème lors d'un traitement par l'amoxicilline.

Précautions

En cas de perturbation de la fonction rénale (clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) les Clavamox suspensions ne seront pas utilisées (voir «Recommandations posologiques particulières»).

Pendant une utilisation prolongée de Clavamox, il peut survenir une prolifération de germes non-sensibles. Dans un tel cas, il faut réaliser les examens adéquats et mettre en oeuvre un traitement approprié.

Pendant une utilisation prolongée de Clavamox, il est recommandé de contrôler périodiquement les fonctions rénales, hépatiques et hématopoïétiques.

Clavamox ne doit être utilisé qu'avec prudence en cas de perturbation des fonctions hépatiques.

On a rapporté dans de rares cas un allongement du temps de Quick chez des patients traités par Clavamox. Toutefois, il convient d'effectuer une surveillance lorsque les patients prennent des anticoagulants en même temps que Clavamox.

Les suspensions contiennent de l'aspartam et sont à utiliser avec prudence chez les malades présentant une phénylcétonurie.

Avant l'institution d'un traitement par le Clavamox, il convient de rechercher des précédents d'hypersensibilité aux pénicillines, à l'acide clavulanique, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes.

Il convient de disposer des moyens permettant de faire face à une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde.

La résorption de Clavamox est compromise en cas de troubles digestifs graves comportant des vomissements et une diarrhée; dans ce cas, une administration parentérale doit être envisagée.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B.

Les études sur la reproduction animale (souris et rates à des doses jusqu'à 10 fois plus élevées que chez l'être humain) avec Clavamox par voie orale et parentérale n'ont révélé aucun effet tératogène.

Une étude chez des femmes ayant présenté une rupture prématurée de la poche des eaux a signalé qu'une prophylaxie par Clavamox peut être associée à un risque accru d'entérococolite nécrosante chez le

nouveau-né (incidence de l'entérococolite nécrosante confirmée chez le nouveau-né de 1,5% sous traitement de Clavamox contre 0,5% sans traitement de Clavamox).

Comme tous les médicaments, Clavamox doit être évité pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel.

Allaitement

Clavamox peut être utilisé pendant l'allaitement. Etant donné que des traces de Clavamox passent dans le lait maternel, une réaction d'hypersensibilité est possible chez les nouveau-nés. Théoriquement, Clavamox peut perturber la flore intestinale des nourrissons, mais un tel phénomène n'a jusqu'ici pas été observé aux posologies recommandées.

Effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

Occasionnellement: éruption cutanée, prurit, urticaire.

Rarement: réactions anaphylactiques (avec des symptômes tels que urticaire, érythème prurigineux, oedème de Quincke; douleurs abdominales, vomissements et autres signes abdominaux; dyspnée en cas de bronchospasme ou oedème laryngé; symptômes circulatoires tels que chute tensionnelle pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique); syndrome analogue à la maladie sérique; érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative bulleuse et épidermolyse toxique (comme avec les autres bêta-lactamines). La survenue d'un état de choc anaphylactique impose l'administration immédiate d'adrénaline (voir «Informations»).

Le traitement sera arrêté en cas d'apparition d'un exanthème.

Système hématopoïétique

Pendant un traitement par des pénicillines on a signalé des cas de leucopénie et thrombopénie réversibles.

On a en outre décrit des cas d'anémie, éosinophilie et agranulocytose pendant un traitement par des pénicillines. Ces anomalies, généralement réversibles après l'arrêt du traitement, sont imputées aux phénomènes d'hypersensibilité.

Dans de rares cas, on a observé une légère thrombocytose chez des patients traités par Clavamox.

On a également rapporté un allongement du temps de saignement et du temps de Quick (voir «Précautions»).

Reins

Rarement: néphrite interstitielle.

Troubles digestifs

Fréquent: selles molles.

Occasionnellement: nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales.

Rarement: colites provoquées par antibiotiques (colite pseudo-membraneuse et colite hémorragiques comprises), candidose des muqueuses.

La fréquence de tous ces troubles digestifs peut être diminuée par la prise de Clavamox avec les repas.

Foie

On a occasionnellement décrit une augmentation du taux des enzymes ASAT et/ou ALAT chez des patients traités par Clavamox.

Sous traitement par Clavamox, on a observé, dans de rares cas, une hépatite et un ictère cholestatique. Ces effets indésirables peuvent être sérieux. Les premiers symptômes peuvent apparaître pendant le traitement, mais aussi plusieurs semaines après le traitement. Les symptômes sont généralement réversibles. Toutefois, on a signalé de rares cas mortels, surtout chez des patients présentant de sévères affections sous-jacentes ou recevant en même temps d'autres traitements.

Le risque semble accru dans le cas de traitements prolongés, chez des patients à partir de 65 ans et chez les hommes. On a signalé exceptionnellement de tels effets indésirables chez l'enfant. L'incidence de ces effets indésirables sous traitement par Clavamox est environ 5 fois supérieure à celle sous traitement par amoxicilline seule.

Symptômes nerveux centraux

Rarement: hyperactivité réversible, énervement, anxiété, insomnie, confusion mentale, modification du comportement, obnubilation, maux de tête, crampes. Des crampes peuvent apparaître chez des patients dont la fonction rénale est restreinte ou qui ont reçu des doses élevées.

Généralités

On a constaté dans de rares cas une coloration superficielle des dents surtout après la prise de la suspension. Ce phénomène disparaît généralement après le brossage des dents.

Clopixol®/- Acutard®/- Depot

Interactions

Interactions cliniques

Le probénécide inhibe l'élimination rénale de l'amoxicilline, mais non celle de l'acide clavulanique. L'utilisation concomitante est déconseillée.

Les antibiotiques peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Etant donné que l'amoxicilline agit uniquement sur les bactéries en phase de croissance, il existe une interaction avec les antibiotiques bactériostatiques.

Il y a une possibilité d'interaction avec les glucosides (par exemple digoxine), parce que les antibiotiques peuvent provoquer une perturbation de la flore intestinale, ce qui induit chez certains patients une absorption accrue des glucosides.

Chez les patients qui reçoivent en même temps de l'allopurinol et de l'amoxicilline, l'incidence des éruptions est nettement plus élevée que chez les patients qui reçoivent uniquement de l'amoxicilline. On ne dispose d'aucune donnée sur l'association de Clavamox à l'allopurinol.

Surdosage

Un surdosage peut entraîner des troubles digestifs ainsi que des anomalies de l'équilibre hydroélectrolytique. Ces manifestations peuvent être traitées de façon symptomatique au moyen de charbon activé et par un apport de liquide.

Le Clavamox peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune connue.

Influence sur les méthodes de diagnostic

Baisse des taux d'oestriol chez les femmes enceintes. L'amoxicilline peut agir sur le dosage du glucose à l'aide d'une solution de Benedict ou de Fehling ainsi que de Clinitest. Il n'existe pas d'interactions avec le dosage du glucose par des méthodes enzymatiques (Dextrostix, Diastix ou Clinistix).

Le test de Coombs direct peut donner un résultat positif, sans que ne survienne toutefois une hémolyse.

Lors d'une chromatographie des acides aminés dans les urines, l'amoxicilline ou ses produits de dégradation peuvent entraîner des spots ninhydrine-positifs.

Informations

L'apparition d'un choc anaphylactique impose l'injection immédiate d'adrénaline (attention aux troubles du rythme cardiaque). La dose d'adrénaline peut être répétée en fonction des besoins. Ce traitement peut être suivi par des applications de glucocorticoïdes par voie i.v. (par exemple 250 à 1000 mg de prednisolone). Les glucocorticoïdes peuvent également être réadministrés en fonction des besoins.

Chez l'enfant, la posologie doit être adaptée en fonction du poids corporel respectivement de l'âge. Les indications des autres mesures thérapeutiques, telles que l'administration intraveineuse d'anti-histaminiques ou la compensation volumique doivent être pesées. Il convient de maintenir une surveillance étroite du patient car les symptômes peuvent récidiver.

Conservation

Toutes les présentations de Clavamox conservées à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de l'humidité, maintiennent leur activité jusqu'à la date de péremption indiquée.

Après leur reconstitution, la suspension Trio 156,25 mg (125/31,25), la suspension Trio Forte 312,5 mg (250/62,5) peuvent être conservées pendant 7 jours au réfrigérateur (2-8 °C).

Numéros OICM

55019.

Mise à jour de l'information

Janvier 2002.

RL88

Clopixol®/- Acutard®/- Depot

Lundbeck (Schweiz) AG

Neuroleptique

Composition

Principe actif: Zuclopendixolum.

Clopixol

Dragées enrobées: Zuclopendixolum 2 mg, 10 mg, 25 mg ou 40 mg et Zuclopendixoli dihydrochloridum, Excipients pro Compresso obducto.

Gouttes à 2%: Zuclopendixolum 20 mg et Zuclopendixoli dihydrochloridum, Excipients ad Solutionem pro 1 ml corresp. 20 Guttae corresp. Ethanololum 14 Vol.%. Clopixol-Acutard

Solution injectable à 5%: Zuclopendixolum acetat 50 mg, Oleum vegetabile q.s. ad Solutionem pro 1 ml.

Clopixol Depot

Solution injectable à 20%: Zuclopendixolum decanoas 200 mg, Oleum vegetabile q.s. ad Solutionem pro 1 ml.

Propriétés/Effets

Le Clopixol est un neuroleptique avec effet antipsychotique et sédatif. En plus de son effet sur les symptômes centraux de la schizophrénie, tels que les hallucinations, les idées délirantes et les troubles de la mémoire, le zuclopendixol exerce des effets positifs en cas d'excitation psychomotrice, d'agitation, d'hostilité et d'agressivité.

Le Clopixol-Acutard s'utilise en cas de psychoses aiguës et subaiguës. L'effet antipsychotique se manifeste en l'espace de 4 heures après l'injection et se maintient durant 2 à 3 jours. L'effet sédatif est dose-dépendant et devient significatif après 2 heures. Il atteint son maximum en l'espace de 8 heures, puis diminue relativement rapidement. En général, 1 à 3 injections à des intervalles de 1 à 3 jours suffisent, avant le passage à une thérapie de longue durée.

Le Clopixol Depot s'utilise pour les traitements de longue durée, en particulier pour les patients de mauvaise compliance avec les formes orales. En cas de traitement antérieur avec Clopixol-Acutard, la transition vers le traitement par Depot peut se faire par des injections combinées (introduction de Clopixol-Acutard et de Clopixol Depot dans la même seringue et injection simultanée). L'effet sédatif non spécifique de Clopixol est soumis à un développement relativement rapide d'une tolérance et diminue donc vite au cours d'un traitement à long terme.

Pharmacocinétique

Absorption

Clopixol

L'absorption du zuclopendixol s'effectue relativement rapidement. Les pics sériques peuvent s'observer 4 heures (intervalle 2 à 12 heures) après une administration orale. La biodisponibilité après une administration perorale est de 49 (±11) % (intervalle 38 à 68%). Les concentrations sériques augmentent linéairement avec la dose administrée. Chez la plupart des patients, les concentrations à l'état stationnaire sont atteintes en l'espace de 5 à 7 jours. A l'état stationnaire, une dose quotidienne de 20 mg (10 mg x 2) correspond à un taux sérique d'environ 13 ng/ml (33 nmol/l).

Clopixol-Acutard

Par l'estérification avec de l'acide acétique, le zuclopendixol est transformé en acétate de zuclopendixol, une substance plus lipophile. Dissoute dans de l'huile et administrée par injection intramusculaire, cette substance diffuse assez lentement dans les fluides corporels environnants, où elle est hydrolysée par des enzymes pour former le composant actif zuclopendixol. Les pics plasmatiques sont atteints en l'espace de 24 à 48 heures, en moyenne après 36 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 32 heures. Trois jours après l'injection, la concentration plasmatique atteint encore environ 1/3 de la valeur maximale. Les concentrations sériques évoluent linéairement avec la dose. Pour une dose de 100 mg de Clopixol-Acutard, les pics plasmatiques de zuclopendixol atteignent environ 41 ng/ml (102 nmol/l).

Clopixol Depot

Par l'estérification avec l'acide décanoïque, le zuclopendixol est transformé en décanoate de zuclopendixol, une substance plus lipophile. Dissoute dans de l'huile et administrée par injection intramusculaire, cette substance diffuse lentement dans les fluides corporels environnants, où elle est hydrolysée par des enzymes pour former le composant actif zuclopendixol. Les pics sériques du zuclopendixol s'observent vers la fin de la première semaine après l'injection. La fluctuation maximum/minimum moyenne de la concentration sérique est faible. Elle s'est élevée à 1,6 pour un intervalle de 2 semaines et à 2,5 pour 4 semaines. Avec une demi-vie estimée à 3 semaines environ (conditionnée par la libération lente du principe actif à partir du Depot), l'état stationnaire s'instaure après environ 3 mois. Les taux plasmatiques du zuclopendixol mesurés avant l'injection du Depot évoluent linéairement avec la dose. A l'état stationnaire, une dose de 200 mg de Clopixol Depot toutes les 2 semaines correspond à un taux sérique (C_{min}) d'environ 10 ng/ml (25 nmol/l).

En cas de tableaux cliniques légers (à modérés), les valeurs indicatives des concentrations plasmatiques du zuclopendixol (oral et Depot) se situent entre 2,8 et 12 ng/ml (7 à 30 nmol/l).

Distribution

Le volume de distribution se situe autour de 20 (± 5) l/kg, et le taux de liaison aux protéines plasmatiques varie entre 98 et 99%. Le zuclopendixol est distribué dans l'organisme de la même manière que les autres neuroleptiques; on observe donc des concentrations

élevées du principe actif et de ses métabolites dans le foie, les poumons, les intestins et les reins, et des concentrations plus basses dans le cœur, la rate, le cerveau et le sang. De faibles quantités de zuclopendixol franchissent la barrière placentaire. Une faible quantité de zuclopendixol passe dans le lait maternel.

Métabolisme

Le zuclopendixol est métabolisé de trois façons: par sulfoxydation, par N-déalkylation de la chaîne latérale et par conjugaison à l'acide glucuronique. Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs. Quelques modes de métabolisme du zuclopendixol dépendent du CYP2D6 et sont sujets à un polymorphisme génétique. La signification clinique de ce polymorphisme est inconnue.

Élimination

Le zuclopendixol s'élimine principalement par les fèces et dans une moindre mesure (près de 10%) par l'urine. Seul 0,1% de la dose est éliminée sous forme inchangée par l'urine. Le facteur de dose extrarénal chez les personnes saines, Q₀, est pratiquement de 1. La demi-vie biologique est de 20,4 (±5,3) heures (intervalle 12 à 28 heures). La clairance systémique est de 0,86 (±0,14) l/min. Les paramètres pharmacocinétiques du zuclopendixol se sont montrés, dans une large mesure, indépendants de l'âge des patients.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

L'influence des troubles des fonctions hépatiques et rénales n'a pas été étudiée. En se basant sur les caractéristiques de l'élimination, qui est essentiellement extrarénale, on peut supposer que les troubles rénaux n'exercent pas d'influence notable sur les concentrations plasmatiques. Par contre, des troubles hépatiques sévères doivent faire prévoir une élimination ralentie.

Indications/Possibilités d'emploi

Clopixol

Schizophrénies aiguës et chroniques et autres psychoses.

Phases maniaques des psychoses maniaco-dépressives. Etats confusionnels et d'agitation chez les malades présentant une démence sénile ou les patients artérioscléreux et lors d'oligophrénie.

Clopixol-Acutard

Traitement initial des psychoses aiguës, y compris manie et exacerbations des psychoses chroniques, en particulier schizophrénie.

Clopixol Depot

Schizophrénies aiguës et chroniques de même que d'autres syndromes paranoïdes et hallucinatoires, notamment chez des patients dont le tableau clinique se caractérise par de l'anxiété, une hyperexcitabilité psychomotrice, de l'hostilité et des réactions affectives.

Posologie/Mode d'emploi

Comme pour tous les autres neuroleptiques, la posologie est à adapter individuellement, en fonction de l'effet thérapeutique et de la tolérance.

Clopixol (oral)

Schizophrénie aiguë et autres psychoses aiguës, état sévère d'agitation aiguë, manie:

20 à 50 mg/jour, à augmenter jusqu'à 75 mg par jour ou plus par paliers de 10 (à 20) mg tous les 2 ou 3 jours. (Gouttes: 1 mg correspond à 1 goutte).

Schizophrénie chronique et autres psychoses chroniques

Dose d'entretien 20 à 40 mg/jour. (Gouttes: 1 mg correspond à 1 goutte).

Etats d'agitation et de confusion séniles sévères

2 à 6 mg/jour, pouvant être administrés tard dans la journée. Augmenter éventuellement la dose jusqu'à 10 (à 20 mg) par jour. (Gouttes: 1 mg correspond à 1 goutte).

Etats d'agitation et de confusion sévères lors d'oligophrénie

10 à 40 mg/jour. (Gouttes: 1 mg correspond à 1 goutte).

La dose journalière est généralement répartie en plusieurs prises.

Passage du Clopixol oral au Clopixol Depot

Après la première injection Depot, l'administration orale devrait encore être poursuivie de manière dégressive pendant 1 semaine.

Clopixol-Acutard

Clopixol-Acutard est injecté dans le muscle fessier. Les doses sont normalement comprises entre 50 et 150 mg (1 à 3 ml) i.m. En cas de besoin, l'injection peut être répétée, de préférence à des intervalles de 2 à 3 jours. Certains patients ont éventuellement besoin d'une injection supplémentaire 1 à 2 jours après la 1^{ère} injection.

Pour le traitement d'entretien, le traitement médical devrait être poursuivi au Clopixol p.o. ou au Clopixol Depot.

1. Passage du Clopixol Acutard au Clopixol oral 2 à 3 jours après la dernière injection de Clopixol-Acutard
Après la dernière injection de 100 mg de Clopixol-Acutard, le traitement oral sera instauré à la dose de 40 mg environ par jour, éventuellement en prises fractionnées. Si nécessaire, cette dose peut être augmentée de 10 à 20 mg tous les 2 à 3 jours jusqu'à 75 mg ou davantage par jour.

2. Passage du Clopixol-Acutard au Clopixol Depot
En même temps que la dernière injection de Clopixol-Acutard (100 mg), on administre par voie i.m. 200 à 400 mg (1 à 2 ml) de Clopixol Depot. Administration de Clopixol Depot toutes les 2 semaines. Si nécessaire, augmenter la dose et/ou réduire l'intervalle entre les injections.

Clopixol-Acutard et Clopixol Depot peuvent être administrés sous forme d'injection combinée dans la même seringue.

La dose et l'intervalle entre les doses pour le traitement oral ou Depot sont ensuite fixés individuellement.

Clopixol Depot

La dose et l'intervalle sont fixés selon l'effet clinique et les effets secondaires éventuels. Le Clopixol Depot est injecté dans le muscle fessier.

Pour le traitement d'entretien, la posologie est normalement comprise entre 200 et 400 mg (1 à 2 ml) i.m. toutes les 2 à 4 semaines. Certains patients ont éventuellement besoin de doses plus élevées ou d'intervalle plus courts entre les injections. Des injections de plus de 2 ml devraient être appliquées en deux endroits différents.

Instructions spéciales pour la posologie

Chez les patients âgés, des doses pouvant aller jusqu'à 100 mg sont généralement suffisantes. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale; par contre, une réduction de la dose est indiquée chez les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique.

L'emploi chez les enfants n'est pas recommandé en raison du manque d'expérience.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité au zuclophenthixol, aux autres thioxanthènes ou à des excipients présents dans Clopixol. Dépression du SNC (p. ex. intoxications aiguës à l'alcool, aux barbituriques ou aux opiacés), états comateux. Phéochromocytome. Dyscrasie sanguine.

Précautions

Les patients sous traitement prolongé, en particulier à des doses élevées, doivent faire l'objet d'un suivi attentif, afin de déterminer si la dose d'entretien peut éventuellement être réduite.

Les troubles extrapyramidaux apparaissent surtout durant la première phase du traitement. Dans la plupart des cas, ces effets secondaires peuvent être contrôlés de manière suffisante par une réduction de la dose et/ou un antiparkinsonien. L'emploi de routine d'un antiparkinsonien à titre prophylactique n'est pas recommandé. Des dyskinésies tardives (qui peuvent être irréversibles) ont été rapportées dans de rares cas. Les antiparkinsoniens n'améliorent pas les dyskinésies tardives et peuvent même les aggraver. Une réduction de la dose ou, si possible, une interruption du traitement sont recommandées. Lors d'acathisie persistante, l'administration de benzodiazépines ou de propranolol est recommandée.

Le zuclophenthixol devrait être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'épilepsie (le médicament abaisse le seuil épiléptogène), de troubles cérébraux organiques ou de maladies hépatiques, rénales ou cardiovasculaires à un stade avancé.

Clopixol devrait être administré avec précaution chez les patients souffrant du syndrome de Parkinson ou d'un syndrome psychoorganique ainsi que chez les patients souffrant de myasthénie grave. L'administration de Clopixol requiert une prudence particulière surtout chez les personnes âgées présentant une prédisposition pour les dysrégulations orthostatiques. Des symptômes anticholinergiques n'ont été que rarement observés; l'administration de Clopixol à des patients présentant une hypertrophie de la prostate ou un glaucome à angle fermé requiert néanmoins une prudence particulière.

Des cas isolés de syndrome neuroleptique malin (hyperthermie, rigidité, modifications de la conscience, instabilité du système nerveux autonome) ont été décrits lors de traitements aux neuroleptiques. Le risque est plus élevée chez les patients présentant un syndrome psychoorganique, une oligophrénie ou

une dépendance à l'alcool ou aux opiacés.

Traitement

Arrêt du neuroleptique et mesures symptomatiques de soutien. L'administration de dantrolène ou de bromocriptine peut être indiquée.

Les symptômes peuvent persister au-delà d'une semaine après l'arrêt du traitement oral aux neuroleptiques; après les formes Depot, la durée peut être encore plus longue.

Clopixol peut, comme les autres neuroleptiques, causer des hépatites (cholestasiatiques) parfois graves, particulièrement au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement. Toute apparition inexplicable de fatigue, d'inappétence, de nausées, de prurit, d'ictère, etc. doit être considérée comme un signe d'alerte et nécessite un contrôle immédiat notamment des enzymes hépatiques, de la bilirubine, des leucocytes (éosinophilie).

Une variation pathologique de ces paramètres ou leur péjoration nécessitent une interruption immédiate du traitement.

Vigilance/capacité de réaction

Clopixol ainsi que la maladie psychotique à traiter elle-même peuvent altérer la vigilance et la capacité de réaction ainsi que le comportement et les fonctions psychomotrices. Les patients sous Clopixol ne devraient pas conduire de véhicule à moteur ou de machine dangereuse jusqu'à ce qu'ils connaissent leur réaction personnelle au médicament.

La capacité à conduire et les facultés de concentration peuvent être altérées, particulièrement sous l'effet concomitant de l'alcool.

Clopixol peut altérer la thermorégulation. La prudence est de mise lors de températures élevées.

Les effets de Clopixol sur le SNC ainsi que ses propriétés antiémétiques peuvent masquer le tableau clinique de certaines maladies.

Chez les patients sous traitement à long terme à Clopixol, l'état psychologique et neurologique, la formule sanguine et la fonction hépatique doivent faire l'objet de contrôles réguliers.

Il faut éviter une interruption brusque du traitement.

Certains indices montrent qu'une faible activité physique est liée à un risque élevé de thrombose. Par leur effet dédatif, les neuroleptiques peuvent diminuer l'activité physique des patients. C'est pourquoi les patients devront être spécialement interrogés quant aux signes d'une thrombo-embolie veineuse et sollicités à avoir une activité physique.

Grossesse, allaitement

Catégorie de grossesse C.

Clopixol ne devrait être administré durant la grossesse que si le bénéfice escompté pour la patiente justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Des nouveau-nés dont la mère a été traitée avec des neuroleptiques en fin de grossesse ou durant l'accouchement peuvent présenter des signes de toxicité comme une léthargie, des tremblements et une hyperexcitabilité, ainsi qu'un indice d'Appgar bas.

Des études de reproduction sur le zuclophenthixol chez les animaux n'ont pas mis en évidence une augmentation de la fréquence de lésions fœtales ou un effet nuisible sur le processus de reproduction.

Seules de faibles quantités de zuclophenthixol passent dans le lait maternel. La dose absorbée par l'enfant est inférieure à 1% de la dose absorbée par la mère, calculée en fonction du poids corporel (mg/kg). Il convient toutefois de prendre en considération le fait que les psychotropes peuvent influencer le développement neurologique et psychologique de l'enfant.

Effets indésirables

La plupart des effets indésirables sont dose-dépendants. La fréquence et l'intensité sont plus marquées au début du traitement et s'atténuent ultérieurement.

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, les effets secondaires ci-après sont apparus:

Clopixol oral (n=635)

Fréquemment (plus de 5%)

Système nerveux: somnolence (29%), symptômes extrapyramidaux, dont tremblements (18%), hypertension (18%), acathisie (17%), hypokinésie (8%), dystonie (6%), dyskinésie tardive (2,5%), démarche anormale (1,7%), dyskinésie aiguë (0,5%), crises oculogyres (0,2%), Insomnie (15%), vertiges (10%), difficultés de concentration (10%), dépression (10%), anxiété (9%), nervosité (9%), agitation (9%), apathie (6%).

Organes des sens: troubles de l'accommodation (7%).

Système digestif: sécheresse buccale (14%), hypersalivation (8%), constipation (7%).

Métabolisme: prise de poids (6%).

Système cardiovasculaire: tachycardie/palpitations (7%).

Ensemble de l'organisme: asthénie (17%).

Occasionnellement (0,1 à 5%)

Peau: hyperhidrose (5%), réaction de photosensibilité (1,4%), séborrhée (1,3%), prurit (1,1%), affections cutanées générales (1,1%), éruptions (0,8%).

Système nerveux: céphalées (5%), amnésie (4,4%), rêves étranges (4,3%), diminution de la libido (4,3%), anorexie (3,1%), hallucinations (2,8%), confusion mentale (2,4%), augmentation de l'appétit (0,8%), mélancolie (0,8%), paranoïa (0,8%), augmentation de la libido (0,8%), convulsions (0,6%), troubles du langage (0,6%), ataxie (0,3%).

Organes des sens: troubles de la vision (2,8%).

Système digestif: vomissements (4,3%), diarrhée (1,7%), nausées (1,4%), douleurs abdominales (0,6%).

Métabolisme: perte de poids (3,9%), soif (0,8%).

Système cardiovasculaire: hypotension orthostatique (2,0%), hypotension (1,4%).

Système respiratoire: nez bouché (0,8%), dyspnée (0,6%).

Système urogénital: troubles de la miction (5%), troubles de l'éjaculation (1,7%), dysfonction érectile (1,7%), troubles menstruels (5%), galactorrhée (écoulement lacté) (0,7%), sécheresse vaginale (0,7%), anorgasmie (0,3%), gynécomastie (0,3%).

Ensemble de l'organisme: malaise (1,9%), douleurs (1,9%), syncope (0,9%), fatigue (0,3%), bouffées de chaleur (0,3%), réactions allergiques (0,2%).

Clopixol Acutard (n=812)

Fréquemment (plus de 5%)

Système nerveux: symptômes extrapyramidaux, dont hypertension (28%), tremblements (24%), hypokinésie (22%), dystonie (19%), hyperkinésie (18%), dyskinésie tardive (0,1%), Vertiges (16%), difficultés de concentration (6%).

Organes des sens: troubles de l'accommodation (10%).

Système digestif: sécheresse buccale (21%), hypersalivation (9%).

Système cardiovasculaire: tachycardie (8%).

Ensemble de l'organisme: asthénie (6%).

Occasionnellement (0,1 à 5%)

Peau: éruptions (0,9%), hyperhidrose (0,9%).

Système nerveux: amnésie (4,4%), nervosité (3,7%), dépression (2,5%), paresthésie (2,2%), insomnie (2,1%), apathie (1,8%), rêves étranges (1,6%), céphalées (0,9%), vertiges (0,7%), augmentation de la libido (0,5%), convulsions (0,4%), diminution de la libido (0,2%).

Système digestif: vomissements (0,6%), diarrhée (0,4%), nausées (0,2%).

Système cardiovasculaire: hypotension orthostatique (0,2%).

Système respiratoire: dyspnée (0,2%), nez bouché (0,2%).

Système urogénital: troubles de la miction (1,2%), galactorrhée (écoulement lacté) (0,3%).

Ensemble de l'organisme: réactions allergiques (0,1%).

Clopixol Depot (n=777)

Fréquents (plus de 5%)

Système nerveux: symptômes extrapyramidaux, dont acathisie (13%), hypokinésie (10%), tremblements (9%), dystonie (7%), hypertension (5%), démarche anormale (1,4%), dyskinésie tardive (0,9%), hyperreflexie (0,9%), dyskinésie aiguë (0,8%), hypotension artérielle (0,3%), crises oculogyres (0,1%), somnolence (15%), insomnie (8%), dépression (8%), anxiété (6%).

Système digestif: sécheresse buccale (12%), hypersalivation (6%).

Ensemble de l'organisme: asthénie (7%).

Occasionnellement (0,1 à 5%)

Peau: hyperhidrose (5%), prurit (2,2%), éruptions (0,5%), réactions de photosensibilisation (0,3%), pigmentation anormale (0,3%), séborrhée (0,3%), dermatite (0,1%).

Système musculo-squelettique: myalgie (1,3%).

Système nerveux: vertiges (5%), céphalées (4,0%), nervosité (3,1%), augmentation de l'appétit (2,3%), paresthésie (1,9%), difficultés de concentration (1,8%), amnésie (1,7%), anorexie (1,5%), rêves étranges (1,5%), agitation (1,4%), diminution de la libido (1,4%), apathie (0,9%), paranoïa (0,6%), augmentation de la libido (0,5%), confusion mentale (0,4%), ataxie (0,4%), troubles du langage (0,3%), convulsions (0,1%), migraine (0,1%).

Organes des sens: troubles de l'accommodation (4,2%), troubles de la vision (1%), hyperacousie (0,5%), tinnitus (0,3%).

Système digestif: constipation (5%), vomissements (2,2%), dyspepsie (1,3%), diarrhée (1,2%), douleurs abdominales (0,8%), nausées (0,6%), météorisme (0,5%), ulcère gastrique (0,1%).

Métabolisme: prise de poids (2,2%), perte de poids (1,8%), soif intense (0,8%).

Co-Dafalgan®

Système cardiovasculaire: tachycardie (2,7%), palpitations (1,9%), hypotension (0,6%).

Système respiratoire: nez bouché (0,8%), dyspnée (0,5%).

Sang: purpura (0,1%).

Système urogénital: troubles menstruels (4,2%), troubles de la miction (3,5%), troubles de l'éjaculation (0,8%), dysfonction érectile (0,8%), sécheresse vaginale (0,7%), anorgasme (0,1%).

Ensemble de l'organisme: douleurs (1,0%), syncope (0,6%), bouffées de chaleur (0,3%), Réaction au site de l'injection (0,3%).

Expérience post-marketing

Un syndrome neuroleptique malin a été décrit lors de l'emploi oral de Clopixol ainsi que de Clopixol Acutard et Depot (voir sous «Précautions»).

Lors de l'emploi oral et avec Clopixol Depot, une légère modification passagère des tests de la fonction hépatique a été constatée dans de rares cas. Des cas isolés d'hépatite et/ou de jaunisse, dans lesquels Clopixol pourrait être impliqué, ont été rapportés.

Interactions

Le zuclopenthixol peut renforcer l'effet sédatif de l'alcôol ainsi que celui des barbituriques et d'autres préparations à action dépressive centrale.

L'administration simultanée de neuroleptiques et des préparations ci-dessous peut provoquer les effets suivants:

| | |
|--|---|
| Médicament | Effet de la combinaison |
| ----- | ----- |
| Préparations à action sédativ e centrale et barbituriques | Renforcement de l'effet |
| Antihypertoniques (guanéthidine, etc.) | Modification de la pression sanguine, blocage de l'effet antihypertensif |
| Lithium | Risque accru de neurotoxicité |
| Antidépresseurs tricycliques | Inhibition réciproque du métabolisme. Renforcement des effets secondaires des neuroleptiques et des antidépresseurs |
| L-Dopa | Réduction de l'effet de la L-dopa |
| Adr é nergiques | Réduction de l'effet des adr é nergiques |
| Métoclopramide, pip é razine | Risque accru des symptômes extrapyramidaux |
| ----- | ----- |

Surdosage

Symptômes

Somnolence, coma, symptômes extrapyramidaux, convulsions, chute tensionnelle, état de choc, hyperou hypothermie.

Traitement

Vidange et lavage gastrique après absorption perorale. Traitement au charbon actif. Traitement symptomatique et de soutien. Appliquer des mesures de soutien pour la respiration et le système cardiovasculaire. L'épinéphrine (adrénaline) ne devrait pas être utilisée, car elle pourrait provoquer une chute supplémentaire de la pression artérielle. Les convulsions peuvent être traitées avec du diazépam et les symptômes extrapyramidaux avec du bipéridène.

Remarques particulières

Incompatibilités

Clopixol Depot ne devrait pas être mélangé avec d'autres liquides injectables, à l'exception du décaoate de flupentixol en solution dans de l'huile végétale.

Clopixol-Acutard ne devrait pas être mélangé avec des préparations Depot contenant de l'huile de sésame, car cela provoquerait des modifications irréversibles des propriétés pharmacocinétiques des deux préparations.

Clopixol-Acutard et Clopixol Depot peuvent être administrés sous forme d'injection combinée dans la même seringue (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Conservation

Clopixol

Dragées enrobées: conserver à température ambiante (15 à 25°C).

Gouttes à 2%: conserver au réfrigérateur (2 à 8°C).

Clopixol-Acutard 5% (50 mg/ml)

Ampoules à 1 ml ou 2 ml: conserver à température ambiante (15 à 25°C), à l'abri de la lumière.

Clopixol Depot 20% (200 mg/ml)

Ampoules à 1 ml: conserver à température ambiante (15 à 25°C), à l'abri de la lumière.

Tenir compte de la date de péremption.

Les ampoules de Clopixol-Acutard et Clopixol Depot doivent être utilisées immédiatement après l'ouverture. Les éventuels restes doivent être jetés.

Numéros OICM

40275, 44744, 44747, 47783.

Mise à jour de l'information

Juillet 2001.

RL88

Co-Dafalgan®

Bristol-Myers Squibb SA

Comprimés effervescents sécables/comprimés

Analgésique combiné avec un opioïde faible

Composition

Principes actifs: Paracetamolum, Codeini phosphas hemihydricus.

Comprimés

Comprimés secs dosés à 500 mg de paracétamol et 30 mg de phosphate de codéine.

Excipients q.s. ad compr.

Comprimés effervescents sécables

Comprimés effervescents dosés à 500 mg de paracétamol et 30 mg de phosphate de codéine.

Adjuvants: aspartame, aromatica, conservateur: benzoate de sodium E 211. Excipients q.s. ad compr.

Propriétés/Effets

Paracétamol

Le mécanisme d'action n'est pas entièrement clair.

Pour l'effet analgésique, il a été établi que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines est plus forte au niveau central que périphérique.

Le paracétamol n'a pas d'effet antiphlogistique marqué et n'influe ni sur l'hémostase, ni sur la muqueuse gastrique.

Codéine

C'est un alcaloïde proche de la morphine (morphine méthylée) ayant une action analgésique centrale.

L'effet analgésique de la codéine est nettement plus faible que celui de la morphine et repose largement sur une transformation métabolique (déméthylation) en morphine, la codéine elle-même n'ayant qu'une faible affinité pour les récepteurs des opiacés.

Pharmacocinétique

Absorption

En ce qui concerne Co-Dafalgan comprimés, une concentration plasmatique de paracétamol de maximum 6,2 µg/ml (Cmax) en 50 min. (tmax) et de codéine de maximum 73 ng/ml (Cmax) en 71 min. (tmax) ont été atteintes après une dose orale de 500 mg de paracétamol et de 30 mg de codéine.

En ce qui concerne Co-Dafalgan comprimés effervescents sécables, une concentration plasmatique de paracétamol de maximum 7,5 µg/ml (Cmax) en 22 min. (tmax) et de codéine de maximum 84 ng/ml (Cmax) en 48 min. (tmax) ont été atteintes après une dose orale de 500 mg de paracétamol et de 30 mg de codéine.

Distribution

Le volume de distribution estimé du paracétamol est de l'ordre de 1,5 l/kg, celui de la codéine de 3,5 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, pour le paracétamol de 5 à 13% et pour la codéine de 10% environ. Le phosphate de codéine a peu d'affinité pour les récepteurs opioïdes.

Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé au niveau du foie et suit deux voies métaboliques majeures. Il est éliminé dans les urines sous forme glycuronoconjuguée (60 à 80%) et sous forme sulfoconjuguée (20 à 40%). Une petite fraction (moins de 4%) est transformée avec l'intervention du cytochrome P 450 en un métabolite formé par voie oxydative et supposé être hépatotoxique. Il est normalement détoxiqué par conjugaison avec le glutathion. La capacité de conjugaison n'est pas modifiée chez les sujets âgés.

Le phosphate de codéine est métabolisé au niveau du foie. Il subit une O-déméthylation, réaction étant essentiellement catalysée par l'enzyme CYP2D6 qui obéit à un polymorphisme génétique. La transformation en morphine se fait dans des proportions variables selon le phénotype d'O-déméthylation des patients. Les métabolites sont éliminés dans les urines sous forme glycuronoconjuguée.

Élimination

La demi-vie du paracétamol est de l'ordre de 2 à 4 heures, celle de la codéine est de 2 à 3 heures. L'élimination est rénale pour les deux substances. Le paracétamol ne passe pas dans la bile. Il franchit la

barrière placentaire et passe dans le lait maternel. L'excrétion biliaire de la codéine est minime. Après absorption de fortes doses, des concentrations pharmacologiquement actives de codéine sont présentes dans le lait maternel.

La cinétique du paracétamol n'est pas modifiée par le phosphate de codéine et vice versa.

Cinétique dans des situations cliniques particulières
Insuffisance hépatique: Une réduction de la dose s'impose, car la demi-vie plasmatique du paracétamol et de la codéine est prolongée.

Insuffisance rénale: En ce qui concerne le paracétamol, on ne dispose que de peu de données concernant les patients qui souffrent d'une insuffisance rénale. Une adaptation de la posologie est toutefois recommandée. En ce qui concerne la codéine, une prolongation de la demi-vie plasmatique de 9 à 18 heures a été décrite. Des cas d'arrêts respiratoires après utilisation de codéine chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ont été décrits.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale moyennement sévère (clairance de créatinine 10-50 ml/min.), la dose de codéine doit être réduite à 75%. Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clearance de créatinine <10 ml/min.), la dose journalière conseillée de codéine doit être réduite à 50%. Lors d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine >50 ml/min.), aucune adaptation n'est nécessaire.

Personnes âgées: La durée de demi-vie peut être prolongée chez les personnes âgées et s'accompagner d'une diminution de la clairance du médicament.

Enfants: Comparativement aux adultes, aucune modification significative de la durée de demi-vie du paracétamol n'est décrite pour les enfants. On ne dispose pas de données concernant la codéine.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Traitement contre les douleurs moyennement fortes (maux de tête, maux de dents, douleurs articulaires et ligamentaires, douleurs dorsales, douleurs après blessures), qui ne répondent que de manière insuffisante au paracétamol seul.

Posologie/Mode d'emploi

Intervalle d'administration usuel: 4-8 heures.

Comprimés et comprimés effervescents: Enfants dès 6 ans et adultes:

| | | | | |
|-------|-------|--------------|----------|------------|
| Âge | Poids | Dose | Dose | Schéma de |
| ans | cor- | unitaire | maximale | posologie |
| | porel | | par jour | recommandé |
| | kg | paracétamol/ | par jour | |
| | | codéine | | |
| ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |

| | | | | |
|----------------|-------|-------|-------------|---------------------------|
| >12 et adultes | >40 | 1-2 | 4 g/240 mg | jusqu'à 4 x 1-2 comprimés |
| 9-12 | 30-40 | 1 | 2 g/120 mg | jusqu'à 4 x 1 comprimé |
| 6-9 | 22-30 | 1 | 1,5 g/90 mg | jusqu'à 3 x 1 comprimé |
| ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |

Comprimés effervescents: Enfants de 3 à 6 ans

| | | | | |
|-------|-------|--------------|----------|------------|
| Âge | Poids | Dose | Dose | Schéma de |
| ans | cor- | unitaire | maximale | posologie |
| | porel | | par jour | recommandé |
| | kg | paracétamol/ | par jour | |
| | | codéine | | |
| ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |

| | | | | |
|-------|-------|-------|-----------|------------------------|
| 3-6 | 15-22 | ½ | 1 g/60 mg | jusqu'a 4 x ½ comprimé |
| ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à la codéine ou au paracétamol et aux substances apparentées.

Troubles graves de la fonction hépatique, hépatite aiguë.

Troubles graves de la fonction rénale.

Hyperbilirubinémie constitutionnelle héréditaire (maladie de Gilbert).

Etats pathologiques dans lesquels une dépression du centre respiratoire doit être évitée (par ex. insuffisance respiratoire).

Obstruction grave des bronches, crise d'asthme, œdème pulmonaire.

Coma.

Administration aux enfants de moins de 6 ans (pour les comprimés) et aux enfants de moins de 3 ans (pour les comprimés effervescents sécables).

Phénylcétonurie (présence d'aspartame dans les comprimés effervescents).

Précautions

La prudence est de mise dans les cas suivants:
Insuffisance rénale et/ou hépatique.

Anémie hémolytique en cas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Prise concomitante de médicaments potentiellement hépatotoxiques ou d'inducteurs des enzymes hépatiques.

Colique biliaire/pancréatite.

Épilepsie.

Troubles du centre respiratoire et de la fonction respiratoire (par ex. apnée de sommeil, myasthénie).

Troubles de la conscience.

États avec pression intracrânienne élevée, patients ayant souffert d'un traumatisme crânien (évaluation de l'état de connaissance et du diamètre pupillaire difficile).

Patients souffrant d'asthme et/ou de maladies obstructives chroniques des voies respiratoires.

Dépendance actuelle ou passée aux opioïdes, risque de dépendance.

La prudence s'impose lors de la consommation d'alcool; d'une part, la consommation d'alcool peut accroître la toxicité hépatique du paracétamol, en particulier lors de carence alimentaire concomitante. Dans de tels cas, une dose thérapeutique de paracétamol peut déjà induire des lésions hépatiques. D'autre part, une prise concomitante de codéine et d'alcool produit une dépression additive ou synergique du SNC.

De fortes doses de codéine ne doivent pas être administrées en cas d'hypovolémie (chute de tension). En cas de constipation chronique le Co-Dafalgan ne doit pas être pris sur de longues périodes.

En cas de régime hyposodé, il faut savoir que chaque comprimé effervescent contient 380 mg de sodium (16,5 mEq) et en tenir compte dans la ration journalière.

Le patient doit être mis en garde que le Co-Dafalgan ne doit pas être pris sur de longues périodes de façon régulière sans surveillance médicale.

L'absorption prolongée d'analgésiques, surtout en cas de prise concomitante de plusieurs principes actifs analgésiques, peut entraîner une lésion rénale irréversible avec risque d'une insuffisance rénale terminale (néphropathie due aux analgésiques).

Il faudra signaler au patient que l'absorption chronique d'analgésiques peut provoquer des céphalées qui peuvent nécessiter la prise de nouveaux analgésiques à leur tour générateurs de céphalées (céphalées dues aux analgésiques).

Vigilance, capacité de réaction

La capacité de conduire un véhicule motorisé ou d'utiliser une machine peut être entravée par la prise de codéine. Cet effet est aggravé par la prise concomitante de codéine et d'alcool ou d'autres médicaments agissant sur le SNC.

Dépendance

Après une administration chronique de codéine il existe le danger de développer une dépendance physique et/ou psychique, avec des symptômes de sevrage après la suspension du traitement.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse: C.

Aucune étude contrôlée du produit combiné n'est disponible, ni chez l'animal ni chez la femme enceinte. Le médicament ne doit être administré que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

En ce qui concerne la codéine, un faible potentiel tératogène et/ou embryotoxique n'est pas exclu. Pour cela, lors d'une utilisation en début de grossesse (1er trimestre), le risque et le bénéfice sont à évaluer de façon particulièrement soignée. Avant l'accouchement ou lors d'un risque d'accouchement prématuré, la codéine ne doit pas être utilisée car elle traverse la barrière placentaire et peut induire des troubles respiratoires (dépression respiratoire) chez les nouveau-nés.

Les études de reproduction sous paracétamol chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal, mais on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte. Le risque d'un préjudice foetal fonctionnel ou organique, de tératogénicité et de troubles adaptatifs en cas de dosage correct du paracétamol durant la grossesse est actuellement jugé minime.

Allaitement: Le paracétamol passe dans le lait maternel. La concentration dans le lait maternel est à peu près équivalente à la concentration momentanée dans le plasma de la mère. Cependant, il n'y a pas

d'évidence suggérant un risque pour le nourrisson.

La codéine passe dans le lait maternel, ainsi des nourrissons nourris au sein peuvent montrer des signes d'absorption de codéine si la mère en prend à hautes doses. Après prise de doses thérapeutiques habituelles la codéine est retrouvée en faible quantité dans le lait maternel. On estime que ces quantités sont trop faibles pour pouvoir causer des problèmes chez le nourrisson nourri au sein.

Effets indésirables

Tube digestif

Fréquemment: nausées et vomissement, en particulier en début de traitement.

Fréquemment: constipation.

Réactions d'hypersensibilité

Occasionnellement: réactions cutanées érythémateuses, urticariennes et rubéfiantes, rarement prurit.

Rarement: réactions allergiques comme l'œdème de Quincke, dyspnée, bronchospasme, sudation, nausées, chute de tension jusqu'à l'état de choc.

Une faible proportion (5 à 10%) des patients sujets à l'asthme induit par l'acide acétylsalicylique ou à d'autres manifestations d'intolérance à l'acide acétylsalicylique peuvent développer une réaction analogue au paracétamol (asthme dû aux analgésiques).

Sang et organes hématopoïétiques

Rarement: thrombocytopénie d'origine allergique, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie, neutropénie, anémie hémolytique.

Foie

Voir «Précautions».

Tractus urogénital

Augmentation du tonus de la musculature lisse, rétention urinaire.

Coeur et circulation

Sous l'effet des agonistes des opiacés, on peut rencontrer une bradycardie et d'autres effets cholinergiques.

Réactions du SNC

Fréquemment: céphalées et somnolence faibles, sédation.

Lors de la prise de doses élevées ou chez les patients particulièrement sensibles, on peut observer une dégradation dose-dépendante de la coordination oculomotrice et des facultés visuelles, ou une euphorie.

Les opiacés produisent un myosis.

Rarement: troubles du sommeil, tinnitus.

Occasionnellement: confusion, vertiges.

Système respiratoire

Rarement: dépression respiratoire.

Autres

Rarement: sécheresse de la bouche.

Dans des cas isolés la codéine induit une prise pondérale.

Comme pour toutes les préparations contenant de la codéine, il peut se développer une dépendance (voir «Précautions»).

Interactions

Paracétamol

Les médicaments inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, l'hydrazide de l'acide isonicotinique et la rifampicine aggravent l'hépatotoxicité du paracétamol.

Alcool: (voir sous «Précautions»).

Les agents qui ralentissent la vidange gastrique (par ex. propanthéline) diminuent la vitesse de résorption du médicament.

Les agents qui accélèrent la vidange gastrique (par ex. métoclopramide) augmentent la vitesse de résorption du médicament.

Chloramphénicol: le paracétamol multiplie par cinq la demi-vie d'élimination du chloramphénicol.

Salicylamide: le salicylamide prolonge la demi-vie d'élimination du paracétamol et augmente la production de métabolites hépatotoxiques.

Chlorzoxazone: l'administration simultanée de paracétamol et de chlorzoxazone augmente l'hépatotoxicité des deux substances.

Le risque d'une neutropénie se trouve renforcé par une administration simultanée de la zidovudine et du paracétamol.

Codéine

Les médicaments ayant un effet dépressif sur le SNC, tels que les anxiolytiques, les antidépresseurs, les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase, les hypnotiques, les narcoanalgésiques et les barbituriques peuvent renforcer une dépression du SNC induite par la codéine (voir «Précautions»).

En raison de la métabolisation de la codéine en morphine via le CYP2D6, d'autres médicaments qui sont catabolisés par le CYP2D6 ou qui inhibent le CYP2D6 peuvent réduire l'efficacité de la codéine.

En font partie: la quinidine, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (par ex. fluoxétine, paroxétine, sertraline), les neuroleptiques (par ex. chlorpromazine, halopéridol, lévomépromazine, thioridazine), les antidépresseurs tricycliques (par ex. imipramine, clomipramine, amitriptyline et nortriptyline).

La prise concomitante d'anticholinergiques et de codéine peut conduire à l'inhibition de la motilité intestinale avec danger d'iléus paralytique.

La codéine peut influencer le métabolisme de la zidovudine par une inhibition compétitive de la glucuronidation ou par inhibition directe du métabolisme hépatique microsomal.

Surdosage

En raison de l'expérience avec les monosubstances, il faut s'attendre aux symptômes suivants lors d'un surdosage par la combinaison:

Paracétamol

Après la prise orale de 7,5 à 10 g de paracétamol chez les adultes et de 150 à 200 mg/kg chez l'enfant apparaissent (même à faibles doses, particulièrement chez les patients prédisposés, par ex. chez ceux ayant une consommation excessive d'alcool ou une réserve de glutathion déficitaire en cas de carence nutritionnelle) des signes d'intoxication aiguë des cellules hépatiques et du tubule rénal sous forme de nécroses cellulaires mettant la vie en danger.

Des concentrations plasmatiques de >200 µg/ml après 4 h, de >100 µg/ml après 8 h, de >50 µg/ml après 12 h et de >30 µg/ml après 15 h provoquent des lésions hépatiques à issue fatale par coma hépatique. L'hépatotoxicité est directement dépendante de la concentration plasmatique.

Symptômes

1ère phase (= 1er jour): nausées, vomissements, douleurs abdominales, inappétence, sentiment général de malaise.

2ème phase (= 2ème jour): amélioration subjective, hypertrophie du foie, élévation des valeurs transaminasiques, augmentation du taux de bilirubine, prolongation du temps de thromboplastine.

3ème phase (= 3ème jour): forte élévation des valeurs transaminasiques, ictère, hypoglycémie, coma hépatique.

Traitement

La simple suspicion d'une intoxication au paracétamol justifie un traitement immédiat qui englobera les mesures suivantes:

Lavage gastrique (indiqué seulement dans les 1 (à 2) heures suivant l'intoxication), puis administration de charbon actif.

Administration orale de N-acétylcystéine. Dans les situations où l'administration orale de l'antidote n'est pas ou difficilement possible (par ex. en raison de vomissements violents, de troubles de la connaissance), celui-ci peut être administré par voie intraveineuse.

Mesurer la concentration plasmatique du paracétamol (pas avant 4 h après la prise).

Codéine

Symptômes

La caractéristique d'une intoxication à la codéine est la dépression respiratoire extrême.

Les symptômes ressemblent largement à ceux de l'intoxication par la morphine, avec somnolence extrême, pouvant aller jusqu'à la stupeur et au coma, le plus souvent associés à un myosis, souvent accompagnés de vomissements, céphalées, rétention urinaire et constipation, cyanose, hypoxie, hypothermie, rougeurs cutanées et enflures, perte du tonus des muscles striés et aréflexie, parfois bradycardie et baisse de tension, occasionnellement, surtout chez les enfants, seulement des crampes.

Traitement

L'effet de la codéine peut être annulé par les antagonistes des opiacés, par ex. la naloxone. La naloxone peut aussi être administrée en perfusion. L'administration de naloxone doit être répétée, la durée d'action de la codéine étant plus longue que celle de la naloxone. D'autre part, des mesures symptomatiques sont indiquées, en particulier le décubitus latéral stable, la respiration artificielle et un traitement de choc.

Remarques particulières

Conserver les comprimés à moins de 25° C, les comprimés effervescents à moins de 25° C et à l'abri de l'humidité.

Des médicaments contenant du paracétamol et de la codéine ne doivent pas être administrés à des enfants ayant accidentellement absorbé de l'alcool.

Numéros OICM

47353, 51321.

CoLiquifilm®

Mise à jour de l'information

Janvier 2000.
RL88

CoLiquifilm®

Allergan AG

Pommade ophtalmique

Composition

Alcoholis adipis lanae, Paraffinum perliquidum 425 mg, Vaselinum album 573 mg ad ungt. ophthal. ad 1 g.

Propriétés/Effets

CoLiquifilm est un adjuvant qui a des propriétés protectrices et lubrifiantes au niveau de l'oeil. Il forme un film à la surface de l'oeil et le protège ainsi du dessèchement; il est particulièrement indiqué dans le traitement de l'oeil sec.

Pharmacocinétique

CoLiquifilm forme à la surface de l'oeil un film complet qui protège du dessèchement. Les composants de CoLiquifilm ne sont pas résorbés.

Indications/Possibilités d'emploi

Efficace comme traitement adjuvant, ayant une activité protectrice et lubrifiante, dans les kératites associées à un déficit de l'occlusion des paupières: syndrome de Bell, ectropion, exophtalmie, lésions traumatiques de la paupière ainsi que dans la diminution de la sensibilité cornéenne: paralysie du trijumeau, kératite à virus herpes simplex.

Possibilités d'emploi

Erosions récidivantes de la cornée: le risque d'adhérences avec la paupière peut être diminué.

Kératite sèche: à utiliser la nuit, pour protéger du dessèchement, comme complément du traitement diurne par le collyre Liquifilm.

En chirurgie ophtalmique: comme agent protecteur et lubrifiant de l'oeil non-opéré au cours de l'intervention chirurgicale et comme lubrifiant en période post-opératoire.

Interventions chirurgicales, non-ophtalmiques: comme agent protecteur et lubrifiant des yeux.

Posologie/Mode d'emploi

Selon l'indication et le degré de gravité de la maladie, introduire plusieurs fois par jour et au coucher un trait de pommade dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'oeil.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants.

Précautions

Aucune connue jusqu'à présent.

Conseils aux porteurs de lentilles de contact

Il est recommandé de ne pas porter les lentilles de contact pendant la durée du traitement.

Grossesse/Allaitement

CoLiquifilm n'est pas résorbé et peut être administré pendant la grossesse et l'allaitement.

Effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité.

Interactions

Aucune n'a été observée jusqu'à présent.

Remarques particulières

Informations

Refermer immédiatement le tube après usage. Eviter de toucher l'embout du tube pour ne pas contaminer la pommade.

Conservation

Conserver à température ambiante (15-25 °C). Ne plus utiliser après la date de péremption. Si tout le contenu du tube n'est pas utilisé, ne pas conserver celui-ci plus d'un mois après ouverture.

Numéros OICM

46440.

Mise à jour de l'information

Juillet 1993.
RL88

Collyre Bleu Laiter

F. UHLMANN-EYRAUD SA

Gouttes oculaires stérilisées

Composition

1 ml de Collyre Bleu Laiter contient: tétraméthylthionine 0,2 mg, nitrate de naphazoline 0,5 mg, conserv.: gluconate de chlorhexidine, excipient pour collyre.

Propriétés/Effets

La naphazoline est vasoconstrictrice et le bleu de méthylène possède une action antiseptique modérée.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du Collyre Bleu Laiter n'a pas été étudiée chez l'homme ni chez l'animal. Il n'existe aucun rapport sur les quantités résorbées par voie systémique.

Indications/Possibilités d'emploi

Conjonctivites non infectées, irritations conjonctivales non spécifiques.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes et enfants au-dessus de 7 ans: 1 goutte, 2 à 6 fois par jour. Il est déconseillé de l'utiliser chez les enfants de moins de 7 ans.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants.

Glaucome par fermeture d'angle.

Keratoconjunctivite sicca.

Enfants en dessous de 7 ans.

Précautions

Ce produit ne convient pas pour un traitement de longue durée. Si le traitement devait durer plus de 2 à 3 jours, il faut le faire prescrire par le médecin et le faire contrôler.

Utiliser avec précaution en cas de rhinites sèches.

En raison des possibles effets systémiques, utiliser avec précaution chez les patients souffrant de maladies cardiaques ou circulatoires, d'hypertension, d'hypothyroïdisme, de diabète.

Remarque pour les porteurs de lentilles de contact: le Collyre Bleu Laiter peut détériorer en les colorant les lentilles cornéennes souples ou molles. Il est donc préférable d'éviter le port des lentilles pendant le traitement.

Grossesse/Allaitement

Catégorie C.

Il n'y a pas d'études contrôlées chez la femme enceinte ni chez l'animal. Le médicament ne devrait être administré que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le foetus.

On ne sait pas si la naphazoline ou la méthylthionine passent dans le lait maternel.

Effets indésirables

Possibilité de mydriase gênante, élévation de la pression intraoculaire, de rares réactions d'hypersensibilité, hyperémie réactive, vertiges, maux de tête, nervosité, hypertension, troubles cardiaques, hyperglycémie.

Interactions

En raison du passage systémique de la naphazoline, il est recommandé de ne pas utiliser d'I.M.A.O. (risque de poussée hypertensive) cf. Précautions. L'activité des antidépresseurs tricycliques est augmentée et celle des analgésiques et des anticholinestérasés est diminuée.

Surdosage

Une ingestion accidentelle, surtout chez les enfants, peut entraîner des phénomènes toxiques, vertiges, hypothermie, bradycardie, chute de tension subite, coma.

Remarques particulières

Le Collyre Bleu Laiter ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur le flacon avec la mention «Exp.». Tout flacon entamé doit être utilisé dans un délai de 30 jours.

Numéros OICM

44872.

Mise à jour de l'information

Mars 1994.
RL88

Combizym® forte

Sankyo Pharma (Schweiz) AG

Association d'enzymes à forte action gastro-intestinale dans les troubles digestifs

Composition

1 comprimé enrobé contient:

Principes actifs: Pancreatis pulvis corresp. Lipasum 30 000 U.Ph.Eur., Proteasum 1500 U.Ph.Eur., Amylasum 22 000 U.Ph.Eur., Aspergilli oryzae enzymata corresp. Proteasum 50 U.FIP*, Amylasum 850 U.FIP, Cellulasum (1974) 400 U.FIP.

* Fédération Internationale Pharmaceutique.

Excipients pro compresso obducto.

Propriétés/Effets

Le Combizym forte contient une association d'enzymes végétaux et pancréatiques hautement con-

centrés et standardisés pour la substitution d'enzymes digestifs endogènes.

Au niveau de l'estomac déjà, les protéases d'*Aspergillus* décomposent les protéines en acides aminés. Elles sont stables dans une large zone de pH et poursuivent la dégradation des protéines également dans l'intestin grêle. L'amylase induit le fractionnement des aliments riches en glucides dès l'estomac. Les cellulases d'*Aspergillus* atténuent les flatulences par une dégradation précoce des parois cellulaires et de la structure des éléments végétaux difficiles à digérer.

Après le passage du pylore, les enzymes pancréatiques entrent en action dans l'intestin: l'amylase et la protéase poursuivent le fractionnement des protéines, la lipase améliore la lipolyse.

Pharmacocinétique

En tant que comprimé biphasique, le Combizym forte assure au niveau du tube digestif, la libération rapide des enzymes.

L'essai in vitro effectué dans des conditions physiologiques, a révélé une biodisponibilité pratiquement complète pour le Combizym forte. La protéase définitive comme enzyme cardinal des enzymes végétaux, a très rapidement développé (dans les 15 minutes) toute son activité enzymatique après incubation dans les sucs gastriques. En milieu neutre à alcalin, le noyau de pancréatine résistant au suc gastrique commence à se décomposer dans les 15 minutes. La lipase représentative pour tous les enzymes pancréatiques, développe son activité optimale dans les 45 minutes.

Les enzymes contenus dans le Combizym forte ne sont pas résorbés. Ils subissent la digestion naturelle des protéines.

Indications/Possibilités d'emploi

Substitution enzymatique en cas de troubles digestifs dus à une insuffisance du pancréas (p.ex. pancréatite chronique, fibrose kystique, état après gastrectomie). Le Combizym forte est appliqué dans les indications non spécifiques (flatulence, réplétion) provoquées par des régimes non équilibrés, de crudités ou végétariens, ou par une mastication insuffisante.

Posologie/Mode d'emploi

Généralement la dose minimale efficace doit être appliquée. La dose journalière maximale conseillée de 10 000-12 000 unités de lipase par kg de poids corporel ne doit pas être dépassée en général.

Il est conseillé de débiter le traitement à faible dosage et de l'augmenter par la suite, individuellement, en tenant compte de la quantité et de la composition des repas, de telle sorte que l'augmentation de la dose doit provoquer une amélioration de la symptomatologie.

Chez les enfants souffrant d'une fibrose kystique du pancréas, le Combizym forte doit être administré dans le cas où une préparation enzymatique faiblement dosée ne peut avoir un effet thérapeutique suffisant.

Il est important de prendre correctement la préparation: la prise se fait pendant les repas, répartie en plusieurs fois au cours de la journée. En outre, il faut veiller à boire abondamment.

Posologie usuelle

Absorber sans croquer avec beaucoup de liquide 1 comprimé enrobé pendant les repas.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'allergie connue aux protéines de porc ou aux extraits d'*Aspergillus* entraînant des réactions respiratoires et cutanées.

Le Combizym forte est, comme tous les produits contenant de la pancréatine, contre-indiqué en cas de pancréatite aiguë et lors de crises aiguës de pancréatite chronique durant la phase évolutive de la maladie. Pendant la phase régressive, en reconstituant le régime alimentaire, l'administration peut parfois s'avérer utile en présence d'indications suggérant une insuffisance du pancréas persistante.

Précautions

Pour l'administration dans le cas d'une fibrose kystique du pancréas voir chapitre «Posologie/Mode d'emploi».

Les enfants souffrant d'une fibrose kystique doivent être contrôlés régulièrement dans des centres spécialisés.

Grossesse, allaitement

Grossesse, catégorie C. Les enzymes contenus dans le Combizym forte agissent dans l'appareil gastro-intestinal et ne sont pas résorbés.

On ne dispose d'aucune étude contrôlée chez la femme enceinte, mais l'application pendant des dizaines d'années n'a jamais révélé d'effet tératogène ou mutagène.

Pendant l'allaitement, l'administration du Combizym forte ne constitue aucun risque.

Effets indésirables

Dans de rares cas, une légère diarrhée peut se manifester.

Chez quelques patients souffrant de fibrose kystique, on a observé lors du traitement avec des produits à base d'enzymes pancréatiques, des strictures au niveau du côlon ascendant; elles ont provoqué des douleurs abdominales, des vomissements et de la constipation nécessitant une intervention chirurgicale. Ceci se produisait jusqu'alors principalement chez des enfants de sexe masculin.

Interactions

On ne dispose d'aucune indication suggérant des interactions.

Surdosage

L'administration de doses élevées de Combizym forte n'a jamais provoqué d'intoxications jusqu'à ce jour.

Après un apport excessif de pancréatine, des nausées et de la diarrhée sont théoriquement possibles.

Remarques particulières

Conservation

Le médicament ne doit être utilisé que jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Numéros OICM

41641.

Mise à jour de l'information

Septembre 1998.

RL88

Condrosulf®

IBSA Institut Biochimique SA

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: chondroitini sulfas natricus.

Le principe actif de Condrosulf est d'origine ichtyque (poisson).

Excipients

Sachets: saccharinum, aromatica, antiox. E 320, excipients ad granulum pro charta. *Comprimés:* excipients pro compresso.

Capsules: color. E 104, E 132, excipients pro capsula. Condrosulf 400 contient 135 mg (1,5 mmol) de sodium par sachet, par comprimé ou par capsule. Condrosulf 800 contient 70 mg (3 mmol) de sodium par sachet/par comprimé.

Mise en garde pour les diabétiques: le contenu énergétique d'un sachet de Condrosulf 400 mg correspond à 4,3 Kcal (18,0 kJ) et celui d'un sachet de Condrosulf 800 mg correspond à 8,7 kcal (36,4 kJ).

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Les sachets à 1,8 g, resp. 3,6 g de granulé contiennent 400, resp. 800 mg de chondroitini sulfas natricus.

Comprimés à 400 et 800 mg de chondroitini sulfas natricus.

Capsules à 400 mg de chondroitini sulfas natricus.

Indications/Possibilités d'emploi

Affections dégénératives des articulations telles que la gonarthrose, la coxarthrose, l'arthrose des doigts.

Posologie/Mode d'emploi

Traitement d'attaque (pendant 2 semaines): 2x/jour 2 sachets ou 2 comprimés ou 2 capsules à 400 mg, ou bien 2x/jour 1 sachet ou 1 comprimé à 800 mg.

Traitement d'entretien (pendant 2-3 mois): 1x/jour 2 sachets ou 2 comprimés ou 2 capsules à 400 mg, ou bien 1x/jour 1 sachet ou 1 comprimé à 800 mg.

Les capsules et les comprimés peuvent être pris avant, pendant ou après les repas, sans les croquer et avec suffisamment de liquide.

Il est recommandé aux patients ayant l'estomac sensible de prendre le médicament après les repas. Pour l'administration des sachets, l'on recommande de verser préalablement le contenu des sachets dans un verre, et de les dissoudre dans un peu d'eau.

Contre-indications

Intolérance connue à la substance active ou à l'un des excipients selon composition.

Mises en garde et précautions

Aucune précaution particulière n'est nécessaire si le médicament est utilisé conformément aux prescriptions.

Sachets: vu que le médicament contient du sorbitol, il ne doit pas être pris par des patients ayant une intolérance au fructose.

Interactions

Aucune connue.

Grossesse/Allaitement

On ne dispose pas d'études contrôlées chez la femme enceinte.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Condrosulf n'a aucun effet sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines. Seite 2

Effets indésirables

Occasionnellement des troubles gastro-intestinaux (p.ex. nausée, constipation) ont été observés; tels cas n'ont cependant jamais nécessité l'interruption du traitement. De rares cas de réaction allergiques ont été signalés. Granulé: l'excipient sorbitol contenu dans le granulé peut occasionnellement causer des problèmes digestifs et des diarrhées.

De rares cas d'oedème et/ou de rétention d'eau ont été observés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou cardiaque. Ce phénomène pourrait être attribué à un effet osmotique du sulfate de chondroïtine (en revanche, la teneur en sodium est minime, voir «Composition»).

Surdosage

Un cas de surdosage a été enregistré (dose: 80 comprimés à 800 mg), n'ayant causé aucune conséquence pour le patient (pas de vomissements, pas de nausées, valeurs électrolytiques normales).

Propriétés/Effets

Code ATC: M09AX25

Mécanisme d'action

Le sulfate de chondroïtine, un mucopolysaccharide, est l'un des constituants principaux du cartilage. Il se distingue par son extraordinaire capacité à fixer l'eau.

Grâce à cette caractéristique, il parvient à assurer les propriétés fonctionnelles mécano-élastiques du cartilage. Dans les processus dégénératifs arthrosiques, on observe une diminution de la teneur en sulfate de chondroïtine du cartilage, provoquée par des enzymes lytiques spécifiques. Cela entraîne une perte du pouvoir de rétention d'eau, une dégénérescence progressive du cartilage et une détérioration du fonctionnement articulaire. In vitro, le sulfate de chondroïtine inhibe l'élastase impliquée dans la dégradation du cartilage.

L'administration de Condrosulf vise à rétablir l'équilibre métabolique des cartilages articulaires par un apport supplémentaire de sulfate de chondroïtine.

Efficacité clinique

Les résultats cliniques ont démontré qu'après une thérapie avec Condrosulf, la douleur diminue et disparaît et la mobilité articulaire s'améliore dans la plupart des cas traités.

Pharmacocinétique

La résorption et la biodisponibilité de Condrosulf après administration orale ont été démontrées chez l'animal et chez l'homme.

Le pic plasmatique chez l'homme est atteint après 5 à 6 heures. Parallèlement, on observe une augmentation des taux de sulfate de chondroïtine dans le liquide intra-articulaire (synovial). Des études menées sur l'homme montrent qu'après absorption de 800 mg, les concentrations plasmatiques maximales sont de l'ordre de 2,7 µg/ml pour une demi-vie d'élimination plasmatique d'env. 8,5 heures.

Des études expérimentales chez l'animal ont démontré une affinité du sulfate de chondroïtine pour le cartilage sain, dans lequel il s'accumule.

Données précliniques

La structure chimique du sulfate de chondroïtine contenu dans Condrosulf est similaire à celle du sulfate de chondroïtine endogène produit naturellement par le tissu conjonctif humain. Dans des études de toxicité, Condrosulf a montré une faible toxicité aiguë (LD50 >2000 mg/kg per os et >160 mg/kg i.v. chez le rat et le chien).

Les études de toxicité chronique (après administration orale pendant 26 semaines à des rats et à des chiens) n'ont révélé aucune modification systémique ou histopathologique.

D'autres études ont démontré que le sulfate de chondroïtine (Condrosulf) n'a pas d'effets sur la fertilité, la reproduction et la grossesse (p.o. chez le rat et en i.m. chez le lapin.) et ne présente pas de toxicité périnatale ou post-natale. Seite 3

Une activité mutagène sur des systèmes procaryotes ou eucaryotes a pu être exclue (test Ames, mutation géniques dans *Saccharomyces cerevisiae* et *Schizosaccharomyces pombe*) a également pu être exclue.

Remarques particulières

Conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Estampille

42277, 48557, 51610 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

IBSA Institut Biochimique SA, 6903 Lugano.

Mise à jour de l'information

Octobre 2005.

Cyklokapron®

Pfizer AG

Antifibrinolytique/hémostatique

Composition

1 comprimé enrobé contient:

Principe actif: Acidum tranexamicum 500 mg.

Adjuvants: Vanillinum, Excip. pro compr.

1 comprimé effervescent contient:

Principe actif: Acidum tranexanicum 1000 mg.

Adjuvants: Aromatica.

1 ampoule contient:

Principe actif: Acidum tranexamicum 500 mg.

Adjuvants: Aqua q.s. ad solut. pro 5 ml (pH: 6,5-8,0).

Propriétés/Effets

L'acide tranexamique exerce une forte action inhibitrice sur l'activation du plasminogène, c'est-à-dire sur la transformation du plasminogène en plasmine. Puisque la plasmine est l'enzyme fibrinolytiquement actif, c'est-à-dire l'enzyme qui scinde la fibrine, l'inhibition de la formation de plasmine empêche la dissolution de la fibrine. L'administration de Cyklokapron réduit ainsi les pertes sanguines dues à une activité fibrinolytique accrue au niveau général ou local. L'activité antifibrinolytique de l'acide tranexamique est environ 10 fois plus prononcée que celle de l'acide aminokapronique.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, l'acide tranexamique est résorbé rapidement au niveau du tube gastro-intestinal. La biodisponibilité s'élève à env. 40%. La résorption n'est pas influencée par l'absorption simultanée d'aliments. Des taux sériques maximaux sont atteints 2 à 3 heures après la prise du médicament.

Distribution

La fixation de l'acide tranexamique aux protéines sériques ne se monte qu'à env. 3% et semble être conditionnée uniquement par la liaison au plasminogène.

Des doses orales de 20 mg/kg produisent un taux sérique de 10-20 µg/ml. Après l'administration répétée de 10-20 mg/kg, des taux antifibrinolytiquement actifs sont maintenus 7-8 heures dans le sérum, jusqu'à 17 heures dans les tissus et jusqu'à 48 heures dans les urines.

L'acide tranexamique est distribué dans l'espace extracellulaire et traverse la barrière placentaire. Il passe également dans le lait maternel (1% de la concentration sérique), dans le liquide séminal et la synovie, et traverse la barrière hémato-encéphalique.

Élimination

L'acide tranexamique est excrété par voie rénale sous forme pratiquement inchangée. La demi-vie biologique s'élève à 2 heures.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Une accumulation du principe actif est possible lors d'une limitation de la fonction rénale.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement et prévention d'hémorragies consécutives à une fibrinolyse/fibrinogénolyse locale ou généralisée accrue.

Oedème angioneurotique héréditaire.

Une fibrinolyse locale accrue est susceptible de se manifester à la suite d'une prostatectomie et de diverses interventions chirurgicales au niveau des voies urinaires, en cas d'hématurie, d'hémorragies récidivantes au niveau de l'appareil gastro-intestinal, de colite ulcéreuse, d'hyperménorrhée essentielle ou causée par un dispositif intra-utérin, de conisation cervicale, d'épistaxis ainsi qu'après des extractions dentaires chez les patients montrant une coagulopathie.

Une fibrinolyse généralisée accrue peut se manifester lors de: tumeurs malignes de la prostate et du pancréas, leucémie, complications obstétriques telles que ablation placentaire et hémorragies post-partales, hépatopathies, traitement thrombolytique (p.ex. par la streptokinase), chirurgie thoracique et autres interventions chirurgicales importantes.

Posologie/Mode d'emploi

Le Cyklokapron peut être administré par voie orale, intraveineuse ou locale. L'administration intraveineuse n'est indiquée que lorsque l'administration orale s'avère difficile ou impossible.

Posologie usuelle

Fibrinolyse locale accrue

Posologie standard: 2-3 fois par jour 2-3 comprimés enrobés ou 2-4 fois par jour 1 comprimé effervescent ou 1-2 ampoules en injection intraveineuse lente (1 ml/minute).

Les posologies suivantes sont recommandées pour les indications citées:

Opération au niveau des voies urinaires, prostatectomie

1-2 ampoules en injection i.v. lente toutes les 8 heures (la première injection durant l'opération) pendant 3 jours, ensuite 2-3 fois par jour 2-3 comprimés enrobés ou 2-4 fois par jour 1 comprimé effervescent jusqu'à disparition de toute hématurie macroscopique.

Hématurie

2-3 fois par jour 2-3 comprimés enrobés ou 2-4 fois par jour 1 comprimé effervescent jusqu'à disparition de toute hématurie macroscopique.

Hémorragies au niveau de l'appareil gastro-intestinal

Administration orale ou intraveineuse de 1,5 g (3 comprimés enrobés, 1-2 comprimés effervescents ou 3 ampoules) 3 fois par jour pendant 7 jours.

Hyperménorrhée essentielle ou induite par un dispositif intra-utérin

Dès le début d'hémorragies profuses le 1er jour 2 comprimés enrobés/1 comprimé effervescent 4 fois par jour, les 2ème et 3ème jours 2 comprimés enrobés/1 comprimé effervescent 3 fois par jour.

Conisation cervicale

Après l'intervention 3 comprimés enrobés 3 fois par jour ou 1 comprimé effervescent 3-4 fois par jour pendant 12-14 jours.

Epistaxis

Traitement local par des tampons nasaux imbibés de solution injectable Cyklokapron; en cas de saignements prolongés ou récidivants 2 comprimés enrobés ou 1 comprimé effervescent 3 fois par jour pendant 7 jours.

Extraction dentaire chez des patients montrant une coagulopathie

Immédiatement avant l'intervention, éventuellement en même temps que la substitution du facteur de coagulation, administration de solution injectable Cyklokapron à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel.

En postopératoire: Administration orale de 25 mg/kg de poids corporel 3-4 fois par jour pendant 6-8 jours.

Fibrinolyse généralisée

Posologie standard: 2 ampoules de Cyklokapron (correspondant à 15 mg/kg de poids corporel) toutes les 6-8 heures en injection intraveineuse lente (1 ml/minute).

Oedème angioneurotique héréditaire

2-3 comprimés enrobés 2-3 fois par jour ou 1 comprimé effervescent 2-4 fois par jour en traitement intermittent (dans le cas de symptômes prodromiques) ou d'entretien.

Recommandations posologiques spéciales

En raison du risque d'accumulation, la posologie de l'insuffisant rénal doit être réduite selon le schéma suivant:

| Créatinine sérique | Amp. i.v. | Comprimés enrobés/Comprimés effervescents |
|--------------------|--------------------------|---|
| 120-250 µmoles/l | 10 mg/kg toutes les 12 h | 15 mg/kg toutes les 12 h |
| 250-500 µmoles/l | 10 mg/kg toutes les 24 h | 15 mg/kg toutes les 24 h |
| >500 µmoles/l | 10 mg/kg toutes les 48 h | 15 mg/kg toutes les 48 h |
| | ou | ou |
| | 5 mg/kg toutes les 24 h | 7,5 mg/kg toutes les 24 h |

Remarque d'administration

Comprimés effervescents: dissoudre 1 comprimé effervescent dans un demi verre d'eau.

Solution injectable: la solution injectable Cyklokapron doit être injectée lentement par voie intraveineuse, à raison de 1 ml/minute.

Se référer au chapitre «Remarques particulières» pour la miscibilité/compatibilité de la solution injectable.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité vis-à-vis de l'acide tranexamique ou d'un autre composant du médicament.

Hypercoagulabilité manifeste, des caillots déjà formés étant susceptibles d'être stabilisés de façon indésirable par l'inhibition médicamenteuse de la fibrinolyse.

Coagulopathie de consommation (syndrome de défibrination; confirmation du diagnostic par des tests de coagulation), voir également les recommandations décrites sous «Mesures de précaution»

Hémorragie sous-arachnoïdienne.

Précaution

Lors de règles irrégulières, la cause de ces irrégularités doit être déterminée avant le début du traitement au Cyklokapron.

Envisager un autre traitement lorsque l'effet s'avère insuffisant en cas d'hyperménorrhée.

Il n'existe pas d'expérience clinique sur l'hyperménorrhée chez des patientes de moins de 15 ans.

Dans le cas d'une hématurie massive provenant des voies urinaires supérieures (en particulier chez les hémophiles) le Cyklokapron ne doit être appliqué qu'avec la plus grande prudence (risque d'obstruction urétérale par formation de caillots).

Lors du traitement au Cyklokapron, les patients présentant une tendance aux thromboses ou un risque plus élevé de thrombose doivent faire l'objet d'une surveillance.

La fonction hépatique doit faire l'objet de contrôles réguliers lors d'angioedème héréditaire et d'un emploi à long terme. Il convient de procéder à des contrôles spécifiques lors d'indices cliniques faisant supposer une vision altérée des couleurs.

Dans le traitement d'une fibrinolyse réactive due à une coagulopathie de consommation, l'administration de Cyklokapron doit être associée impérativement à celle d'héparine (sous contrôle permanent des paramètres de coagulation) et, si nécessaire, à une substitution de fibrinogène.

Dans le cas d'insuffisance rénale la posologie doit être ajusté selon la clearance de créatinine (voir «Recommandations posologiques spéciales»).

Aussi longtemps qu'ils ne présentent pas de signes d'une limitation de la fonction rénale, le traitement des patients âgés ne nécessite aucune mesure de précaution particulière.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont relevé aucun risque pour le fœtus, mais des études contrôlées chez la femme enceinte n'existent pas.

L'acide tranexamique passe dans le lait maternel, mais n'y atteint que 1% de la concentration sérique de la mère. Il est improbable qu'une posologie thérapeutique provoque des effets indésirables chez l'enfant.

Effets indésirables

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausée, vomissements et diarrhée peuvent se manifester après l'administration orale (plus de 5% des cas), mais disparaissent après réduction de la dose. Après l'injection intraveineuse, quelques rares cas de vertiges et de baisse de la pression sanguine ont été signalés. La fréquence de ces effets indésirables augmente au fur et à mesure que la vitesse d'injection s'accroît. Des réactions cutanées allergiques ont été observées occasionnellement. Durant la surveillance de post-marketing, les événements ci-après sont apparus dans de rares cas: événements thromboemboliques, troubles de la vision des couleurs ainsi que d'autres troubles visuels et vertiges.

Interactions

L'administration simultanée d'héparine, de dérivés coumariniques et salicylés ou d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire peut diminuer l'activité du Cyklokapron tout comme celle d'autres antifibrinolytiques.

Surdosage

Symptômes d'un surdosage: vertiges, céphalées, nausée, diarrhée, symptômes orthostatiques et baisse de la pression sanguine.

Thérapeutique conseillée si nécessaire: provoquer le vomissement, lavage gastrique, administration de charbon médicinal et traitement symptomatique. Veiller à une diurèse suffisante; éventuellement traitement anticoagulant.

Des expériences à ce sujet ne sont pas disponibles, sauf un patient de 17 ans chez qui l'ingestion orale de 37 g a provoqué une légère intoxication persistant après un lavage gastrique.

Remarques particulières

Compatibilités

La solution injectable Cyklokapron peut être mélangée avec la plupart des solutions pour perfusion telles que les solutions d'électrolytes, d'hydrates de carbone, d'acides aminés ou de dextran, de même qu'avec l'héparine. Mélanger seulement le jour de l'administration.

Incompatibilités

Ne jamais mélanger la solution injectable de Cyklokapron avec des solutions injectables contenant de la pénicilline ni avec des conserves de sang.

Effets sur les méthodes diagnostiques

En général, le Cyklokapron n'exerce pas d'influence notable sur le temps de prothrombine (test de Quick).

Conservation

Conserver le Cyklokapron à température ambiante (15-25 °C) et ne plus l'utiliser au-delà de la date (année/mois/jour) imprimée sur le récipient avec la mention «EXP».

Numéros OICM

33740, 33741, 52660.

Mise à jour de l'information

Mai 2001.

RL88

Daivonex®

Leo Pharmaceutical Products Sarath Ltd.

Pommade/crème

Produit topique destiné au traitement dupsoriasis vulgaire chronique en plaque

Composition

Pommade

Principe actif:

1 g de pommade

contient 50 µg de calcipotriol.

Excipients: La base de la pommade est composée de propylène glycol, de paraffine liquide, de polyoxyéthylène-(2)-stéaryléthér, de DL-α-tocophérol, de hydrogène phosphate de sodium, de Na-EDTA, d'eau et de vaseline blanche.

Crème

Principe actif:

1 g de crème

contient 50 µg de calcipotriol.

Excipients: La base de la crème est composée de cétomacrogol 1000, de céto-stéarylalcoool, de glycéline, de paraffine liquide, de Na-EDTA, de biphosphate de sodium dihydrate, de vaseline blanche et d'eau.

Conservateur: chlorure de chloroallylhexaminium (Quaternium-15).

Propriétés/Effets

Le calcipotriol est un dérivé du calcitriol, forme bioactive du cholécalfiérol (1,25-dihydroxy-vitamine D 3). L'application sur la peau inhibe la prolifération des kératinocytes tout en favorisant leur différenciation. Ce mécanisme limite les modifications anormales des kératinocytes lors de psoriasis.

Pharmacocinétique

Résorption

La résorption systémique du calcipotriol lors d'une seule application sur la lésion cutanée ne dépasse pas 1%. Les concentrations sériques maximales, constatées 6 heures après l'application correspondent à la quantité circulante de 1,25-dihydroxyvitamine D 3.

Métabolisme/Élimination

Le calcipotriol résorbé est rapidement métabolisé: les études effectuées sur l'animal ont montré qu'après administration orale de calcipotriol, la demi-vie sérique est inférieure à 2 heures. Cela permet de supposer que les quantités résiduelles constatées chez l'homme quelques heures après l'application, sont surtout constituées de métabolites inactifs.

Selon des expériences animales, le calcipotriol et ses métabolites sont surtout résorbés par le foie et les reins et dans une moindre mesure par les tissus adipeux et musculaires, ainsi que par la rate.

L'élimination se produit par voies rénale et hépatique.

On ignore si le calcipotriol est sécrété dans le lait maternel.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Pommade Daivonex

La pommade Daivonex est indiquée pour le traitement topique de la forme commune chronique du psoriasis en plaques et peut être aussi employée en association avec une photothérapie ou des corticoïdes

topiques. Pour les formes sévères, une association avec la ciclosporine ou l'acitrétine est également envisageable. Mais ces traitements d'association ne devraient être appliqués que par des médecins rompus à l'usage de ces produits.

Crème Daivonex

La crème Daivonex est indiquée pour le traitement topique de la forme commune chronique du psoriasis en plaques et peut être aussi employée en association avec une photothérapie ou des corticoïdes topiques. Pour les formes sévères, une association avec la ciclosporine ou l'acitrétine est également envisageable. Mais ces traitements d'association ne devraient être appliqués que par des médecins rompus à l'usage de ces produits.

Posologie/Mode d'emploi

Pommade Daivonex

La pommade Daivonex est à appliquer en couche fine sur la peau lésée. Durant les deux premières semaines du traitement, la pommade doit être appliquée deux fois par jour. On pourra par la suite passer à une seule application par jour selon le déroulement de la maladie. L'effet du traitement se fait généralement sentir après 4 à 8 semaines maximum.

Ne pas dépasser les doses maximales suivantes:

Enfants de moins de 6 ans: voir «Contre-indications».

Enfants de 6 à 12 ans: 50 g par semaine.

Enfants dès 12 ans: 75 g par semaine.

Enfants dès 16 ans et adultes: 100 g par semaine.

Le traitement avec la pommade ou la crème Daivonex risque de provoquer des irritations locales sur la peau lésée, qui ne requièrent cependant que rarement l'arrêt du traitement.

Alliée à une photothérapie, à la ciclosporine ou l'acitrétine et à des corticoïdes topiques (par exemple Daivonex le matin, corticoïde le soir), la pommade Daivonex n'en est pas moins bien tolérée. La combinaison de Daivonex avec ces différentes thérapies améliore leur efficacité et permet une réduction des doses de la ciclosporine et de l'acitrétine et également du rayonnement nécessaire de la photothérapie. Chez l'enfant on ne dispose pas d'expérience en traitements d'association avec la pommade Daivonex.

Crème Daivonex

La crème Daivonex est à appliquer en couche fine sur la peau lésée. Durant les deux premières semaines du traitement, la crème doit être appliquée deux fois par jour. On pourra par la suite passer à une seule application par jour selon le déroulement de la maladie. L'effet du traitement se fait généralement sentir après 4 à 8 semaines maximum.

Ne pas dépasser les doses maximales suivantes:

Enfants de moins de 6 ans: voir «Contre-indications».

Enfants de 6 à 12 ans: 50 g par semaine.

Enfants dès 12 ans: 75 g par semaine.

Enfants dès 16 ans et adultes: 100 g par semaine.

Le traitement avec la pommade ou la crème Daivonex risque de provoquer des irritations locales sur la peau lésée, qui ne requièrent cependant que rarement l'arrêt du traitement.

Alliée à des corticoïdes topiques (par exemple Daivonex le matin, corticoïde le soir), la crème Daivonex n'en est pas moins bien tolérée. Chez l'enfant on ne dispose pas d'expérience en traitements d'association avec la crème Daivonex.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Daivonex est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants contenus dans la pommade ou dans la crème et en cas d'hypercalcémie.

Comme on ne dispose pas d'expériences chez l'enfant de moins de 6 ans, on n'emploiera pas Daivonex au-dessous de cet âge.

Précautions

L'application de la pommade ou de la crème Daivonex sur le visage est contre-indiquée, la peau du visage pouvant réagir par des démangeaisons et de l'érythème; pour les mêmes raisons, Daivonex ne devrait pas être utilisé dans les plis cutanés. Il faut informer le patient qu'il convient de se laver les mains après chaque application, pour éviter de se souiller le visage avec de la pommade ou de la crème appliquées sur une autre région corporelle.

Lors de l'application d'une dose supérieure à 100 g/semaine on a constaté des hypercalcémies chez des adultes. En dépassant la posologie usuelle, il convient donc de contrôler le taux de calcium sérique.

Lors de l'application de la dose maximale chez l'enfant, il importe de contrôler les taux de calcium car les études réalisées ne fournissent que très peu d'informations sur les enfants recevant la dose maximale.

Grossesse, allaitement

Grossesse catégorie C. Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes. Toutefois, lors d'un dosage élevé, appliqué par voie orale, on a

constaté des modifications du métabolisme calcique chez les foetus.

On ignore, si Daivonex après résorption systémique est sécrété dans le lait maternel. Vu le manque d'études contrôlées chez l'homme, Daivonex ne devrait pas être appliqué pendant la grossesse ou la période d'allaitement.

Effets indésirables

Lors de différentes études, 4 à 20% des patients présentaient des irritations passagères situées dans la zone des lésions psoriasiques. Dans 10% des cas, une dermatite faciale généralement légère et passagère s'est manifestée. En évitant d'appliquer le produit sur la peau du visage, la proportion se limitait à 2% des cas. Les cas de photosensibilisation étaient rares.

Interactions

Daivonex ne doit pas être utilisé en même temps que des pommades, crèmes ou solutions à base d'acide salicylique, parce que cette substance inactive rapidement calcipotriol, le principe actif de Daivonex. Comme l'acide salicylique n'est pas absorbé et peut aussi rester plusieurs heures à la surface de la peau, une application même espacée peut supprimer l'effet du Daivonex.

On ne dispose d'aucune étude concernant d'éventuelles interactions avec d'autres produits antipsoriasiques.

Surdosage

En dépassant largement la dose conseillée, une hypercalcémie peut se manifester; celle-ci se normalise toutefois rapidement à l'arrêt du traitement.

Remarques particulières

Remarque

Conserver le produit à température ambiante (15-25 °C).

Conservation

La conservation de la pommade et de la crème Daivonex est limitée par la date imprimée sur l'emballage avec la mention «Verfall/Péremption».

Numéros OICM

51407, 52587.

Mise à jour de l'information

Mars 1999.

RL88

Daktacort®

Janssen-Cilag AG

Antifongique et hydrocortisone

Composition

Principes actifs: Nitrate de miconazole 20 mg/g, Hydrocortisone 10 mg/g.

Excipients: Antiox.: E 320 (Butylhydroxyanisol); Conserv.: E 210 (acide benzoïque), Excip. ad unguentum pro 1 g.

Propriétés/Effets

Daktacort associe la thérapie antifongique du miconazole à l'action anti-inflammatoire, anti-allergique et antiprurigineuse de l'hydrocortisone.

Le nitrate de miconazole est un principe actif de la classe de l'imidazole et agit contre les dermatophytes, les levures et d'autres champignons pathogènes de l'homme ainsi qu'à l'encontre de certaines bactéries Gram+. Le miconazole inhibe la biosynthèse de l'ergostérol et modifie la composition d'autres lipides de la membrane cellulaire. Cette action aboutit à la nécrose de l'agent pathogène. Le spectre d'action du nitrate de miconazole englobe la plupart des champignons pathogènes pour l'homme, tels que les dermatophytes (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), les levures, les *Aspergillus* et dimorphes (*Blastomyces*, *Histoplasma capsulatum*) et d'autres champignons, ainsi que certaines bactéries Gram+ (par ex. *Erysipelothrix insidiosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*).

L'hydrocortisone est un corticostéroïde à pouvoir relativement faible (puissance d'action de la classe I) à action anti-inflammatoire et antiprurigineuse.

Le nitrate de miconazole en combinaison avec l'hydrocortisone combat très rapidement le prurit déclenché par les infections à dermatophytes et levures. Cette amélioration symptomatique est observée avant que les premiers signes de guérison n'apparaissent. Un traitement avec l'hydrocortisone est symptomatique et les lésions peuvent être une nouvelle flambée une fois la thérapie arrêtée.

Pharmacocinétique

Absorption/Distribution

Le miconazole est encore mesurable dans la couche cornée plusieurs jours après l'application locale. Seule une petite quantité du principe actif subit une

absorption systémique (max. 1-2% de la dose appliquée). Plus de 90% de la fraction absorbée sont liés aux protéines plasmatiques.

Aucune étude sur la pénétration et l'absorption n'a été réalisée avec la forme galénique décrite ici. Dans des conditions normales, seule une fraction de la quantité de corticostéroïde appliquée se retrouve dans la circulation générale. Le pourcentage de pénétration et de perméation est fonction de la région du corps traitée, de l'état de la peau, de la formulation galénique, de l'âge du patient et du mode d'application.

Métabolisme/Élimination

L'hydrocortisone est métabolisée dans le foie et les tissus. Les métabolites sont éliminés par les reins sous forme de glucuronides, en même temps qu'une faible quantité d'hydrocortisone sous forme inchangée. La demi-vie biologique est de l'ordre de 100 minutes.

Indications/Possibilités d'emploi

Affections cutanées inflammatoires fongiques, causées par des dermatophytes, des levures ou d'autres champignons.

Mycoses dermiques surinfectées par des bactéries Gram+.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Etendre 1-2x jour un peu de crème sur les parties de la peau lésée et masser pour bien faire pénétrer la crème dans la peau.

Durée de la thérapie

Le traitement avec Daktacort Crème doit être poursuivi jusqu'à la régression des signes inflammatoires, sans toutefois dépasser deux semaines. Poursuivre ensuite le traitement sans interruption avec Daktarin Crème jusqu'à l'obtention d'une guérison complète. Dans la plupart des cas, le traitement dure 2-5 semaines.

Lors du premier emploi de Daktacort crème, dévisser le capuchon et percer la membrane de l'orifice avec la pointe qui se trouve dans la partie extérieure du capuchon.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité connue aux antifongiques du type imidazole, à l'hydrocortisone ou à d'autres composants du produit.

Comme toutes les préparations contenant un corticoïde, Daktacort ne doit pas être utilisé en présence d'affections cutanées d'origine tuberculeuse, syphilitique ou virale (herpès, varicelle) ou de réactions à une vaccination.

Il faut s'abstenir d'employer la crème au visage s'il est le siège de rosacée ou de dermatite péribuccale.

Précautions

Il faut s'efforcer de ne pas poursuivre le traitement au-delà de 2 semaines.

Si une réaction laisse supposer l'existence d'une hypersensibilité au produit, ou si des phénomènes d'irritation surviennent, il faut suspendre la médication. Si la mycose dermique ne réagit pas de manière satisfaisante au traitement, on peut évoquer l'existence d'une allergie ou d'une infection par des germes résistants.

Il faut faire preuve de prudence chez les enfants et enfants en bas âge si l'on a à traiter de larges surfaces ou si l'on emploie des pansements occlusifs (par ex. des couches), afin de reconnaître tôt un effet systémique par le corticoïde. Il faut éviter une thérapie au long cours chez les enfants en bas âge; même sans occlusion, une suppression corticosurrénale peut survenir.

Il convient également d'éviter d'appliquer la crème au visage chez les enfants et les enfants en bas âge. Éviter que Daktacort n'entre en contact avec les yeux.

En cas d'infection bactérienne mixte comprenant des germes Gram-, une thérapie complémentaire spécifique peut être nécessaire.

Les corticostéroïdes peuvent masquer les symptômes d'une réaction cutanée allergique à l'un des composants de la préparation.

Grossesse/allaitement

Catégorie de grossesse C.

Nitrate de miconazole: Catégorie de grossesse B: aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été observé dans l'expérimentation animale avec le miconazole en application topique. Chez l'être humain, on n'a constaté jusqu'à présent aucun effet nocif durant la grossesse ou chez le nouveau-né.

Hydrocortisone: Catégorie de grossesse C: L'emploi topique de corticostéroïdes s'est montré tératogène lors des expériences pratiquées chez l'animal et on ne dispose d'aucune étude contrôlée humaine. Durant la grossesse, il faut peser soigneusement le bénéfice thérapeutique par rapport aux risques poten-

Daktarin® Formes topiques

tiels, en raison de la teneur du produit en corticostéroïdes. Il faut en particulier éviter de l'utiliser sur de grandes surfaces, sur une longue période ou en grandes quantités.

Durant le premier trimestre de la grossesse, on ne doit pas, par principe, utiliser des préparations à base de corticoïdes en usage externe.

On ignore si le nitrate de miconazole en application topique passe dans le lait maternel; c'est pourquoi, la prudence est de mise chez les mères qui allaitent. Il en est de même pour les corticostéroïdes dont on ignore s'ils passent dans le lait maternel après application topique, mais qui passent dans le lait après application systémique. C'est la raison pour laquelle les corticostéroïdes topiques doivent être utilisés avec prudence chez les mères qui allaitent.

Effets indésirables

A l'instar de toutes les préparations en application locale, on ne peut exclure les réactions individuelles d'hypersensibilité ou d'allergie.

Le miconazole peut rarement provoquer des irritations locales ou une sensation de brûlures. En cas de traitement prolongé, on peut observer les manifestations d'accompagnement suivantes, déclenchées par le corticoïde: atrophies cutanées, télangiectasies, vergetures, acné stéroïde, dermatite péribuccale de type rosacée, purpura, hypertrichose.

En cas d'application sur de grandes surfaces et/ou d'application occlusive prolongée, les effets systémiques suivants peuvent apparaître: suppression de la synthèse endogène des corticostéroïdes, oedèmes, Syndrome de Cushing, diabète sucré (diabète jusque-là latent, devenu manifeste), ostéoporose et chez les enfants, des troubles de la croissance.

Interactions

Aucune connue à ce jour.

Surdosage

Un surdosage peut augmenter la fréquence d'apparition des manifestations décrites sous «Effets indésirables».

Si par inadvertance, une grande quantité de Daktarin est absorbée, il est recommandé de pratiquer un lavage d'estomac.

Remarques particulières

Conservation

Daktarin doit être gardé dans le réfrigérateur (2-8 °C).

Veuillez observer la date de péremption imprimée sur l'emballage.

Numéros OICM

41599.

Mise à jour de l'information

Novembre 1993.
RL88

Daktarin® Formes topiques

Janssen-Cilag AG

Antimycotique

Composition

Principe actif

Crème, lotion, poudre: nitrate de miconazole 20 mg/g.

Teinture: miconazole 20 mg/ml.

Adjuvants

Crème, lotion: antiox.: E 320, conserv.: E 210.

Teinture: éthanol, propylène glycol.

Propriétés/Effets

Le miconazole appartient à la classe des imidazoles et est actif contre les dermatophytes, les levures, d'autres champignons pathogènes chez l'homme et certaines bactéries à gram positif. Le miconazole inhibe la biosynthèse de l'ergostérol et il modifie la composition lipidique de la membrane cellulaire. Cela conduit finalement à la nécrose de la cellule de l'agent pathogène.

Le spectre d'action de Daktarin comprend la plupart des champignons pathogènes chez l'homme, comme les dermatophytes (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton), les levures, Aspergillus et les champignons dimorphes (Blastomyces, Histoplasma capsulatum), ainsi que certaines bactéries à gram positif (par ex. Erysipelothrix insidiosus, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus).

Pharmacocinétique

Le miconazole peut encore être décelé dans le stratum corneum plusieurs jours après application locale. Seule une insignifiante petite quantité de principe actif est résorbée au niveau systémique (max. 1-2% de la dose appliquée).

L'élimination a lieu principalement dans les selles sous forme métabolisée et inefficace du point de vue microbiologique.

Indications/Possibilités d'emploi

Infections fongiques des parties pileuses et glabres de la peau.

Infections mycobactériennes mixtes à bactéries gram positives.

Onychomycoses.

La crème Daktarin est une émulsion H/E lavable et présente de nombreuses possibilités d'emploi.

La lotion Daktarin est particulièrement indiquée pour les parties pileuses du corps; de plus, on peut l'utiliser lors de mycose du conduit auditif externe (dans le cas de tympan intact).

La poudre Daktarin s'utilise avant tout dans le traitement des infections suintantes et peut être saupoudrée dans les bas et les chaussettes à titre prophylactique.

La teinture Daktarin peut être appliquée sur les parties atteintes de la peau et sur les ongles au moyen d'un pinceau et laisse un film.

Posologie/Mode d'emploi

Appliquer Daktarin 2 fois par jour et masser légèrement. Il ne faut pas interrompre le traitement avant que les altérations cutanées aient disparu, ce qui dure en général de 2-5 semaines. Pour éviter une récurrence, poursuivre le traitement encore 1 semaine environ après la guérison.

Lors de mycose de l'ongle, appliquer 2 fois par jour une couche de teinture Daktarin sur les ongles atteints et les tissus avoisinants et laisser sécher. L'ongle devrait être coupé aussi court que possible. Le traitement doit être poursuivi de manière ininterrompue jusqu'à régénération complète de l'ongle, ce qui dure en général plusieurs mois (2-3 mois). Le meulage de l'ongle ainsi que l'utilisation d'un pansement occlusif durant le traitement peuvent contribuer au succès thérapeutique. La couche de laque est essuyée 2 fois par semaine à l'aide d'un dissolvant pour vernis à ongle.

Lors de mycose du conduit auditif externe, instiller 2 fois par jour une petite quantité de lotion Daktarin dans l'oreille.

Limitations d'emploi

Précautions

Il ne faut pas utiliser Daktarin lors d'hypersensibilité connue à l'un des composants. La teinture ne doit pas être appliquée sur les plaies ouvertes car elle contient de l'alcool. Daktarin ne doit pas être appliqué au niveau de l'oeil.

Grossesse, allaitement

Catégorie de grossesse B: les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène ou embryotoxique lors d'application locale de miconazole. Jusqu'à aujourd'hui, aucun effet indésirable sur la grossesse ou sur le nouveau-né n'a été constaté lors de l'utilisation topique de miconazole chez l'être humain. Cependant, il faudrait éviter un traitement sur une grande surface durant la grossesse et l'allaitement.

Effets indésirables

Le Daktarin est bien toléré en application locale. Il se produit rarement une irritation locale.

Remarques particulières

Conservation

Prière de respecter la date de péremption imprimée.

Numéros OICM

37063, 37064, 43892, 43893.

Mise à jour de l'information

Juin 1992.
RL88

Daktarin® Gel oral

Janssen-Cilag AG

Antimycosique oral

Composition

Principe actif: miconazole 20 mg.

1 g de gel contient: 20 mg de miconazole, saccharinate, arômes, ethanolum 1% V/V, excip. ad gelatum.

Propriétés/Effets

Le miconazole est un dérivé de l'imidazole avec un effet antimycosique contre les dermatophytes, les levures (par ex. des espèces Candida), et autres champignons pathogènes humains.

Son mécanisme d'action consiste en une inhibition de la synthèse de l'ergostérol et en une modification de la composition lipidique de la membrane cellulaire. Il en résulte une nécrose de la cellule de l'agent pathogène.

In vivo, l'effet du miconazole peut différer de l'activité constatée in vitro.

Spectre d'action in vitro

Très grande sensibilité (cim £ 0,1 µg/ml): Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Trichosporum cutaneum, Pityrosporum orbiculare, P. pachydermatidis, Blastomyces dermatitidis, B. brasiliensis, Histoplasma capsulatum, Streptomyces madurae, Madurella mycetomi, Cladosporium werneckii, C. trichoides, Phialophora pedrosoi.

Grande sensibilité (cim 0,1-1 µg/ml): Microsporum canis, M. audouinii, Trichophyton ferrugineum, T. rubrum, T. interdigitale, T. verrucosum, T. violaceum, Candida tropicalis, C. krusei, C. parapsilosis, Cryptococcus neoformans, Basidiobolus meristosporus, Entomophthora coronata, Nocardia asteroides, N. brasiliensis, Streptomyces pelletieri, Alternaria sp., Sporothrix schenckii, Cephalosporium recifei, Allescheria boydii, Langeronia sudanense.

Sensibilité moyenne (cim 1,0-10 µg/ml): Candida albicans, C. pseudotropicalis, C. stellatoidea, Saccharomyces cerevisiae, Microsporum gypseum, Trichophyton tonsurans, Torulopsis glabrata, Saprolegnia sp., Aspergillus fumigatus, A. niger, Penicillium notatum.

Sensibilité modérée (cim 10-100 µg/ml): Aspergillus flavus, A. nidulans, Geotrichum candidum, Scopulariopsis brevicaulis, Madurella grisea.

Sensibilité faible ou nulle (cim > 100 µg/ml): Absidia ramosa, Rhizopus sp., Mortierella sp., Rhodotorula sp., Mucor sp., Fusarium sp., Phialophora verrucosa. Par voie orale, le miconazole agit surtout localement dans la cavité bucco-pharyngienne ainsi que dans le tractus gastro-intestinal. Le gel Daktarin se fixe bien à l'intérieur de la bouche et assure, même chez les nourrissons, un contact de longue durée avec les muqueuses.

Pharmacocinétique

Absorption

Le miconazole est mal résorbé par le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité est comprise entre 25 et 30%. Les concentrations dans le plasma atteignent leur maximum environ 2 à 4 heures après la prise et s'élèvent dans le cas d'une seule dose de 1 g 0,3-1,2 µg/ml. Cette concentration plasmatique est insuffisante pour le traitement des mycoses systémiques et superficielles.

Distribution

Dans le plasma, 98% du miconazole est lié aux protéines, tout spécialement à l'albumine. A ce jour, il n'existe pas de données concernant le passage de la substance dans le lait maternel ou si elle franchit la barrière placentaire.

Métabolisme

Le miconazole est particulièrement métabolisé dans le foie. Le miconazole est éliminé essentiellement sous forme d'un métabolite inactif, le α-(2,4-dichlorophényl)-1-H-imidazoléthanol.

Élimination

La plus grande proportion du principe actif est excrétée par les fèces en partie métabolisée (60-90% de la dose administrée), et en partie non métabolisée. La substance active excrétée par l'urine est presque entièrement métabolisée (Q_o = 1).

La demi-vie d'élimination terminale est de 24 heures environ (t_{1/2} β).

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Les concentrations plasmatiques ainsi que l'élimination de miconazole gel oral ne sont pratiquement pas influencées par une insuffisance rénale.

Indications/Possibilités d'emploi

Nourrissons et petits enfants: thérapie des candidoses et autres infections mycosiques affectant la cavité bucco-pharyngienne (muguet buccal, perlèche) ou le tractus gastro-intestinal.

Adultes et enfants d'âge scolaire: traitement des mycoses buccales (également chez les porteurs de prothèses dentaires).

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

1 mesure contient 5 ml de gel oral (= 124 mg de miconazole).

En général, la dose journalière la plus forte correspond à 20 mg par kg de poids corporel.

Infections mycosiques du tractus gastro-intestinal chez les nourrissons et les petits enfants

Nourrissons: ½ de mesure 4x par jour.

Petits enfants: ½ de mesure 4x par jour.

Muguet buccal

Nourrissons et petits enfants: ¼ de mesure 4x par jour.

Adultes et enfants: ½ de mesure 4x par jour.

Le gel doit être bien réparti sur la muqueuse buccale et gardé le plus longtemps possible dans la bouche avant d'être avalé. Pour les nourrissons, le mieux

est d'appliquer le gel sur un doigt et d'enduire ensuite les surfaces atteintes.

Les prothèses dentaires seront enlevées la nuit, puis nettoyées et enduites de Daktarin gel oral.

Le gel est parfumé à l'orange et pour cette raison bien accepté par les enfants.

Durée de la thérapie

Muguet gastro-intestinal: 4 semaines environ.

Muguet buccal: 1 à 2 semaines.

Après la disparition des symptômes, le traitement doit être poursuivi pendant quelques jours. On doit s'assurer de la guérison clinique et bactériologique avant l'arrêt du traitement.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Daktarin gel oral ne doit pas être appliqué lorsqu'une hypersensibilité envers l'un des composants du produit est connue et lors de troubles de la fonction hépatique.

La terféndine, l'astémizole, la mizolastine, la cisapride, le triazolam, le midazolam oral, la dofétilide, la quinidine, le pimozide, les inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase métabolisés par le CYP3A4 comme la simvastatine et la lovastatine sont contre-indiqués durant le traitement avec Daktarin gel oral (voir aussi «Interactions»).

Précautions

En cas d'administration concomitante de miconazole et d'anticoagulants, l'effet des anticoagulants doit être contrôlé et titré avec soin.

En cas d'administration concomitante de miconazole et de phénytoïne, les taux sanguins des deux substances doivent être surveillés (voir aussi rubrique «Interactions»).

Il est recommandé d'observer des précautions particulières lors de l'administration du gel oral Daktarin aux enfants et petits enfants. Il faut s'assurer que le gel oral Daktarin ne bloque pas le pharynx. Le gel ne doit pas non plus être administré en arrière du pharynx et la dose entière doit être fragmentée en plusieurs doses plus petites. Il faut observer le patient quant aux signes d'étouffement possible.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

On ne dispose pas d'études contrôlées chez les animaux ni chez les femmes enceintes. Dans ces conditions, Daktarin gel oral ne doit être administré que lorsque les avantages thérapeutiques escomptés dépassent le risque pour le fœtus.

On ignore si le miconazole passe dans le lait maternel. C'est pourquoi Daktarin gel oral ne devrait être administré qu'avec précaution pendant la période d'allaitement.

Effets indésirables

Tractus gastro-intestinal: parfois des troubles tels que nausées et vomissements peuvent survenir, et même des diarrhées lors de traitements de longue durée.

Hypersensibilité: des allergies sous forme d'éruptions cutanées ont rarement été observées.

Autres: quelques rares cas d'hépatite ont été observés, sans toutefois que la cause en ait pu être attribuée à Daktarin gel oral.

Interactions

Le miconazole peut inhiber le métabolisme de substances métabolisées par les systèmes de cytochrome 3A et 2C9. Ce qui peut entraîner une augmentation et/ou une modification de leurs effets, effets secondaires compris. Exemples:

Substances qui ne doivent pas être prises en même temps que le miconazole:

terféndine, astémizole, mizolastine, cisapride, triazolam, midazolam oral, dofétilide, quinidine, pimozide et les inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase comme p.ex. simvastatine et lovastatine.

Médicaments dont les taux plasmatiques, les effets et les effets secondaires doivent être surveillés: lorsque ceux-ci sont administrés en même temps que le miconazole, il faut réduire leur posologie si nécessaire:

anticoagulants oraux, inhibiteurs de la protéase du VIH comme saquinavir.

Certains agents antinéoplasiques comme alcaloïdes de la pervenche, busulfan et docétaxel.

Antagonistes du calcium métabolisés par le CYP3A4, comme par exemple dihydropyridine et éventuellement vérapamil.

Certains immunodépresseurs: ciclosporine, tacrolimus, sirolimus (= rapamycine).

Autres: hypoglycémisants oraux (CYP2C9), phénytoïne (CYP2C9), carbamazépine, buspirone, alfentanil, sildénafil, alprazolam, bromizolam, midazolam i.v., rifabutine, méthylprednisolone, triméthexate, ébas-tine et réboxétine.

Il faut éviter de consommer de l'alcool durant le traitement, car il existe une possibilité d'intolérance à l'alcool (effet disulfirame). Cette intolérance est caractérisée par des rougeurs, éruptions cutanées, oedèmes, etc.

Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage, des vomissements et des diarrhées peuvent se manifester.

Traitement

Il est recommandé d'appliquer des mesures symptomatiques et de soutien. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le miconazole ne peut être dialysé.

Remarques particulières

Conservation

Daktarin gel oral devrait être conservé à température ambiante (15-25 °C) dans l'emballage original fermé, hors de la portée des enfants.

Prière d'observer la date de péremption imprimée.

Numéros OICM

43494.

Mise à jour de l'information

Mars 2002.

RL88

Deanxit®

Lundbeck (Schweiz) AG

Antidépresseur et neuroleptique en association

Composition

Principes actifs: Mélitracène et flupentixol.

1 dragée contient 10 mg de mélitracène sous forme de chlorhydrate et 0,5 mg de flupentixol sous forme de dichlorhydrate.

Color.: E 127 (érythrosine), E 132 (carmin d'indigo).

Excipients pro compresso obducto.

Propriétés/Effets

Le Deanxit est un produit fait de l'association de flupentixol et de mélitracène.

Le flupentixol est un neuroleptique de la classe des thioxanthènes. A faibles doses, il diminue l'anxiété, a un effet antidépresseur et stabilise l'humeur. A des doses inférieures à 3 mg/jour, le flupentixol n'est pas sédatif, mais légèrement stimulant.

Le mélitracène est un antidépresseur tricyclique montrant les propriétés pharmacologiques caractéristiques de cette classe. Le mélitracène a un effet antidépresseur. Dosé à moins de 150 mg, il n'est pas sédatif.

Parce qu'il renferme 0,5 mg de flupentixol et 10 mg de mélitracène en association, le Deanxit possède un effet antidépresseur et anxiolytique sans sédation. En raison du faible dosage de flupentixol, aucun signe important n'est apparu lors d'examen précliniques montrant un effet antipsychotique et moteur extrapyramidal.

Pharmacocinétique

Flupentixol

Le flupentixol est formé par 2 isomères géométriques dans un rapport 1:1, le cis(Z)-flupentixol pharmacologiquement actif et le trans(E)-flupentixol. Les données pharmacocinétiques suivantes concernent l'isomère cis(Z). La pharmacocinétique est linéaire.

Absorption

Les concentrations sériques maximales s'observent 4 à 5 heures après administration orale (valeurs entre 1 et 8 heures). La disponibilité biologique après administration perorale atteint 40,4 (± 17,4)% (valeurs entre 24 et 71%).

Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 10 jours.

La concentration à l'état d'équilibre la plus basse, atteinte sous administration orale de 5 mg de flupentixol une fois par jour, se monte à 1,7 ng/ml (3,9 nmol/l).

Distribution

Le volume de distribution théorique s'élève à 14,1 l/kg (valeurs entre 12,5 et 17,2 l/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99%. Les concentrations les plus élevées en produit actif et ses métabolites sont observées dans le foie, les poumons, l'intestin et les reins; on retrouve des concentrations plus faibles dans le cœur, la rate, le cerveau et le sang. De faibles quantités traversent la barrière placentaire. Le produit est également excrété en faibles quantités dans le lait maternel.

Métabolisme

Le flupentixol subit une large métabolisation dans le foie, qui s'effectue par sulfoxydation, N-désalkylation de la chaîne latérale et par glucuronocouplage. Les métabolites sont dépourvus d'activité pharmacologique. Le flupentixol se retrouve en quantité supé-

rieure à celle de ses métabolites dans le cerveau et les autres tissus.

Élimination

Le flupentixol est éliminé sous forme de métabolites essentiellement par les fèces, et dans une moindre mesure par l'urine, dans un rapport d'environ 4:1. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) s'élève à 34,7 (± 9,5) heures (valeurs entre 15,4 et 50,2 heures). La clearance systémique s'élève à 0,29 (± 0,13) l/min (valeurs entre 0,15 et 0,51 l/min).

Cinétique dans des situations cliniques particulières

La pharmacocinétique du flupentixol n'a pas été étudiée parmi les patients âgés. Les paramètres pharmacologiques sous zuclopenthixol, un dérivé thioxanthène apparenté, se sont avérés en grande partie indépendants de l'âge du patient.

L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée. A la vue de ces caractéristiques d'élimination, il est probable qu'un trouble de la fonction rénale reste sans influence notable sur l'élimination du flupentixol.

Lors de troubles hépatiques sévères, au contraire, un ralentissement de l'élimination est à prévoir.

Mélitracène

Absorption

Les concentrations sériques maximales s'observent environ 4 heures après administration orale (valeurs entre 2 et 6 heures). Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en l'espace d'une semaine. La biodisponibilité orale n'est pas connue.

Distribution

Chez le rat, la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 89%. Les concentrations les plus élevées en produit actif et ses métabolites sont observées chez le rat dans le foie, l'intestin, les poumons et les reins; on retrouve des concentrations plus faibles dans le cœur, le cerveau et la rate, et des concentrations minimales dans le sang.

Métabolisme

La métabolisation s'effectue par N-déméthylation vers le litracène, substance pharmacologiquement active, et par hydroxylation de la structure cyclique. Le litracène se répartit dans l'organisme comme le mélitracène. Sa dégradation s'effectue également par hydroxylation.

Élimination

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) s'élève à 19 heures (valeurs entre 12 et 24 heures). Chez le rat, le mélitracène est essentiellement éliminé par les fèces, et dans une moindre mesure par l'urine, dans un rapport d'environ 2,5:1.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

La pharmacocinétique du mélitracène n'a pas été étudiée ni parmi les patients âgés, ni lors de troubles de la fonction hépatique ou rénale.

Indications/Possibilités d'emploi

Etats légers à moyens d'inhibition dépressive et d'anxiété.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes

En général 2 dragées par jour, une le matin et une à midi. Pour les cas sévères, la dose du matin peut être augmentée à 2 dragées. La dose journalière maximale est de 4 dragées.

Patients âgés (au-dessus de 65 ans)

Une dragée le matin. Pour les cas sévères, une dragée le matin et une le soir.

Posologies spéciales

On ne dispose d'aucune expérience chez l'enfant.

Deanxit peut être administré à la posologie recommandée lors d'insuffisance rénale ou hépatique.

Remarque: lors de l'apparition de troubles du sommeil sous Deanxit, évaluer une réduction de la dose ou éventuellement administrer le soir un léger sédatif.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Lors d'hypersensibilité au mélitracène, au flupentixol ou à l'un des excipients contenus dans les dragées Deanxit. Deanxit est contre-indiqué lors de dépression du SNC (par ex. lors d'intoxications aiguës à l'alcool, aux barbituriques ou aux opiacés), d'état comateux, de phéochromocytome, de dyscrasie sanguine. L'administration de Deanxit est déconseillée dans la phase de récupération immédiate consécutive à un infarctus du myocarde, lors d'un bloc cardiaque de tout grade, de troubles de la conduction cardiaque ainsi que d'insuffisance coronaire. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO est contre-indiquée.

Observer une pause thérapeutique de 14 jours après un traitement antérieur par des inhibiteurs de la MAO de type irréversible (voir «Interactions»).

Dequonal®

Précautions

L'administration de Deanxit requiert la prudence chez les patients présentant une lésion cérébrale organique, des convulsions, une rétention urinaire, une hyperthyroïdie, un syndrome parkinsonien, une myasthénie grave, une affection hépatique avancée ainsi que des troubles cardiovasculaires.

Parce qu'il possède un effet stimulant, Deanxit n'est pas recommandé chez les patients agités et suragités. Arrêter progressivement les sédatifs si une administration a eu lieu en pré-traitement.

Chez les patients dépressifs, le risque de suicide demeure durant le traitement, jusqu'à l'apparition d'une rémission marquée des symptômes dépressifs.

Durant le traitement, les patients ayant une tendance au suicide ne doivent pas avoir accès au médicament en grandes quantités.

Comme pour d'autres psychotropes, Deanxit peut altérer la tolérance au glucose et à l'insuline. Une adaptation du traitement antidiabétique peut s'avérer nécessaire.

Parce qu'il dilate la pupille, Deanxit peut provoquer une crise de glaucome aiguë chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une étroitesse de l'angle irido-cornéen.

L'administration d'anesthésiques locaux durant un traitement par antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques peut augmenter le risque d'arythmies et d'hypotension. Arrêter si possible un traitement par Deanxit quelques jours avant une opération prévue. Informer l'anesthésiste dans les cas d'urgence où le traitement ne peut pas être interrompu à l'avance.

Comme pour tous les neuroleptiques, un syndrome neuroleptique (potentiellement fatal) peut rarement survenir.

Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir dans de très rares cas, principalement en début d'un traitement par flupentixol. Des dyskinésies tardives potentiellement irréversibles sont possibles lors d'un traitement à long terme avec des neuroleptiques comme le flupentixol.

Contrôler régulièrement la situation psychologique et neurologique, la formule sanguine et la fonction hépatique des patients sous traitement à long terme par flupentixol.

Certaines données suggèrent qu'une faible activité corporelle est associée à une augmentation du risque thrombotique. Par leur effet sédatif, les neuroleptiques peuvent diminuer l'activité corporelle des patients. En conséquence, ces derniers seront spécialement interrogés sur les signes d'une thromboembolie veineuse et encouragés à rester physiquement actifs.

Vigilance/capacité de réaction

L'affection sous-jacente, le médicament ou la combinaison des deux peuvent entraver l'attention et l'aptitude à réagir. Les patients sous Deanxit devront renoncer à conduire un véhicule ou à manœuvrer des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils connaissent leur réaction individuelle au médicament.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B.

Les études de reproduction chez l'animal effectuées avec l'association des deux substances actives mélicétracène et flupentixol n'ont pas démontré de risque pour les fœtus, mais on ne dispose d'aucune étude contrôlée chez la femme enceinte. Dans ces conditions, le médicament ne doit être administré que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. Parce que des symptômes de sevrage chez le nourrisson ne peuvent être exclus, un arrêt progressif d'un traitement par Deanxit est recommandé 14 jours avant la date de l'accouchement.

Le flupentixol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel. Chez les femmes, le rapport entre la concentration dans le lait et la concentration sérique est de 1:3 en moyenne. Aux doses thérapeutiques, un effet sur l'enfant est improbable. La quantité absorbée par l'enfant est inférieure à 0,5% de la dose rapportée au poids (mg/kg) prise par la mère.

Aucune étude animale ou humaine n'a évalué l'élimination du mélicétracène dans le lait maternel.

Toutefois, d'autres antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline et la nortriptyline ne sont éliminés qu'en faibles quantités dans le lait maternel. La dose absorbée par l'enfant représente environ 2% de la dose rapportée au poids (mg/kg) prise par la mère. L'allaitement est permis lors d'un traitement par amitriptyline et nortriptyline. Parce que le mélicétracène présente les mêmes propriétés lipophiles que l'amitriptyline, leur présence dans le lait maternel peut être estimée similaire. L'allaitement est permis lors d'un traitement par Deanxit. Toutefois, une surveillance du nouveau-né est recommandée, principalement dans les 4 premières semaines de vie.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'études cliniques

Fréquemment (>5%)

Troubles du sommeil (6%), sécheresse buccale (5,4%).

Occasionnellement (0,1-5%)

Nervosité (2,5%), vertiges (2,1%), tremblements (2,1%), agitation (1,7%), constipation, troubles de la vue (1,5%), fatigue (1%).

Les effets indésirables mentionnés ci-dessus peuvent également être les symptômes de la dépression. Ces symptômes disparaissent généralement à mesure que l'état dépressif s'améliore.

Expérience post-marketing

Des cas isolés d'hépatite cholestatique ont été observés.

Interactions

Inhibiteurs de la MAO (IMAO)

Un syndrome sérotoninergique peut apparaître lors de l'administration concomitante de mélicétracène et d'un IMAO, qu'il s'agisse d'un IMAO-A non sélectif ou sélectif (moclobémide) ou d'un IMAO-B (sélégiline). Le tableau clinique observé se manifeste, entre autres, par hyperthermie, myoclonies, rigidité, tremblements, agitation, confusion, troubles de la conscience, troubles du système nerveux autonome (instabilité circulatoire).

Comme pour les autres antidépresseurs tricycliques, le mélicétracène ne doit pas être administré aux patients sous IMAO. Un traitement par Deanxit ne sera instauré que 14 jours après l'arrêt d'un traitement par IMAO non sélectifs ou par sélégiline, et au plus tôt un jour après l'arrêt d'un traitement par moclobémide. Il faudra attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par Deanxit avant d'instaurer un traitement par IMAO.

Sympathomimétiques

Le mélicétracène peut renforcer l'effet cardiovasculaire des produits suivants: adrénaline, éphédrine, isoprénaline, phényléphrine et phénylpropanolamine (contenus par ex. dans les anesthésiques et les produits décongestionnant la muqueuse nasale).

Antihypertenseurs

Deanxit peut contrecarrer l'effet hypotenseur de guanéthidine, réserpine, clonidine et méthyl dopa.

Anticholinergiques

Leur effet sur l'oeil, le SNC, le coeur, l'intestin et la vessie peut être renforcé par les antidépresseurs tricycliques. Éviter une administration concomitante à cause du risque accru d'iléus paralytique, d'hypertension intra-oculaire, de rétention urinaire, d'hyperpyrexie etc.

Dépresseur du SNC

Deanxit peut renforcer l'effet de l'alcool, des barbituriques ainsi que d'autres médicaments déprimeurs du SNC (par ex. hypnotiques, anxiolytiques, antihistaminiques, opiacés, anesthésiques).

L'administration concomitante de neuroleptiques (flupentixol) et de lithium augmente le risque de neurotoxicité.

Deanxit peut diminuer l'effet de la L-dopa et ainsi augmenter le risque d'effets cardiaques indésirables.

Surdosage

Lors d'une intoxication, les symptômes anticholinergiques graves dus à l'effet du mélicétracène se trouvent au premier plan. Les symptômes moteurs extrapyramidaux résultant d'une intoxication au flupentixol ne se manifestent que rarement.

Symptômes

Fatigue ou excitation, agitation, hallucinations. Effets anticholinergiques: mydriase, tachycardie, rétention urinaire, sécheresse des muqueuses, diminution de la motilité intestinale. Convulsions, fièvre, dépression du SNC soudaine, coma, dépression respiratoire. Symptômes cardiaques: arythmies (tachyarythmies ventriculaires, torsade de pointes, fibrillation ventriculaire), défaillance cardiaque, hypotension, choc cardiogène. Acidose métabolique, hypokaliémie.

Traitement

Admission hospitalière (soins intensifs). Le traitement est symptomatique et de soutien. Vidange et lavage gastrique, également à un stade tardif. Traitement au charbon actif. Mesures de soutien des systèmes respiratoire et cardiovasculaire. Surveillance continue sur 3 à 5 jours de la fonction cardiaque par un ECG. Renoncer à l'administration d'adrénaline pour éviter une chute tensionnelle supplémentaire. Traiter les convulsions avec du diazépam, les symptômes extrapyramidaux avec du bipéridène.

Remarques particulières

A tenir hors de la portée des enfants.

Conservation

Conserver Deanxit au-dessous de 25 °C.

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Numéros OICM

35859.

Mise à jour de l'information

Décembre 2001.

RL88

Dequonal®

Globopharm AG

Antiseptique de la bouche et du pharynx, prêt à l'emploi

Composition

1 g de solution contient:

Principes actifs: 0,35 mg de chlorure de benzalkonium, 0,15 mg de chlorure de déqualinium.

Adjuvants: agents aromatiques, éthanol 6% v/v, excipient pour solution.

Propriétés/Effets

L'action antimicrobienne locale du Dequonal repose sur les propriétés tensioactives de ses deux principes actifs chlorure de benzalkonium et chlorure de déqualinium. Le chlorure de benzalkonium agit sur les germes grampositifs et les virus dits encapsulés (virus de l'herpès simple et virus de la grippe); les germes gramnégatifs et les champignons sont moins sensibles. Le spectre d'action du chlorure de déqualinium englobe les germes grampositifs et gramnégatifs et notamment les champignons mais n'agit pas sur les virus.

Grâce à la complémentarité des deux principes actifs, le Dequonal exerce des actions antibactérienne, antifongique, antivirale et freinatrice sur la plaque dentaire.

Selon l'indication, le Dequonal est utilisé en solution pour se rincer la bouche et se gargariser ainsi qu'en solution à vaporiser (spray). L'emploi de la solution à vaporiser est plus spécialement recommandé dans les cas d'inflammations pharyngiennes localisées en profondeur qui ne peuvent pas être suffisamment irriguées par le gargarisme en raison du réflexe d'ingestion. De même, les enfants et les patients âgés ou très malades incapables de se gargariser peuvent être traités par la solution à vaporiser.

Pharmacocinétique

Les bases d'ammonium quaternaires peuvent être résorbées au niveau des muqueuses buccales et intestinales. Elles sont lentement excrétées sous forme très largement inchangée.

Du fait du mode d'utilisation du Dequonal, une éventuelle résorption des principes actifs serait sans importance.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement local d'affections inflammatoires aiguës de la bouche et du pharynx, en particulier aphtes, gingivite, stomatite, glossite. Mycoses bucco-pharyngées (candidose). Parodontopathies, mauvaise haleine, saignements des gencives.

A titre de médication d'appoint lors d'amygdalite, laryngite, pharyngite.

Posologie/Mode d'emploi

Gargarisme

Se gargariser (en cas d'inflammation pharyngée) ou se rincer la bouche (en cas d'affection de la cavité buccale) pendant environ 20 à 30 secondes le matin et le soir, resp. après les repas avec du Dequonal non dilué à raison d'une cuillère à soupe par application. Si nécessaire, les applications peuvent être plus fréquentes et de plus longue durée.

Solution à vaporiser

Tout en retenant la respiration, pulvériser la solution à vaporiser Dequonal dans la bouche et la gorge à raison de 3 à 5 giclées par application, toutes les deux heures ou plus souvent dans les cas graves. Appuyer bien à fond sur le bouchon vaporisateur (pompage!).

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'un des composants actifs.

Précautions

A ce jour, aucune connue.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C. Des études contrôlées chez la femme ou chez l'animal ne sont pas disponibles. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être utilisé que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Effets indésirables

Le Dequonal est bien supporté par la peau et les muqueuses. Lors d'une utilisation prolongée, un chan-

gement de couleur transitoire des dents et de la langue peut se produire dans des cas isolés.

Interactions

A ce jour, aucune connue.

Surdosage

Vu le mode d'application, un surdosage de Dequonal n'est guère possible. Avalé par mégarde, le Dequonal est inoffensif.

Remarques particulières

La solution Dequonal a le goût de menthe et de fenouil.

Le flacon-vaporisateur ne contient pas de gaz propulseur.

Le Dequonal contient 6% vol. d'alcool. La possibilité d'une récidive après un traitement de sevrage alcoolique est à prendre en considération.

Numéros OICM

44348.

Mise à jour de l'information

Mai 1997.

RL88

Dermacalm-d®

Bayer (Schweiz) AG

Crème

Dermocorticoïde sous forme de crème avec dexpanthénol

Composition

1 g de crème contient:

Principes actifs: 5 mg d'acétate d'hydrocortisone, 50 mg de dexpanthénol.

Excipients: graisse de laine. Conserv.: dichlorhydrate de chlorhexidine.

Propriétés/Effets

Le Dermacalm-d contient de l'acétate d'hydrocortisone, stéroïde de faible activité (classe I), qui par ses propriétés vasoconstrictrices et son action de normalisation de la perméabilité capillaire, exerce une action antiallergique, antiinflammatoire et antiprurigineuse.

Le dexpanthénol aide la régénération des tissus cutanés et favorise le processus de cicatrisation.

Pharmacocinétique

L'hydrocortisone, appliquée sur la peau, pénètre dans le stratum corneum, l'épiderme et le derme, mais n'atteint la circulation sanguine qu'en faible quantité (environ 1% de la dose appliquée). Cette résorption dépend de l'état de la peau, de la forme galénique, du mode d'utilisation, de l'âge du patient, de la zone d'application de la crème et peut être plus élevée (aisselle, front, scrotum).

Le dexpanthénol est rapidement transformé dans la peau en acide pantothénique, constituant physiologique de l'organisme.

Indications/Possibilités d'emploi

Pour le traitement local d'inflammations et d'irritations cutanées non-infectées provoquées tout particulièrement par le contact avec des substances irritantes ou allergisantes (par exemple plantes, métaux, produits de nettoyage, cosmétiques).

Lors de réactions cutanées après des piqûres d'insectes, en cas de prurit, et coup de soleil.

Posologie/Mode d'emploi

1-2 applications quotidiennes en couche mince. Faire pénétrer la crème en massant légèrement.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Infections cutanées dues à des bactéries, des virus ou des champignons. Réactions locales suivant une vaccination.

Le contact avec les yeux et l'application sur des plaies ouvertes doivent être évités.

Contre-indiqué en cas de rosacée, d'acné et d'éruptions acnéiformes, de dermatite péribuccale et d'hypersensibilité à l'un des constituants.

Précautions

Comme pour tout produit contenant des corticoïdes, la crème de Dermacalm-d ne doit pas être appliquée sur de grandes surfaces, ni pendant de longues périodes.

Chez les enfants en-dessous de deux ans, le Dermacalm-d doit être utilisé avec précaution.

Les corticostéroïdes peuvent masquer les symptômes d'une réaction cutanée allergique à l'un des composants du produit.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

Les corticoïdes sont tératogènes en expérimentation animale. L'utilisation sans risque des corticostéroïdes

topiques pendant la grossesse n'est, jusqu'à présent, pas entièrement établie.

Bien que le Dermacalm-d ne contienne qu'une faible concentration de corticostéroïde et soit peu résorbé, il ne devrait être administré pendant le premier trimestre de la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque éventuel pour le fœtus. On sait, que les corticostéroïdes généraux passent dans le lait maternel, mais on ignore si c'est le cas des formes topiques. C'est pourquoi il est recommandé d'être extrêmement prudent lors de l'utilisation d'un corticostéroïde topique chez la femme qui allaite.

Effets indésirables

Dès le début du traitement peuvent apparaître des effets indésirables locaux tels qu'un prurit, une sensation de brûlure ou une irritation cutanée; ces symptômes sont soit la manifestation d'une hypersensibilité aux constituants du produit soit un effet secondaire de l'hydrocortisone; ce principe actif peut également entraîner un dessèchement de la peau.

En cas d'utilisation à long terme (plusieurs semaines) ou en applications trop fréquentes, on ne peut exclure le risque d'apparition de symptômes tels qu'atrophie cutanée, télangiectasie, hémorragies cutanées, vergetures, dermatite périorale ou rosacéiforme, éruption acnéiforme ou hypertrichose.

L'affaiblissement des défenses anti-infectieuses locales peut favoriser la survenue d'une infection secondaire.

L'utilisation prolongée sur de grandes surfaces et/ou sous pansement occlusif peut entraîner des effets indésirables systémiques tels que suppression de la biosynthèse des corticostéroïdes, hypercorticisme s'accompagnant d'oedèmes, diabète mellitus (apparition d'un diabète latent), ostéoporose, retard de croissance chez l'enfant.

Interactions

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse connue à ce jour avec le Dermacalm-d.

Surdosage

En raison de la faible concentration en hydrocortisone et de l'application topique un risque de surdosage est improbable.

Remarques particulières

Conservation

Conservé le médicament à température ambiante (15-25 °C).

Le médicament ne doit être utilisé que jusqu'à la date figurant sous «EXP» sur l'emballage.

Numéros OICM

51464.

Mise à jour de l'information

Juillet 1995.

RL88

Dexaméthasone Helvepharm

Helvepharm AG

Ampoules

Glucocorticoïde fluoré

Composition

Dexaméthasone Helvepharm 5 mg

1 ampoule à 1 ml contient:

Substance active: Dexamethasoni natrii phosphas 5 mg (correspondant à 3,8 mg de dexaméthasone).

Adjuvants: Natrii edetas, Natrii citras, Natrii hydroxidum, antiiox.: E 223 1 mg; conserv.: alcool benzyllicus 10,5 mg, aqua ad solutionem pro 1 ml.

Dexaméthasone Helvepharm 26 mg

1 ampoule à 1 ml contient:

Substance active: Dexamethasoni natrii phosphas 26,31 mg (correspondant à 20 mg de dexaméthasone).

Adjuvants: Natrii edetas, Natrii citras, Natrii hydroxidum, antiiox.: E 223 1 mg; conserv.: alcool benzyllicus 10,5 mg, aqua ad solutionem pro 1 ml.

Propriétés/Effets

Les ampoules de Dexaméthasone Helvepharm contiennent le sel sodique du dexaméthasone-21-phosphate, qui est bien soluble et miscible avec des anesthésiques locaux. Dexaméthasone Helvepharm est indiqué pour toutes les formes d'administration parentérale. La dexaméthasone est un glucocorticoïde synthétique doté d'un effet anti-inflammatoire environ 7 fois supérieur à celui de la prednisolone et environ 30 fois plus fort que celui de l'hormone corticosurrénale naturelle, la cortisone. Elle se distingue en particulier par un effet minéralocorticoïde minime et par le fait qu'elle n'induit qu'une faible rétention d'eau et de sel. C'est pourquoi elle est particulièrement appropriée pour l'utilisation chez les patients

Dexaméthasone Helvepharm

souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension. Par ailleurs, la dexaméthasone a une longue demi-vie biologique (36-54 heures) et son utilisation est donc particulièrement appropriée dans les cas où un effet glucocorticoïde continu est souhaité. Thérapeutiquement, c'est surtout son effet antiphlogistique et immunosuppresseur (antiallergique) prononcé qui est important.

Les doses d'équivalence entre la dexaméthasone et les autres glucocorticoïdes sont les suivantes: 1 mg de dexaméthasone correspond à 6 mg de triamcinolone ou méthylprednisolone, à 7,5 mg de prednisone ou prednisolone, à 30 mg de hydrocortisone ou à 35 mg de cortisone.

Pharmacocinétique

Absorption

Le phosphate de dexaméthasone est rapidement résorbé après injection intramusculaire et est presque entièrement hydrolysé en dexaméthasone.

Après injection i.v., des concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en l'espace de quelques minutes. Toutefois, l'effet pharmacologique maximal est retardé (environ 2 heures après l'injection) et se maintient plus longtemps que ce qui correspond à la demi-vie plasmatique.

Distribution

Le volume de distribution total de la dexaméthasone est d'environ 0,58 l/kg. En fonction de la dose, jusqu'à 77% du principe actif peut être lié aux protéines plasmatiques, notamment à la fraction albumine. Dans le liquide céphalo-rachidien, on trouve des concentrations maximales de dexaméthasone 4 heures après une application intraveineuse (environ 15-20% de la concentration plasmatique). La concentration de dexaméthasone dans le liquide céphalo-rachidien diminue très lentement; on trouve encore environ 2/3 de la concentration maximale après 24 heures. La dexaméthasone pénètre le placenta et 54% y sont métabolisés en un dérivé cétostéroïde inactif; elle passe également dans le lait maternel.

Élimination

La dexaméthasone et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins. La clearance se fait par des mécanismes de biotransformation extrarénale, probablement hépatiques. En l'espace de 24 heures, 60% d'une dose apparaissent dans l'urine sous une forme glucuronisée et moins de 10% sous forme de dexaméthasone libre. La clearance plasmatique totale est de 2-5 ml/min/kg. La demi-vie d'élimination se situe entre 3 et 4,5 heures.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Lors de maladies hépatiques graves (p.ex. hépatite ou cirrhose) et d'hypothyroïdie, la demi-vie d'élimination de la dexaméthasone est prolongée. Chez les nouveau-nés, la clearance plasmatique est inférieure à celle que l'on observe chez les enfants et les adultes.

Indications/Possibilités d'emploi

Injection intraveineuse

Une telle injection ne doit être pratiquée que dans des situations aiguës où la vie du patient est menacée, telles qu'un état de choc suite à un traumatisme grave (chez les personnes sous traitement de substitution), un état asthmatique, un choc anaphylactique (après injection de (nor)adrénaline), un incident lors d'une transfusion sanguine, un infarctus du myocarde.

Injection intramusculaire et sous-cutanée

Une telle injection peut se faire dans une situation aiguë mais qui ne menace pas la vie du patient, lorsque le médecin veut s'assurer de la quantité de corticostéroïde administrée au patient. Elle est naturellement aussi indiquée pour tous les cas où une administration par voie orale n'est pas possible, comme, par exemple, en cas d'inconscience, de troubles gastro-intestinaux ou pendant une narcose.

Les principales indications sont les suivantes: thérapie de substitution, (en complément à l'administration d'un minéralocorticoïde lors d'insuffisance corticosurrénale primaire ou secondaire et lors d'un syndrome adrénogénital), affections rhumatismales aiguës, asthme bronchique, agranulocytose grave, thyroïdite, lupus érythémateux, pemphigus, dermatite aiguë, dermatomyosite, pathologies sanguines aiguës, prévention et traitement de vomissements induits par les cytostatiques.

Injections intra-articulaires

Dans tous les grandes et petites articulations, à l'exception des articulations intervertébrales, en cas d'arthrose, d'hydrarthrose ou d'arthrites inflammatoires.

Injection périarticulaire

En cas de périarthrite humérocapsulaire, d'épicondylite humérale ou de ténosinovite.

Dexaméthasone Helvepharm

Infiltration du tissu atteint

En cas de rhumatisme abarticulaire, d'étirement de tendons ou de muscles, de chéloïdes, d'une contraction de Dupuytren, de cors ou de ganglions.

Posologie/Mode d'emploi

Dexaméthasone Helvepharm peut être injecté par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou localement. On peut aussi l'infiltrer dans la région atteinte.

Injection intraveineuse

L'injection intraveineuse doit se faire lentement, pendant au moins 4 à 5 min pour une ampoule de 1 ml. La posologie habituelle est de 4-20 mg, selon la gravité du cas. L'injection peut être répétée jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante.

Injection intramusculaire ou sous-cutanée

4-8 mg par jour.

Injection intra-articulaire

Grandes articulations: 4-6 mg.

Petites articulations: 0,8-2 mg.

En général, une seule injection suffit.

Injection périarticulaire

2-4 mg; cette injection peut être répétée si nécessaire.

Infiltration du tissu atteint

1-4 mg.

Les injections intra- et périarticulaires doivent être effectuées de manière strictement stérile (voir «Précautions» et «Effets indésirables»).

Posologie chez l'enfant et le petit enfant

Des doses inférieures à celles recommandées pour l'adulte devraient en principe s'avérer suffisantes, mais il est conseillé de choisir la dose non pas en fonction de l'âge, de la taille ou du poids du patient mais plutôt en fonction de la gravité du cas.

Pour le cas où le Dexaméthasone Helvepharm devrait remplacer un traitement avec d'autres glucocorticoïdes, il faut tenir compte des doses d'équivalence (voir «Propriétés»).

Limitations d'emploi

Contre-indications

En cas d'application systémique: ulcères gastriques ou intestinaux, glaucome, mycoses systémiques et certaines infections virales telles que la varicelle et le herpès génital ou cornéen.

En cas d'injection locale: infection au niveau de l'endroit d'injection (p.ex. arthrite infectieuse induite par la gonorrhée ou la tuberculose), bactériémies ou mycoses systémiques, articulation instable.

Contre-indications valables pour toutes les formes d'application: hypersensibilité à la dexaméthasone, hypersensibilité aux sulfites (contenus dans certains médicaments, produits alimentaires ou autres produits de consommation), en cas d'asthme, chez les nouveau-nés et prématurés (voir «Effets indésirables»).

Cependant, il n'y a en principe pas de contre-indication dans une situation où l'administration de glucocorticoïdes peut sauver la vie du patient.

En dehors d'un traitement d'urgence, l'administration de dexaméthasone pendant une période prolongée est déconseillée en cas.

d'ulcères gastro-intestinaux;

d'infection par Herpès simplex;

de zona (phase virémique);

de varicelle;

environ 8 semaines avant et jusqu'à 2 semaines après une vaccination préventive;

d'infections ambiennes;

de mycoses systémiques;

de poliomyélite à l'exception de la forme encéphalobulbaire;

de lymphome après vaccination au BCG;

d'hypertension grave;

de glaucome simple ou congestif;

d'insuffisance cardiaque grave;

d'ostéoporose prononcée;

de diabète sucré;

d'insuffisance rénale;

d'anamnèse psychiatrique;

de grossesse.

Dans de tels cas, il faut évaluer soigneusement l'utilité du traitement à la dexaméthasone par rapport aux effets secondaires potentiels.

Précautions

En cas d'œdème cérébral aigu et d'état asthmatique, il ne faut pas administrer Dexaméthasone Helvepharm en tant que remplacement du traitement conventionnel, mais en complément à celui-ci.

Les corticoïdes peuvent masquer les symptômes d'une infection et de nouvelles infections peuvent apparaître sous traitement aux corticoïdes.

En cas de maladies infectieuses aiguës et chroniques, il faut traiter l'infection par des antibiotiques ou une chimiothérapie appropriée.

En cas d'application d'un vaccin vivant, l'effet immunosuppressif des glucocorticoïdes doit être pris en considération.

Une varicelle survenant pendant un traitement systémique aux corticostéroïdes peut avoir une évolution grave et une issue fatale, particulièrement chez les enfants. Ces cas nécessitent un traitement immédiat avec p.ex. de l'aciclovir i.v. Chez les patients à risque, il est indiqué d'effectuer un traitement préventif à l'aciclovir ou une prévention immunologique passive avec des immunoglobulines contre le virus varicelle-zona.

Lors d'un traitement de longue durée et particulièrement en cas de diabète, il faut contrôler le métabolisme du glucose régulièrement, vu que la tolérance au glucose peut être abaissée.

De plus, la prudence est de rigueur en cas de cirrhose du foie et d'hypothyroïdisme car, dans de tels cas, l'effet des glucocorticoïdes est augmenté. Il en est de même lors de myasthénie, si l'on administre simultanément des inhibiteurs de la cholinestérase.

Chez les patientes ménopausées ou les patients gériatriques, chez lesquels le risque d'une ostéoporose est augmenté, un traitement parentéral avec des glucocorticoïdes ne devrait se faire, en présence d'une ostéoporose, qu'en cas d'indication absolue et après avoir évalué soigneusement le rapport risque/bénéfice.

Des réactions anaphylactiques graves telles qu'un œdème de la glotte et des bronchospasmes ont été observées dans de rares cas suite à une administration parentérale de glucocorticoïdes, de préférence chez des patients ayant déclaré des allergies lors de l'anamnèse. Dans ces cas, une intensive prise en charge médicale du patient est nécessaire (injection i.v. lente de 0,1-0,5 mg d'adrénaline et respiration artificielle).

Une administration intramusculaire, intra-articulaire ou subléonnière répétée de dexaméthasone (ou d'un autre glucocorticoïde) peut entraîner des lésions tissulaires locales graves pouvant aller jusqu'à l'atrophie et la nécrose.

Le jeune enfant et l'enfant soumis à un traitement prolongé à la dexaméthasone doivent être surveillés attentivement du point de vue de la croissance et du développement, en raison du risque de fermeture prématurée de l'épiphyse.

Une augmentation de la pression intra-oculaire peut survenir. Celle-ci est normalement réversible, mais chez les personnes génétiquement prédisposées et chez les diabétiques, un glaucome irréversible et une cécité peuvent apparaître. Il faut donc régulièrement mesurer la pression intra-oculaire chez les patients sous traitement prolongé.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

Des expériences animales ont montré des effets indésirables sur le fœtus et il n'existe pas d'étude contrôlée sur l'être humain.

Le dexaméthasone franchit la barrière placentaire.

En cas de traitement prolongé pendant la grossesse, on ne peut pas exclure des troubles de la croissance intra-utérine et en cas d'un traitement en fin de grossesse, il y a, pour le fœtus, danger d'une atrophie corticosurrénale qui peut nécessiter chez le nouveau-né un traitement de substitution avec diminution progressive. Dexaméthasone Helvepharm, ainsi que tous les corticostéroïdes, ne devrait donc être administré, particulièrement pendant les 3 premiers mois de la grossesse, qu'après évaluation sévère du rapport avantages/risques. En cas de nécessité, la prednisolone (ou prednisone) devrait être préférée à tous les autres glucocorticoïdes - surtout aux glucocorticoïdes fluorés - parce que la prednisolone a la plus faible capacité de franchir la barrière placentaire. Les patientes doivent être informées du fait qu'il est nécessaire qu'elles avertissent le médecin en cas de grossesse ou de grossesse supposée.

Les corticoïdes sont sécrétés dans le lait maternel et peuvent perturber la croissance et la fonction surrénale du nourrisson ou montrer d'autres effets indésirables. Les mères recevant des doses thérapeutiques de corticoïdes devraient donc renoncer à l'allaitement.

Effets indésirables

La fréquence et la gravité des effets indésirables des corticoïdes dépendent de la durée du traitement et de la posologie ainsi que de l'âge, du sexe et de la maladie de base du patient. Une utilisation de glucocorticoïdes sur une courte durée, même à fortes doses, ne provoque pratiquement pas d'effets secondaires. Toutefois, lors d'utilisation prolongée ou d'applications de fortes doses, c'est-à-dire lorsque la dose-seuil de Cushing (>1,5 mg de dexaméthasone par

jour) est dépassée, les effets suivants peuvent apparaître:

Effets endocrines et métaboliques: polyponie, visage lunaire, troubles menstruels, hirsutisme, bilan négatif pour l'azote et le calcium, diminution de la tolérance au glucose (particulièrement en cas de diabète sucré), inhibition de la fonction de l'axe hypothalamus-hypophyse-glandes surrénales pouvant aller jusqu'à l'atrophie des surrénales, ce qui peut persister pendant plus d'une année et représenter un risque grave pour le patient exposé à des situations de stress et de fatigue.

Eau et sels minéraux: rétention de sodium et d'eau, œdèmes, augmentation du poids, hypertension, perte de potassium et de phosphate, alkalose hypotassique.

Muscles et squelette: ostéoporose, nécrose aseptique de l'os, myopathie et fermeture prématurée de l'épiphyse chez l'enfant et l'adolescent (voir «Précautions»).

Système immunitaire: accroissement du risque d'infection, diminution de la réponse aux vaccins et aux tests cutanés, réactions d'hypersensibilité (voir «Précautions»).

Peau: ralentissement du processus de cicatrisation, érythèmes, stries, pétéchies, ecchymoses, acné, diminution de l'épaisseur cutanée, augmentation de la transpiration.

Tractus gastro-intestinal: ulcérations peptiques avec induction possible d'hémorragies ou de perforations, pancréatite.

Yeux: augmentation de la pression intra-oculaire, cataracte subcapsulaire.

Système nerveux central: désordres psychiques (pouvant aller de l'euphorie jusqu'aux manifestations typiquement psychotiques), convulsions, pseudotumor cerebri chez l'enfant (hypertension intracrânienne bénigne) avec vomissements et œdème papillaire.

Effets secondaires locaux: réactions érythémateuses après l'injection ainsi qu'une destruction indolore de l'articulation, semblable à une arthropathie de Charcot, avant tout en cas d'injections intra-articulaires répétées.

En cas d'infiltrations locales, une atrophie des tissus adipeux sous-cutanés est possible (traitement des épicondylites).

Autres: légers troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements, augmentation de l'appétit, augmentation du risque de thrombose, pancréatite.

Mis à part l'ostéoporose, la nécrose aseptique et les troubles de la croissance chez l'enfant, les effets secondaires potentiels sont la plupart du temps (en fonction de la dose et de la durée du traitement) réversibles après l'arrêt du traitement.

Dexaméthasone Helvepharm contient de l'alcool benzylique et du disulfite de sodium (E 223) comme adjuvants.

L'alcool benzylique peut dans de rares cas provoquer des réactions d'hypersensibilité (p.ex. réactions cutanées, angioœdèmes). On a rapporté, en relation avec l'alcool benzylique, des cas d'états de manque neuropsychiatriques persistants ainsi que des cas d'insuffisances organiques touchant plusieurs systèmes. Le médicament ne devrait donc pas être administré aux nouveau-nés, tout particulièrement aux prématurés.

Chez une personne sensible, le disulfite de sodium peut provoquer des réactions allergiques telles qu'un choc anaphylactique et des crises d'asthme sévère, induire des nausées et des diarrhées. Le taux d'incidence de cette hypersensibilité aux sulfites n'est pas connu, mais on a observé que les asthmatiques étaient plus souvent sensibles que les non-asthmatiques. Dexaméthasone Helvepharm ne devrait donc pas être administré à des patients présentant un asthme ou une hypersensibilité aux produits contenant des sulfites (denrées alimentaires, produits d'agrément, autres médicaments).

Interactions

Les substances qui induisent les enzymes hépatiques telles que la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine peuvent accélérer la dégradation métabolique des corticostéroïdes et conduire ainsi à une diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité physiologique. D'autre part, l'effet des glucocorticoïdes peut être augmenté lors d'une administration simultanée d'oestrogènes. Le cas échéant, il faut adapter la dose de stéroïdes en conséquence.

Chez les patients présentant une hypoprothrombinémie, il ne faut administrer de l'acide acétylsalicylique en combinaison avec des corticostéroïdes qu'avec prudence.

Les diurétiques éliminant le potassium peuvent augmenter l'effet des glucocorticoïdes sur l'élimination potassique. C'est pourquoi il faut surveiller minutieusement ces patients du point de vue d'une hypokaliémie. Ceci est tout particulièrement valable chez les

patients qui prennent simultanément des glucosides cardiotoniques vu qu'une hypokaliémie induite par les corticoïdes augmente la toxicité de ces médicaments.

Rarement, on a observé que les corticostéroïdes augmentent la coagulabilité du sang et que les patients sous traitement avec un anticoagulant oral ont besoin d'une dose plus forte.

Avec les antiphlogistiques/anti-inflammatoires non-stéroïdiens, on peut assister à un risque augmenté de saignements dans le système gastro-intestinal, dû à l'augmentation du risque d'ulcérations gastro-intestinales. Si des salicylates sont administrés simultanément pendant un traitement de longue durée avec des glucocorticoïdes, il faut procéder prudemment à chaque diminution de la dose du glucocorticoïde car des intoxications aux salicylates peuvent se produire dans de tels cas.

L'effet des anti-diabétiques pris simultanément peut être diminué, si bien qu'il peut être nécessaire d'en augmenter la dose.

L'éphédrine augmente la clearance de la dexaméthasone dans le sang et l'excrétion urinaire de ses métabolites.

L'atropine et d'autres cholinergiques peuvent conduire à une augmentation supplémentaire d'une pression intra-oculaire déjà élevée.

Chez les patients souffrant de myasthénie, les corticostéroïdes peuvent diminuer l'effet des inhibiteurs de la cholinestérase (voir «Précautions»).

Surdosage

Des intoxications par surdosage aigu de corticostéroïdes sont inhabituelles et la probabilité que cela conduise à des effets graves est faible. En cas d'un surdosage, il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement est donc symptomatique.

Lors d'un surdosage chronique, il faut s'attendre à une augmentation des effets indésirables et des risques décrits sous «Précautions».

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

Valeurs augmentées pour la digoxine sérique dosée par immunoassay.

Abaissement des valeurs plasmatiques de cortisone, de potassium, d'oestrogènes.

Troubles de la tolérance au glucose.

Diminution du taux de prolactine.

Valeurs TSH, FSH, LH abaissées.

Diminution de la réponse GH à divers stimuli.

Augmentation du taux de T3.

Incompatibilités

Il n'y a aucune incompatibilité connue.

Le contenu de l'ampoule est miscible avec un anesthésique local.

Conservation

Les ampoules de Dexaméthasone Helvepharm doivent être conservées à température ambiante (15-25 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants. Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date limite mentionnée sur l'emballage sous «EXP».

Numéros OICM

41074.

Mise à jour de l'information

Juin 1996.

RL88

Diamox®

Vifor SA

Inhibiteur de l'anhydrase carbonique

Composition

Préparation injectable

1 flacon-ampoule de poudre (= Praeparatio cryodesicata) contient: Acetazolamidum 500 mg ut Acetazolamidum natrium (pH 9,2) pro vitro.

Comprimés

1 comprimé contient: Acetazolamidum 250 mg, Excipients pro compresso.

Sustets

(capsules à libération prolongée)

1 sustet 500 mg contient: Acetazolamidum 500 mg; adjuvants: Ethylvanillinum, Conserv.: E 216/E 218, Color.: E 127; Excipients pro capsula.

Propriétés/Effets

L'acétazolamide, inhibe l'anhydrase carbonique et ralentit ainsi la réaction $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Au niveau du néphron, la sécrétion tubulaire de H^+ s'en trouve diminuée, de même que la réabsorption de HCO_3^- et Na^+ . L'excrétion accrue d'ions bicarbonate, sodium et potassium entraîne une augmentation de la diurèse aqueuse.

Au niveau de l'oeil, l'inhibition de l'anhydrase carbonique a pour effet de freiner la formation d'humeur aqueuse et, partant, d'abaisser la pression intraoculaire. C'est pourquoi le Diamox est indiqué dans le traitement du glaucome. En cas d'insuffisance respiratoire associée à une acidose respiratoire, le Diamox favorise l'excrétion du bicarbonate et améliore ainsi la sensibilité du centre respiratoire. Il a un effet positif sur l'œdème cérébral et certaines formes d'épilepsie. La sécrétion pancréatique est ralentie.

Pharmacocinétique

L'absorption de l'acétazolamide est rapide et presque complète. L'effet se manifeste environ 1 heure après l'administration parentérale ou orale. Le principe actif se lie à environ 93% aux protéines plasmatiques, mais il diffuse rapidement dans l'autre tissu. L'acétazolamide se concentre surtout dans les érythrocytes, le plasma et les reins. Il ne s'accumule pas dans les tissus. Avec les comprimés, le pic sérique est de 26 µg/ml au bout de 2 heures, la concentration sérique minimale de 13 µg/ml au bout de 6 heures. Après administration itérative pendant 7 jours, le pic sérique se maintient au-dessus de 10 µg/ml pendant plus de 12 heures. Avec les capsules, le pic sérique est de 21 µg/ml au bout de 2-3 heures, la concentration sérique minimale de 11 µg/ml au bout de 12 heures.

L'acétazolamide a une demi-vie sérique moyenne de 6,3 heures. Après administration i.v. de doses comprises entre 5 et 20 mg/kg, la demi-vie d'élimination plasmatique est de 95 minutes. Au cours des 24 premières heures, 70-100% (90% en moyenne) de l'acétazolamide sont excrétés par voie urinaire sous forme non métabolisée, contre 47% lors de la prise de capsules.

L'acétazolamide franchit la barrière placentaire, mais on ignore en quelle quantité, et passe également dans le lait maternel.

Indications/Possibilités d'emploi

Glaucome, œdèmes d'étiologie diverse, insuffisance respiratoire associée à une acidose respiratoire, épilepsie, œdèmes cérébraux, pancréatite, fistules pancréatiques, prophylaxie du mal des montagnes.

Posologie/Mode d'emploi

Glaucome: dans les cas aigus: ½-2 ampoules ou 1-4 comprimés (250-1000 mg) en 24 heures; cette dose peut être fractionnée selon les cas, p.ex. ½ ampoule ou 1 comprimé toutes les 4 heures ou 2x/j. Commencer éventuellement par 1 ampoule ou 2 comprimés (500 mg) puis continuer à raison de ¼-½ ampoule toutes les 4 heures.

Traitement au long cours: ¼-1 ampoule (125-500 mg) ou ½-1 comprimé (125-250 mg) par jour.

Passer dès que possible au traitement oral (comprimés à 250 mg) ou capsules retard sustet à 500 mg). L'adjonction d'un myotique est judicieuse, car elle diminue la sécrétion d'humeur aqueuse tout en favorisant l'écoulement.

Oedèmes: pendant les 2-3 premiers jours, administrer 1x/j, le matin: ½-¾ ampoule (5 mg/kg) en intraveineuse ou 1-1½ comprimé (5 mg/kg). Ensuite, 2x/semaine: ½-¾ ampoule i.v. ou 1-1½ comprimé. Les doses plus élevées n'augmentent pas la diurèse; au contraire, elles peuvent la diminuer et provoquer en même temps une somnolence et/ou des paresthésies. Néanmoins, dans des situations particulières, des doses très élevées de Diamox ont été administrées en association avec d'autres diurétiques afin d'assurer la diurèse lors d'une insuffisance totalement réfractaire.

Insuffisance respiratoire associée à une acidose respiratoire: 1-1½ ampoule ou 2-3 comprimés (500-750 mg) par jour en traitement au long cours.

Epilepsie: ½-2 ampoules ou 1-4 comprimés (250-1000 mg) par jour en doses fractionnées. L'instauration du traitement ou le passage au Diamox doit se faire progressivement, par paliers. En association à un autre antiépileptique, la dose d'attaque est de 250 mg/j. Etat de mal épileptique: 500 mg/j. (½ ampoule 2x/j.) en injection intraveineuse.

Pancréatite aiguë, fistules pancréatiques: 2-5 ampoules (1000-2500 mg) par jour en injection i.v. lente ou en perfusion continue (goutte-à-goutte).

Prophylaxie du mal des montagnes: 1 comprimé à 250 mg 2x/j. ou 1 sustet à 500 mg toutes les 24 h pendant au moins 4 jours, en commençant 1 jour avant l'ascension.

Emploi de la préparation injectable: dissoudre le contenu de l'ampoule dans au moins 5 ml d'eau bidistillée. Le Diamox sodique parentéral s'administre de préférence en injection i.v. lente ou en perfusion continue. La voie intramusculaire convient également, mais l'injection est douloureuse en raison de la solution alcaline.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hyponatrémie et/ou hypokaliémie, affection rénale ou hépatique grave, insuffisance corticosurrénalienne, acidose hyperchlorémique, hypersensibilité connue aux sulfamides.

Le traitement au long cours est contre-indiqué en cas de glaucome chronique non congestif à angle fermé, ce en raison du risque de masquage de l'affection.

Précautions

Le Diamox doit être utilisé avec prudence en cas de maladie respiratoire obstructive ou d'emphysème pulmonaire s'accompagnant d'une hypoventilation alvéolaire, car il peut alors déclencher ou renforcer une acidose.

Aucun rapport ne fait état d'une limitation notable de la capacité de réaction.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C. Lors de l'expérimentation animale, le médicament a eu des effets indésirables (tératogènes, embryotoxiques, etc.). Il n'a fait l'objet d'aucune étude clinique contrôlée. C'est pourquoi on ne le prescrit à des femmes enceintes que si le bénéfice thérapeutique justifie le risque auquel on expose le foetus.

L'acétazolamide passe dans le lait maternel.

Effets indésirables

Les manifestations indésirables sont minimes pendant un traitement à court terme. On a observé des troubles tels que paresthésies (en particulier des fourmillements dans les extrémités), léger manque d'appétit, polyurie ou, exceptionnellement, obnubilation et état confusionnel.

Un état acidosique peut survenir pendant un traitement au long cours, mais il peut être corrigé par l'administration de bicarbonate. Une myopie passagère a été signalée, mais ce trouble cède à une réduction de la dose ou à l'arrêt du médicament.

Autres effets indésirables occasionnels: urticaire, mélaena, hématurie, glycosurie, insuffisance hépatique, paralysie flasque, convulsions.

L'acétazolamide étant un dérivé des sulfamides, il peut avoir certains effets secondaires typiques de ce groupe de substances, à savoir: exanthème (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), fièvre, cristallurie, lithiase rénale, dépression médullaire, purpura thrombocytopénique, anémie hémolytique, leucopénie, pancytémie et agranulocytose. Il est important de dépister ces réactions le plus tôt possible. Leur diagnostic imposerait l'arrêt de la médication et un traitement approprié. Pour surveiller les réactions hématologiques connues des sulfamides, il est recommandé de pratiquer un hémogramme avant d'administrer le Diamox puis de le répéter à intervalles réguliers en cours de traitement. Toute anomalie notable exigerait l'arrêt précoce de la médication et un traitement approprié.

Interactions

Le probénécide et la sulfinpyrazone renforcent l'effet de l'acétazolamide. Ce dernier, en revanche, renforce l'effet des sulfonylurées, des anticoagulants oraux et des barbituriques ainsi que la toxicité du méthotrexate. L'acétazolamide modifie le métabolisme de la phénytoïne et entraîne une augmentation de son taux sérique. Ne pas associer à la méthénamine en raison du risque de précipitations cristallines dans les voies urinaires.

L'administration simultanée de fortes doses d'acide acétylsalicylique et de Diamox exige beaucoup de prudence, car des cas isolés d'anorexie, de tachypnée, de léthargie et de coma imputables à une interaction entre ces deux médicaments ont été signalés.

On n'a jamais observé d'interactions avec des aliments et l'alcool.

Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique contre l'acétazolamide. Appliquer des mesures de soutien. Faire boire le malade abondamment sans compromettre l'équilibre hydro-électrolytique.

Remarques particulières

Veiller à un apport suffisant de potassium pendant le traitement au long cours, soit par un régime approprié (légumes, fruits, surtout abricots secs), soit par une supplémentation en potassium.

Le médicament est à garder hors de portée des enfants.

Conservation

Le Diamox parentéral, les comprimés de Diamox et les sustets de Diamox se conservent jusqu'à la date de péremption figurant sur l'emballage.

La solution reconstituée se conserve 12 heures à température ambiante (15-25 °C) et trois jours au ré-

D

Dicetel®

frigérateur (2-8 °C). La solution ne contient pas d'agent conservateur.

Numéros OICM

21191, 22002, 28983.

Mise à jour de l'information

Septembre 2001.

RL88

Dicetel®

Solvay Pharma AG

Spasmolytique musculotrope digestif

Composition

Substance active: 1 comprimé contient pinaverium bromidum 50 mg.

Excipient: colorant E 110 et des excipients.

Propriétés/Effets

Le bromure de pinavérium est un spasmolytique musculotrope doué de propriétés antagonistes du calcium.

Il accélère la vidange gastrique.

De faibles effets anticholinergiques ne peuvent pas être exclus.

La marge de sécurité est importante puisque la dose thérapeutique recommandée est de 150 mg/jour (soit environ 2,5 mg/kg), alors que la DL 50 par voie orale se situe aux environs de 1200 mg/kg.

Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption du bromure de pinavérium au niveau gastro-intestinal est faible comme avec tous les produits de même structure chimique (4 à 7% de la dose ingérée).

Distribution

La concentration sérique maximale est obtenue en 1 heure environ.

Une étude autoradiographique chez l'animal montre une imprégnation élective au niveau du tractus digestif.

Liaison aux protéines: 97%.

Métabolisme

Le métabolisme est rapide et hépatique.

Élimination

Le demi-vie d'élimination est de 1,5 heures environ. L'élimination se fait préférentiellement par voie biliaire.

L'élimination métabolique hépatique est très importante.

Indications/Possibilités d'emploi

Proposé dans le traitement des manifestations spasmodiques des colopathies fonctionnelles.

Préparation aux examens radiologiques (lavement baryté et transit gastro-duodéal).

Posologie/Mode d'emploi

3 comprimés de 50 mg par jour en trois prises (soit 150 mg/jour).

Le comprimé doit être ingéré, sans le croquer ni le sucer, avec une quantité suffisante de liquide (un verre d'eau par exemple au milieu des repas).

Ne pas avaler le comprimé en étant allongé, ni juste avant l'heure du coucher, ceci afin d'éviter tout problème oesophagien éventuel.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Intolérance aux additifs de type acétylsalicylate, par ex. colorants azoïques et inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines.

Ileus et états similaires.

Précautions

Ce médicament est réservé à l'adulte.

Il est recommandé de respecter scrupuleusement le mode d'emploi. Tenir compte de la présence de bromure.

Grossesse, Allaitement

Catégorie de grossesse B.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal, mais on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte. Le Dicetel est en principe contre-indiqué chez la femme enceinte.

Etant donné l'absence d'études, à éviter pendant l'allaitement.

Effets indésirables

De rares troubles digestifs mineurs (constipation, brûlures épigastriques) ont été rapportés.

Le colorant E 110 peut déclencher des réactions d'hypersensibilité de la peau et des voies respiratoires, en particulier chez les patients qui présentent un asthme, un urticaire chronique, une hypersensibilité à l'acétylsalicylate.

Interactions

Des études cliniques n'ont pas montré d'interactions médicamenteuses avec les digitaliques, l'insuline, les antidiabétiques oraux et les anticoagulants oraux de type coumarinique.

Il n'existe aucune étude concernant l'interaction avec les IMAO.

Surdosage

Chez l'homme jusqu'à 1,2 g, Dicetel n'a pas provoqué d'effets indésirables à l'exception de diarrhée et/ou de flatulence. Il n'existe pas d'antidote spécifique, un traitement symptomatique pourra être mis en oeuvre.

Remarques particulières

Conservation

Conserver à température ambiante (15-25 °C).

Le médicament ne peut être utilisé au delà de la date indiquée sur l'emballage avec la mention «Exp.:».

Numéros OICM

46337.

Mise à jour de l'information

Juillet 1993.

RL88

Diopine® 0,1%

Allergan AG

Collyre

Préparation antiglaucomateuse

Composition

Principe actif: Dipivefrinum hydrochloridum 1 mg.

Excipients: Benzalkonii chloridum (Conserv.); Excip. ad sol. pro 1 ml.

Propriétés/Effets

Diopine (chlorhydrate de dipivéfrine) est une prodrug (précurseur) de l'épinéphrine. La dipivéfrine n'a que peu ou pas d'activité pharmacologique tant qu'elle n'a pas été hydrolysée in vivo en épinéphrine. Son spectre d'action pharmacologique est en général comparable à celui observé avec l'épinéphrine. Le degré d'efficacité se distingue par la différence d'absorption intraoculaire. La dipivéfrine étant plus lipophile que l'épinéphrine, il en découle une absorption et une distribution plus grandes de la prodrug.

Après l'instillation, Diopine 0,1% abaisse de 15-25% la pression intraoculaire augmentée et dans une moindre mesure celle de la pression intraoculaire normale.

Deux instillations quotidiennes de Diopine 0,1% exercent la même baisse de la pression intraoculaire que deux instillations quotidiennes d'épinéphrine 1%, mais moins forte qu'avec deux instillations quotidiennes d'épinéphrine 2%.

Il existe des indices témoignant que Diopine 0,1% abaisse aussi mais de manière insignifiante la pression dans l'autre oeil non traité.

Une mydriase fonction des doses peut survenir chez les patients souffrant de glaucome.

Un traitement de longue durée peut conduire à un phénomène de tolérance.

Le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé. Après l'hydrolyse de la dipivéfrine en épinéphrine, les récepteurs adrénergiques alpha et/ou bêta-2 sont stimulés et améliorent l'écoulement de l'humeur aqueuse. L'augmentation porte sur l'écoulement indépendant de la pression (uvéoscléral) et plus faiblement sur celui dépendant de la pression (trabéculaire), ce qui a pour conséquence une baisse de la pression intraoculaire.

Diopine 0,1% n'a provoqué ni myosis, ni troubles de l'accommodation, comme cela est habituel avec des substances cholinergiques (myotiques). De même, une vision floue et une mauvaise adaptation au crépuscule et à l'obscurité, tels qu'observés avec les myotiques, n'ont pas été rapportées avec Diopine 0,1%.

Pharmacocinétique

Absorption

Diopine 0,1% (chlorhydrate de dipivéfrine) est une prodrug qui après l'instillation est rapidement et quasi complètement hydrolysée par les estérases dans la cornée, la conjonctive et l'humeur aqueuse. Chez les patients à glaucome à angle ouvert, 30 à 120 minutes après instillation d'une solution de chlorhydrate de dipivéfrine à 0,5%, on a retrouvé env. 7% de la dose dans l'humeur aqueuse; 80 à 100% de la dose absorbée l'étaient sous forme d'épinéphrine.

L'effet d'une goutte de Diopine 0,1% apparaît au bout de 30 minutes pour atteindre son maximum après une heure. L'efficacité est maintenue 12 heures et davantage. Après arrêt du traitement par le chlorhydrate de

dipivéfrine, l'effet hypotenseur peut se poursuivre durant deux semaines.

Une mydriase peut survenir en l'espace de 30 minutes et peut encore être constatée durant des heures.

Distribution

La dipivéfrine et ses métabolites ont été décelés dans la cornée et la chambre aqueuse. La distribution chez l'homme dans les tissus et les liquides oculaires n'est pas complètement expliquée. Le principe actif a été décelé dans l'oeil non traité au niveau de la cornée et de la chambre aqueuse, mais toutefois à un taux inférieur à celui mesuré dans l'oeil traité.

Élimination

Les demi-vies d'élimination dans la cornée, la chambre aqueuse et l'iris, corps ciliaires inclus, sont respectivement en moyenne de 1,8, 0,9 et 3,1 heures.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Diopine 0,1% est indiqué dans le traitement initial d'une pression intraoculaire augmentée lors de glaucome à angle ouvert. Les patients qui ne répondent pas de façon satisfaisante aux préparations antiglaucomateuses courantes, réagissent favorablement lorsque Diopine 0,1% est appliqué en addition à leur traitement habituel.

Posologie/Mode d'emploi

Patients âgés de plus de 18 ans

Posologie usuelle dans le traitement initial du glaucome

Instiller 1 goutte toutes les 12 heures dans l'oeil atteint.

Passage à Diopine 0,1%

Lorsqu'un patient souffrant d'un glaucome à angle ouvert, traité jusqu'alors par un produit exempt d'épinéphrine, passe à Diopine 0,1%, il importe le premier jour de traitement, de continuer le traitement antérieur et de lui ajouter toutes les 12 heures 1 goutte de Diopine 0,1% en instillation. Ce n'est que le deuxième jour de traitement que le traitement comporte uniquement Diopine 0,1% selon le schéma posologique suivant:

Instiller 1 goutte toutes les 12 heures dans l'oeil malade.

Si le patient a été préalablement traité avec l'épinéphrine, on peut arrêter cette médication et continuer le traitement directement avec Diopine 0,1% de la manière suivante:

Instiller 1 goutte toutes les 12 heures dans l'oeil malade.

Thérapie associée

Les patients qui répondent insuffisamment à d'autres produits antiglaucomateux peuvent recevoir Diopine 0,1% comme co-médication dans le cadre d'une thérapie par paliers. Le schéma thérapeutique et la posologie doivent être fixés individuellement pour chaque patient. (Pas d'associations avec des inhibiteurs de la cholinestérase, ref. «Interactions»).

Limitations d'emploi

Contre-indications

Patients qui présentent des réactions d'hypersensibilité à l'un des composants de Diopine 0,1% ou à l'épinéphrine.

Patients souffrant d'un glaucome à angle étroit car une mydriase pourrait provoquer un glaucome aigu.

On ne dispose pas d'expériences suffisantes concernant les effets indésirables sur les adolescents de moins de 18 ans et les études cliniques contrôlées manquent dans ce domaine.

Précautions

L'épinéphrine a provoqué jusqu'à 30% d'œdème maculaire chez les patients aphaques. Cette maculopathie fut en règle générale réversible après arrêt de l'épinéphrine.

La prudence est de mise en cas de:

arythmie absolue à fréquence élevée;

tachycardie paroxystique;

hypertension artérielle, sclérose cérébrale et coronaire, thyrotoxicose, diabète non équilibré, hypocalcémie, hypokaliémie.

Conseils aux porteurs de lentilles de contact: avant toute instillation, les lentilles de contact doivent être retirées et remises seulement après 15 minutes.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B. Les études de reproduction réalisées chez l'animal n'ont montré aucun risque pour le fœtus, mais l'on ne dispose d'aucune étude contrôlée chez la femme enceinte. Dans ces conditions, Diopine 0,1% ne peut être utilisé que si le bénéfice thérapeutique potentiel justifie le risque potentiel encouru pour le fœtus.

Allaitement: on ignore si Diopine 0,1% passe dans le lait maternel; pour cette raison, il faut faire preuve de prudence.

Effets indésirables**Effets cardiovasculaires**

L'emploi de Diopine 0,1% dans l'oeil peut dans de rares cas provoquer des effets systémiques cardiovasculaires, à type de tachycardie, arythmies, douleurs de poitrine et hypertension.

Effets locaux

On a signalé chez 6,5% des patients une dilatation vasculaire réactionnelle (injection) et chez 6% une sensation de brûlure et un picotement. Rarement sont survenues avec Diopine 0,1% une conjonctivite folliculaire, une mydriase et des réactions allergiques.

Un traitement avec l'épinéphrine peut entraîner des dépôts d'adrénochrome dans la conjonctive et la cornée.

Interactions

L'administration concomitante de Diopine 0,1% et de bloqueurs des bêta-récepteurs, de myotiques ou d'inhibiteurs de la carboanhydrase peut être utile pour traiter des patients souffrant d'un glaucome difficile à maîtriser. La dipivérine ne doit pas être administrée en même temps que des inhibiteurs de la cholinestérase car ces derniers inhibent simultanément de manière non spécifique l'estérase libératrice d'adrénaline.

Surdosage

En raison du rapport existant entre la dose et le poids corporel, il faut compter surtout chez les petits enfants avec l'apparition d'effets systémiques cardiovasculaires (voir plus haut). Une intoxication chez le petit enfant se manifeste, contrairement à l'adulte, par un effet sédatif.

Remarques particulières**Informations**

Bien refermer le flacon après usage et ne pas toucher la pointe du compte-gouttes afin d'éviter toute contamination de la solution.

Conservation

Conserver à température ambiante (15-25 °C).

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption imprimée sur le récipient.

Une fois le flacon entamé, ne pas utiliser la préparation au-delà d'un mois.

Numéros OICM

43584.

Mise à jour de l'information

Novembre 1993.

RL88

Dismenol® N

Merz Pharma (Schweiz) AG

Antiphlogistique, analgésique, antipyrétique

Composition

Substance active: Ibuprofenum 200 mg, Excip. pro compr. obducto.

Propriétés/Effets

Dismenol N contient une substance active non stéroïdale, l'ibuprofène: un dérivé de l'acide phénylpropionique. L'effet de l'ibuprofène repose sur le retardement de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclooxygénase. Dismenol N a des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques. Sur ce même mécanisme reposent le ralentissement de la prolifération des thrombocytes et l'effet ulcéro-gène non utilisés d'un point de vue thérapeutique, la rétention de sodium et d'eau ainsi que les réactions bronchospastiques comme effets indésirables possibles.

Pharmacocinétique

L'ibuprofène est rapidement résorbé. La concentration maximale de substance active, de 15 resp. 25 mg/l en moyenne, est atteinte dans le sérum 1-2 heures après administration orale de 200 mg resp. 400 mg d'ibuprofène. Si l'administration se fait après le repas, la résorption, qui se fait surtout dans l'intestin grêle, est beaucoup plus lente et les concentrations sériques plus faibles. La demi-vie sérique est de 1,5-2 heures et la fixation à l'albumine d'env. 99%. L'ibuprofène est éliminé rapidement par les reins surtout sous forme de métabolites inactifs. Une accumulation d'ibuprofène n'intervient pas en cas de prises multiples. L'ibuprofène ou ses métabolites sont éliminés presque totalement 24 heures après la dernière dose.

Indications/Possibilités d'emploi

douleurs menstruelles
douleurs dorsales
maux de tête, maux de dents
douleurs articulaires et ligamentaires
fièvre lors d'état grippal
douleurs après blessures

Posologie/Mode d'emploi**Adultes et enfants de plus de 12 ans**

Prendre 1 à 2 comprimés, en cas de besoin toutes les 4 à 6 heures avec un peu de liquide. Dose maximale: 6 comprimés (1200 mg) par jour.

Répartir les doses durant la journée.

Limitations d'emploi**Contre-indications**

Ulcus pepticum.

Les patients, chez qui l'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdaux peuvent déclencher de l'asthme, des rhinites ou de l'urticaire. Troubles de la coagulation du sang ou de l'hématopoïèse.

Précautions

Chez les patients souffrant d'asthme ou en ayant souffert autrefois, Dismenol N peut déclencher un bronchospasme.

Risques chez les patients présentant une réduction des fonctions hépatiques, rénales ou cardiaques, des ulcères peptiques ou duodénaux dans l'anamnèse.

Grossesse/Allaitement

1er et 2ème trimestre: catégorie de grossesse B.

Les études faites sur des animaux n'ont pas démontré l'existence de risques pour le fœtus, mais on ne dispose pas d'études contrôlées pour les femmes enceintes.

3ème trimestre: catégorie de grossesse D.

Dismenol N ne devra pas être administré en raison d'un risque d'occlusion prématurée du Ductus arteriosus Botalli et de la possibilité de la réduction des contractions.

L'ibuprofène peut passer en quantités minimes dans le lait maternel (env. 1% de la concentration plasmatique naturelle).

Effets indésirables

Souvent: effets secondaires gastrointestinaux comme malaises, ballonnements, aigreurs, douleurs gastriques, inappétence, diarrhées ou constipation, vomissements, gastrite érosive, hémorragies occultes (jusqu'à l'anémie).

Occasionnellement: effets secondaires sur le système nerveux central comme limitation des réflexes (surtout en relation avec l'alcool), migraines, vertiges, somnolence, dépressions, anxiété, confusions, bourdonnements d'oreille, difficultés auditives, baisse de l'acuité visuelle, amblyopie toxique. Dans de rares cas, manifestations psychotiques.

Rarement: ulcération dans le domaine gastro-intestinal avec hémorragies. Réactions d'hypersensibilité comme urticaire, purpura, démangeaisons, éruptions cutanées, très rarement syndrome de Stevens-Johnson, bronchospasmes, syndrome de lupus érythémateux.

Dégradations de la formule hématologique (agranulocytose, thrombocytopenie, anémies hémolytiques auto-immunes). Nécroses des papilles rénales, néphrites interstitielles, troubles de la fonction rénale avec formation d'oedèmes. Risque d'oedème pulmonaire aigu chez les patients présentant une insuffisance cardiaque. Troubles de la fonction hépatique.

Certains cas isolés de méningite aseptique sous l'ibuprofène, surtout chez les patients avec des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux.

Incidences sur les analyses en laboratoire

Rarement: augmentation de l'azotémie, transaminase et phosphatase alcalines dans le sérum; baisse des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite; ralentissement de l'agrégation de plaquettes; temps de coagulation plus élevé.

Interactions

Autres AINS et glucocorticoïdes ainsi que l'alcool: renforcement des effets secondaires gastro-intestinaux, risque accru de saignements gastro-intestinaux. L'acide salicylique peut déplacer l'ibuprofène de sa liaison à l'albumine et réciproquement.

Probénécide, sulfapyrazone: élimination retardée de l'ibuprofène, l'effet uricosurique du probénécide et de la sulfapyrazone est atténué.

Anti-coagulants par voie orale: la possibilité d'un risque accru d'hémorragies, en analogie avec d'autres antiphlogistiques, n'a pas pu être mise en évidence dans diverses études en relation avec ce problème.

Anti-diabétiques par voie orale: un renforcement de l'effet glycémique n'a pas été observé.

Diurétiques, hypotenseurs: il faut compter avec une atténuation de l'effet des diurétiques et des hypotenseurs.

Antagonistes à l'histamine-H2: une interaction cliniquement significative de l'ibuprofène avec la cimétidine ou la ranitidine n'est pas prouvée.

Digoxine: la concentration plasmatique de la digoxine peut être augmentée.

Phénytoïne: la concentration plasmatique de la phénytoïne peut être augmentée.

Lithium: un contrôle spécial de la concentration plasmatique du lithium est requis.

Méthotrexate: toxicité accrue du méthotrexate.

Baclofène: toxicité accrue du baclofène.

Quinolones: l'effet central de ces substances pourrait être augmenté.

Surdosage**Symptômes**

Troubles du système nerveux central avec migraines, vertiges, oppression et perte de connaissance, douleurs abdominales, nausées, vomissements, hypotension, dépression respiratoire et cyanose. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Mesures thérapeutiques

Vider aussi rapidement que possible l'estomac du patient par lavage ou provocation de vomissements. Si le médicament est déjà résorbé, administrer des substances alcalisantes favorisant l'évacuation par voie urinaire de l'ibuprofène acide.

Remarques particulières**Conservation**

Dismenol N peut être utilisé jusqu'à la date figurant sur l'emballage avec la mention «EXP». Il doit être tenu hors de portée des enfants.

Numéros OICM

51162.

Mise à jour de l'information

Juin 1999.

RL88

Distraneurin®

AstraZeneca AG

Sédatif, hypnotique, anticonvulsivant

Composition

1 capsule Distraneurin contient:

Principe actif: Clométhiazolium 192 mg.

Excipient: Excipients pro capsula.

10 ml Distraneurin mixture contient:

Principe actif: Clométhiazolium edisilas 500 mg.

Excipients: Sorbitolum, Aromatica, Excipients ad solutionem.

Equivalence des doses entre les différents médicaments:

192 mg de clométhiazole base correspondent à 300 mg d'edisilate de clométhiazole.

Propriétés/Effets

Le clométhiazole possède une structure apparentée à celle de la composante thiazole de la molécule de vitamine B1. La mixture contient le principe actif sous forme du sel d'edisilate, alors que les capsules le contiennent sous forme de la base 5-(2-chloroéthyl)-4-méthylthiazole.

Le clométhiazole est un sédatif/hypnotique et un anticonvulsivant à courte durée d'action.

Il inhibe les convulsions déclenchées dans le cadre d'expériences par diverses substances chimio-convulsives, comme le pentyldétrazol (Metrazol, Leptazol), la bicuculline, l'isoniazide, la picrotoxine et le N-méthyl-DL-aspartate. Le clométhiazole potentialise les effets électrophysiologiques des neurotransmetteurs inhibiteurs GABA et glycine, mais pas la réponse inhibitrice à l'acétylcholine et à l'adénosine.

Contrairement aux barbituriques, le clométhiazole n'influe pas sur l'effet électrophysiologique d'acides aminés excitateurs.

Une potentialisation de GABA a probablement lieu par l'interaction avec un site de liaison latéral du canal des ions chlorures sur le récepteur de GABA. En outre, le clométhiazole exerce un effet direct sur le canal chlorure. Ces données laissent penser que le clométhiazole présente d'autres mécanismes d'action que les benzodiazépines et les barbituriques.

Pharmacocinétique**Absorption**

Après administration par voie orale, le clométhiazole est normalement rapidement absorbé. La concentration plasmatique maximale est atteinte en l'espace de 90 minutes après la prise des capsules, et après 60 minutes après la prise de la mixture.

La biodisponibilité du clométhiazole oral est faible et varie beaucoup (chez des adultes sains et des volontaires âgés en bonne santé, la biodisponibilité après la prise de 2 capsules varie entre 5 et 60%. S'agissant de doses plus élevées et de la mixture, la biodisponibilité peut être plus élevée). Une augmentation considérable de la biodisponibilité a également été constatée chez des patients présentant une cir-

Distraneurin®

rhose hépatique alcoolique sévère.

Distribution

Le volume de distribution est de 9 l/kg environ chez les adultes sains, et de 13 l/kg environ chez les volontaires âgés en bonne santé.

Métabolisme

Avant d'atteindre la circulation générale, le clométhiazole subit un métabolisme extensif dans le foie par les isoenzymes CYP2A6, CYP3A4/5 et, dans une moindre mesure, par les CYP2B6, CYP1A1 et CYP2C19.

Élimination

La demi-vie d'élimination du clométhiazole se monte, chez les volontaires jeunes, à environ 4 heures dans la phase d'élimination.

Moins de 1% de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Après perfusion intraveineuse, le clométhiazole présente une clairance plasmatique de 2 l/min environ.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Insuffisance rénale et hépatique

La demi-vie d'élimination est légèrement plus courte chez les alcooliques sans affection hépatique, mais fortement prolongée (jusqu'à 9 heures) chez les alcooliques présentant une cirrhose hépatique avancée.

Patients âgés

Chez les patients âgés, la demi-vie d'élimination peut être prolongée en raison du volume de distribution plus élevé, et se monte à 8 heures environ.

Indications/Possibilités d'emploi

Dyssomnies séniles (pas de thérapeutique permanente).

Confusion sénile impliquant de l'excitation et de l'agitation.

Symptômes aigus du sevrage alcoolique.

Delirium tremens.

Posologie/Mode d'emploi

Le but du traitement à Distraneurin doit être le contrôle des symptômes, sans provoquer une sédation excessive.

La dose efficace optimale est déterminée de préférence individuellement chez chaque patient, par titration de la dose. Cela est particulièrement important en regard à la variabilité de la biodisponibilité (voir «Pharmacocinétique»).

Comme pour tous les sédatifs, hypnotiques et tranquillisants, la dose choisie doit être aussi faible que possible, et contrôlée régulièrement. Le traitement doit être arrêté aussi vite que possible.

Mode d'emploi

Les capsules doivent être avalées entières.

La mixture peut être diluée avec un peu d'eau ou de jus. Les dilutions doivent toujours être fraîchement préparées et prises sans attendre.

Troubles du sommeil des patients gériatriques

10 ml de mixture ou 2 capsules, à prendre au coucher. Un gobelet gradué (5 ml/10 ml) est joint à l'emballage de la mixture.

Lorsqu'une somnolence accrue est observée tôt le matin, la dose doit être baissée.

Il existe un risque d'accoutumance ou de dépendance. Par conséquent, Distraneurin n'est pas recommandé pour le traitement prolongé.

Confusion sénile impliquant de l'excitation et de l'agitation

3x par jour 1 capsule ou 5 ml de mixture.

La dose doit être déterminée individuellement en fonction du degré de gravité des symptômes et de l'état du patient.

Symptômes aigus du sevrage alcoolique

Le clométhiazole n'est pas un traitement «spécifique» lors d'alcoolisme.

Le traitement doit en principe être conduit en milieu hospitalier. A titre exceptionnel, un traitement extra-hospitalier peut être mené, en présence de personnel spécialement formé. Une surveillance étroite, par exemple par les services Spitex de la commune, doit être garantie, afin d'assurer que la dose quotidienne de Distraneurin soit prise correctement.

La dose doit être déterminée individuellement, selon l'intensité des symptômes et l'état du patient. Le patient doit présenter une sédation, mais encore être lucide.

Un patient sous forte sédation doit être surveillé attentivement. Etant donné qu'il existe un risque plus élevé d'augmentation de la sécrétion rhino-pharyngienne/bronchique, il faut éviter de laisser le patient couché sur le dos pendant le traitement (voir «Précautions»).

Le schéma thérapeutique ci-après est recommandé:
Dose initiale: 2 à 4 capsules. Si nécessaire, cette dose peut être répétée après quelques heures.

1er jour (premières 24 h): 9-12 caps. réparties en 3-4 doses.

2e jour: 6-8 caps. réparties sur 3-4 doses.

3e jour: 4-6 caps. réparties sur 3-4 doses.

4e-6e jour: réduction graduelle de la posologie.

Un traitement excédant 10 jours n'est pas recommandé. Chaque capsule correspond à 5 ml de mixture de Distraneurin. Si souhaité, chaque capsule peut être remplacée par la quantité appropriée.

Delirium tremens

Dose initiale: 2-4 capsules. Si l'effet sédatif ne se manifeste pas en l'espace de 1-2 heures, on peut administrer une dose complémentaire de 1-2 capsules jusqu'à ce que le patient s'endorme. *Toutefois, il ne faut pas donner plus de 8 capsules en l'espace de 2 heures.* On peut aussi remplacer les capsules par la mixture (5 ml de mixture correspondent à une capsule environ).

Un patient sous forte sédation doit être surveillé attentivement. Etant donné qu'il existe un risque plus élevé d'augmentation de la sécrétion rhino-pharyngienne/bronchique, il faut éviter de laisser le patient couché sur le dos pendant le traitement (voir «Précautions»).

Lorsque les symptômes seront jugulés, le traitement pourra être poursuivi, à la condition d'observer les directives données sous le titre «Symptômes du sevrage alcoolique». Ensuite, la dose journalière sera graduellement réduite, et le traitement sera terminé en l'espace de 9 à 10 jours.

Patients âgés

Une prudence particulière est de mise, car il faut s'attendre à un ralentissement de l'élimination du clométhiazole.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité vis-à-vis du principe actif clométhiazole ou à l'un des excipients, ainsi qu'insuffisance respiratoire aiguë.

Précautions

L'administration de Distraneurin à des patients souffrant d'insuffisance pulmonaire chronique requiert une prudence particulière, car il existe un risque de dépression respiratoire.

Un collapsus cardiorespiratoire à issue fatale a été rapporté lorsque Distraneurin a été associé à des dépresseurs du SNC. Lorsque ces substances sont administrées en même temps, la posologie doit être réduite en conséquence.

En cas de surdosage de Distraneurin, il existe toujours le risque d'une dépression respiratoire d'origine centrale et d'un collapsus respiratoire.

Une hypoxie provoquée p.ex. par une insuffisance cardiaque et/ou respiratoire peut se manifester par une confusion mentale. Il est alors indispensable d'en déceler la cause et de soumettre ces patients à un traitement spécifique. Les sédatifs et les hypnotiques ainsi que Distraneurin sont à éviter dans ces situations.

Les hépatopathies bénignes liées à l'alcoolisme ne s'opposent pas à l'administration de Distraneurin. Il convient toutefois de prendre en considération une élévation de la biodisponibilité systémique et un ralentissement de l'élimination des substances.

En revanche, une grande prudence est de rigueur chez les patients souffrant de lésions hépatiques graves et d'insuffisance hépatique. Il faut surtout y prendre garde du fait que la sédation peut masquer la phase initiale d'un coma hépatique.

Une fonction hépatique anormale, y compris une élévation des transaminases, et dans de rares cas un ictère et une hépatite cholestatique ont été rapportés dans le cadre d'un traitement.

De même, le traitement de patients souffrant d'affections rénales chroniques requiert une prudence particulière.

En cas de syndrome de Lennox-Gastaut, une aggravation paradoxale peut se manifester.

La sécrétion rhino-pharyngienne/bronchique peut être plus élevée lorsque le patient est sous forte sédation, et qu'il est par conséquent incapable de tousser.

Etant donné que Distraneurin peut provoquer une dépendance psychique et/ou physique, la prescription de Distraneurin à des patients présentant un risque de dépendance ou à des patients dont les antécédents laissent supposer qu'ils pourraient augmenter la dose de leur propre chef requiert une prudence particulière.

Distraneurin peut, après une prise prolongée de doses élevées, provoquer des symptômes de sevrage comme les convulsions, des tremblements et une psychose organique. Ces symptômes sont principalement apparus lors de prescriptions à des personnes alcooliques traitées de manière ambulatoire.

Distraneurin ne doit pas être prescrit à des patients qui continuent à consommer de l'alcool ou qui souffrent de dépendance à l'alcool. L'association d'alcool et de Distraneurin, particulièrement chez les alcooliques souffrant de cirrhose, peut provoquer une dépression respiratoire fatale, même lorsqu'elle n'est utilisée que pour peu de temps.

Comme ceux qui prennent d'autres sédatifs et hypnotiques, les patients soumis à un traitement à Distraneurin doivent s'abstenir de conduire un véhicule à moteur ou de travailler sur des machines. Cette précaution est d'autant plus importante si le patient consomme en plus de l'alcool.

Lorsque Distraneurin est utilisé à dose correcte à titre d'hypnotique, les symptômes de «hangover» sont inhabituels, mais peuvent tout de même apparaître.

Chez les patients âgés, la prudence est de mise, car ceux-ci présentent souvent une biodisponibilité plus élevée et une élimination ralentie de clométhiazole.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

Les études chez la femme enceinte ou chez l'animal ne sont pas disponibles. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être administré que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Dans un cas où du clométhiazole a été administré à une femme enceinte, en combinaison avec du diazoxide, un antihypertenseur, des lésions ont été constatées chez le nouveau-né. Pour cette raison, il faut renoncer à ce traitement combiné.

Le clométhiazole passe dans le lait maternel. Aucune étude concernant les effets de quantités faibles de sédatifs/d'hypnotiques et d'anticonvulsivants sur le cerveau de l'enfant n'est disponible.

Effets indésirables

Des démangeaisons dans le nez et un nez bouché apparaissent souvent 15 à 20 minutes environ après la prise.

Des irritations de la conjonctive ont également été constatées dans quelques cas. Occasionnellement, ces symptômes sont graves et peuvent être accompagnés de céphalées. En règle générale, cela est normal après la dose initiale. Le degré de gravité de ces effets secondaires diminue normalement pour la dose suivante.

Les effets secondaires ci-après ont été observés au cours des dernières 21 années, sans qu'un lien de cause à effet avec le clométhiazole n'ait été confirmé.

Peau

Rash, prurit et urticaire.

Dans de rares cas, éruptions bulbaires.

Système nerveux central et périphérique

Démangeaisons dans le nez, paresthésies et céphalées.

Yeux

Conjonctivite.

Troubles psychiques

L'abus de médicaments et une dépendance aux médicaments ont été rapportés pour Distraneurin. Tous les patients concernés présentaient une dépendance à l'alcool.

Troubles gastro-intestinaux

Nausée, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée.

Troubles hépatiques et biliaires

Fonction hépatique anormale avec élévation des transaminases. Dans de rares cas, jaunisse et hépatite cholestatique.

Troubles cardiovasculaires

Dans de rares cas, hypotension artérielle, tachycardie, arrêt cardiaque, généralement associés à une dépression respiratoire, particulièrement lors d'administration de doses élevées et lors d'administration simultanée de dépresseurs du SNC.

Voies respiratoires

Rhinite, augmentation de la sécrétion bronchique, dépression respiratoire (voir également «arrêt cardiaque»).

Troubles d'ordre général

Réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, oedème facial, réactions allergiques.

Interactions

Il existe des indices clairs suggérant une inhibition du métabolisme du clométhiazole par la cimétidine, puisque l'administration simultanée des deux substances provoque une augmentation des taux sanguins/plasmatiques du clométhiazole.

Le mécanisme de l'interaction entre le clométhiazole et la cimétidine est encore mal connu. La cimétidine diminue probablement un grand nombre d'enzymes P450 in vivo. Le clométhiazole subit un métabolisme extensif par les isoenzymes CYP2A6, CYP3A4/5 et, dans une moindre mesure, par les CYP2B6, CYP1A1

et CYP2C19. La cimétidine inhibe les CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et P450 de manière non spécifique, par liaison et/ou formation d'un complexe MI (métabolite intermédiaire).

Distraneurin peut potentialiser l'effet des déprimeurs centraux, y compris de l'alcool et des benzodiazépines; inversement, son effet peut être potentialisé par ces substances.

L'association de propranolol et de clométhiazole a provoqué chez un patient une forte bradycardie.

La clearance plasmatique orale de la chlorzoxazone chez les alcooliques traités au clométhiazole était plus basse que celle chez les personnes saines non traitées; $4,0 \pm 1,8$ l/h vs $12,7 \pm 5,6$ l/h, indépendamment de l'activité inductrice supposée du CYP2E1 chez les alcooliques.

Surdosage

Un surdosage de Distraneurin peut provoquer une perte de connaissance avec un coma profond, accompagnée de dépression respiratoire et cardiovasculaire, comparable au surdosage de barbituriques.

Traitement d'un surdosage

Maintient de l'ouverture des voies respiratoires, administration d'oxygène (éventuellement contrôle par respiration artificielle) et soutien de la circulation générale.

Une augmentation de la sécrétion des voies respiratoires supérieures, une hypotension artérielle et une hypothermie sont à attendre selon les symptômes apparus. Ceux-ci doivent être traités en conséquence.

Des cas de surdosage de Distraneurin avec issue fatale ont été rapportés. Ce risque augmente lorsque Distraneurin est administré en même temps que d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool), et particulièrement lorsque la fonction hépatique est altérée de manière significative (p.ex. chez les alcooliques souffrant de cirrhose hépatique).

Il n'existe aucun antidote spécifique pour le clométhiazole.

Une hémoperfusion à l'aide d'une colonne de charbon actif n'est pas efficace lors d'intoxications au clométhiazole.

Remarques particulières

Conservation

Distraneurin ne doit plus être utilisé après la date de péremption marquée sur l'emballage.

Les capsules sont à conserver à température ambiante (15 à 25 °C).

La mixture doit être conservée au réfrigérateur (2 à 8 °C).

Numéros OICM

40629, 40632.

Mise à jour de l'information

Octobre 2000.

RL88

DoloStop®

Max Zeller Söhne AG

Analgésique

Composition

Principes actifs: 150 mg de propyphénazone, 250 mg de paracétamol, 50 mg de caféine par comprimé.

Propriétés/Effets

Les substances médicinales contenues dans DoloStop ont une action à la fois analgésique et antipyrétique. L'effet de la propyphénazone s'installe au bout de 15 à 30 minutes env. et dure 1 à 3 heures et celui du paracétamol dure environ 4 à 6 heures. L'adjonction de caféine a une action synergique.

Pharmacocinétique

Pris par voie orale, le paracétamol est très rapidement et totalement (la concentration maximale dans le sérum est atteinte après 0,5 à 1,5 heures) absorbé par l'organisme humain. Lors d'un surdosage, la liaison aux protéines plasmatiques, qui est normalement faible, peut s'accroître. Le métabolisme de la substance se fait essentiellement dans le foie. Les métabolites, en particulier les glycoconjugués et les sulfoconjugués, sont inactifs et seront éliminés par les reins. La demi-vie plasmatique est de 1,5 à 2,5 heures; l'élimination complète se fait dans les 24 heures. Le maximum de l'effet du produit et la durée moyenne de son action (4 à 6 heures) sont pratiquement reliés à la concentration dans le plasma.

Prise par voie orale, la propyphénazone est rapidement et complètement absorbée par l'organisme. Sa concentration maximale dans le plasma est atteinte après 30 minutes. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 1,5 heure. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (env. 10%). L'effet du produit s'installe rapidement (15 à 30 minutes); sa durée est

d'environ 1 à 3 heures pour un dosage normal. La propyphénazone est transformée principalement dans le foie, surtout par déméthylation enzymatique. Le métabolite principal, à savoir la N-désméthylpropyphénazone se retrouve dans l'urine sous la forme d'énolglycuronide (80%). Les métabolites sont principalement éliminés par les reins sous forme de glycoconjugués. Dans l'urine, on ne trouve que 1% de propyphénazone inchangée.

Indications/Possibilités d'emploi

Lors de douleurs de types divers de toute nature: douleurs rhumatismales ou postopératoires, migraines, céphalées, odontalgies, névralgies, dysménorrhée, douleurs lors de maladies fébriles.

Posologie/Mode d'emploi

Selon les besoins, les adultes prennent 1 à 2 comprimés, jusqu'à 3x/jour, après les repas et avec beaucoup de liquide.

Dose maximale: 6 comprimés par 24 heures.

Pour les enfants dès 7 ans, on administrera la moitié de la dose pour adultes.

Limitations d'emploi

Contre-indications

La connaissance d'un manque de glucose-6-phosphate-déhydrogénase congénital (danger d'anémie hémolytique); l'hypersensibilité à l'un des principes actifs, des troubles graves de la fonction hépatique et rénale ainsi que lors de porphyrie aiguë intermittente.

Précautions

Il est contre-indiqué de donner ce médicament aux nourrissons et aux petits enfants jusqu'à l'âge de la scolarité car il n'existe pas de matériel scientifique suffisant pour tirer des conclusions à ce sujet.

Les médicaments à base de paracétamol et propyphénazone ne devraient pas être utilisés de façon prolongée sans avis médical.

Il faudra procéder à des contrôles de la formule sanguine chez les patients présentant des troubles de l'hématopoïèse dans leur anamnèse.

Il arrive rarement qu'un état de choc s'installe. Les signes d'alarme sont les suivants: sueurs froides, dyspnée, vertiges, nausées et torpeur. Les symptômes suivants peuvent s'y associer: une sensation d'oppression dans la région du cœur, un pouls trop rapide et une chute brutale de la tension artérielle. Ces phénomènes peuvent apparaître immédiatement ou jusqu'à 1 heure après la prise du médicament.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C. Des études contrôlées ne sont pas disponibles, ni chez les femmes enceintes, ni chez les animaux. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être administré que si le bénéfice potentiel dépasse le risque potentiel pour le fœtus.

La propyphénazone et le paracétamol traversent la barrière placentaire et peuvent se retrouver dans le lait maternel. On ne devrait pas utiliser DoloStop pendant la période de l'allaitement car le système enzymatique du nouveau-né n'est pas encore complètement développé.

Effets indésirables

Dans la littérature spécialisée, on trouve la description des effets indésirables suivants: les réactions allergiques (éruptions cutanées, urticaire) (paracétamol et propyphénazone); très rarement l'exanthème (paracétamol et propyphénazone), thrombocytopenie allergique, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie (paracétamol); syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (propyphénazone). On a observé des réactions instantanées avec des symptômes d'état de choc. Certains cas isolés de bronchospasmes ont pu être observés chez des personnes prédisposées (asthme dû aux analgésiques) (paracétamol).

Interactions

En cas de la prise simultanée d'alcool et de médicaments qui peuvent conduire à une induction d'enzymes dans le foie (p.ex. certains somnifères et antiépileptiques), des doses autrement inoffensives de paracétamol peuvent provoquer des troubles du foie.

Surdosage

Un surdosage du médicament peut provoquer un trouble fonctionnel du foie qui peut aller jusqu'au coma hépatique. On a pu observer aussi des rénopathies dues à une nécrose des tubules (paracétamol). Mesures à prendre lors d'une intoxication: lavages d'estomac (pendant les premières 6 heures après l'intoxication), dialyse, administration par voie intraveineuse de donateurs de radicaux HS (p.ex. la cystéamine, la N-acétyl-cystéine) dans les huit heures qui suivent l'intoxication, cela afin que le métabolite cytotoxique puisse être neutralisé.

Remarques particulières

Informations

Les médicaments doivent être tenus hors de la portée des enfants.

DoloStop convient également aux diabétiques.

Conservation

DoloStop est à conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Ce médicament ne doit être utilisé que jusqu'à la date imprimée sur l'emballage par «EXP».

Numéros OICM

16316.

Mise à jour de l'information

Septembre 1991.

RL88

Doxylag®

Lagap SA

Antibiotique du groupe des tétracyclines

Composition

Substance active: doxycycline.

1 capsule contient: Doxycycline hyclas, correspondant à 100 mg de doxycycline.

Excipients: Color.: E 132, Excip. ad capsulum.

Propriétés/Effets

La doxycycline est un antibiotique qui agit contre un grand nombre de germes à Gram + et à Gram - à l'origine de l'infection.

Son activité est bactériostatique. Elle repose probablement sur l'inhibition de la synthèse des protéines.

Spectre d'activité antibactérienne «in vitro»

(Les chiffres entre parenthèses renvoient à des remarques concernant le pouvoir pathogène des germes. Voir remarques 1-6).

Germes généralement sensibles (CMI ≤ 4 mg/l):

| marques | CMI (mg/l); *CMI90 (mg/l) **moyenne ou intervalle | Re- |
|--|---|---------|
| ----- | | |
| Bactéries Gram positif | | |
| Staphylococcus aureus | 0,1* | (1) (2) |
| Streptococcus pneumoniae (Diplococcus pneumoniae) | 0,19-3,1** | (2) |
| Bactéries Gram négatif | | |
| Acinetobacter sp. calcoaceticus | 3,2* | (2) |
| Actinomyces sp. | 1,0* | (5) |
| Bacillus anthracis | 0,12-5,0** | (5) |
| Bacteroides sp. | 0,25->8** | |
| Borrelia burgdorferi Borrelia recurrentis | $\leq 0,25-2^{**}$ 1-10** | |
| Borrelia duttonii | 1-10** | |
| Branhamella (nouveau: Moraxella) catarrhalis | 0,25* | (2) |
| Brucella sp. (avec admini- stration concomitante de streptomycine) | 0,5-2,0** | |
| Campylobacter fetus (Vibrio fetus) | 1,56* | |
| Chlamydia psittaci | 0,03 | |
| Chlamydia trachomatis Clostridium sp. | $\leq 0,5^{*}$ 0,1-6,2** | (5) |
| Francisella tularensis (Pasteurella tularensis) | 2-10** | |
| Haemophilus ducreyi | 1,0* | |
| Haemophilus influenzae | 0,5* | (2) |
| Klebsiella pneumoniae | 1->10** | |
| Leptotrichia sp. (Fusobacterium sp.) | 0,1-25** | (5) |
| Listeria monocytogenes | 0,25-1,0** | (5) |
| Neisseria gonorrhoeae | 1,4* | (2) |
| Neisseria meningitidis | <1,0* | (5) |
| Rickettsiae sp. | 1-10** | (6) |
| Vibrio cholerae (Vibrio comma) | 1,4* | |
| Yersinia pestis | | |

Doxylag®

| | |
|-----------------------------|------------|
| (Pasteurella pestis) | 2-10** |
| Autres bactéries pathogènes | |
| Mycoplasma pneumoniae | 1,6 |
| Ureaplasma urealyticum | 0,05-0,2** |

Bactéries pathogènes partiellement sensibles et de sensibilité intermédiaire (CMI >4-16):

| | CMI | Remarques |
|------------------------|---------------|-------------|
| | (mg/l); | |
| | *CMI90 (mg/l) | |
| | **moyenne ou | |
| | intervalle | |
| ----- | | |
| Bactéries Gram positif | | |
| Streptococcus pyogenes | 0,19-50** | (2) (3) (4) |
| Streptococcus faecalis | <0,19-2125** | (2) (3) |
| Bactéries Gram négatif | | |
| Enterobacter aerogenes | | |
| (Aerobacter aerogenes) | 6,3-50** | (2) |
| Escherichia coli | 5->10** | (2) |
| Klebsiella sp. | 1->300** | (2) |
| Shigella sp. | 5->10** | (2) |

Germes cliniquement sensibles ou de sensibilité intermédiaire, mais ne pouvant pas être cultivés ou seulement avec difficulté

Leptospira.

Treponema pallidum, Treponema pertenue (5).

Plasmodium falciparum (souches résistantes à la chloroquine).

Bactéries résistantes (CMI ≥16 mg/l).

Proteus sp., Pseudomonas sp., de nombreuses espèces de Klebsiella/Enterobacter, Providentia sp.

Remarques

(1) Les tétracyclines ne sont pas les antibiotiques de première intention pour le traitement de toutes sortes d'infections dues à des staphylocoques.

(2) La doxycycline n'est indiquée que pour le traitement d'infections dues à des germes sensibles. Il est donc recommandé de procéder à un test bactériologique ainsi qu'à une vérification en culture, car bon nombre de ces germes s'avèrent résistants aux tétracyclines.

(3) Streptococcus sp.

Streptococcus pyogenes et Streptococcus faecalis sont partiellement résistants aux tétracyclines. Le traitement avec la doxycycline ne devrait être commencé que si le test bactériologique révèle un germe sensible.

(4) La pénicilline est habituellement l'antibiotique de première intention lors d'une infection des voies respiratoires supérieures due à un streptocoque bêta hémolytique du groupe A, de même que pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu.

(5) Lorsque la pénicilline est contre-indiquée, elle peut être remplacée par la doxycycline.

(6) La fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, la fièvre typhoïde, la fièvre Q, le rickettsial pox et les fièvres à tiques.

Pour évaluer la sensibilité à la doxycycline, on peut utiliser la méthode de dilution ou la méthode de diffusion par disque, avec des techniques standard comme par exemple, celles que recommande le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

Les résultats des tests standard de dilution ou de diffusion par disque devraient être interprétés en fonction des critères suivants:

| Germe tant | sensible inter- résis- | | |
|---------------------|------------------------|----------|-----------|
| | médiatoire | | |
| ----- | | | |
| Test de dilution: | | | |
| Concentrations | | | |
| d'inhibition | ≤4 µg/ml | 8 µg/ml | ≥16 µg/ml |
| ----- | | | |
| Test de diffusion: | | | |
| (disques avec 30 µg | | | |
| de doxycycline): | | | |
| diamètre de la sur- | | | |
| face d'inhibition | ≥16 mm | 13-15 mm | ≤12 mm |

Les souches de sensibilité intermédiaire sont sensibles à une posologie élevée ou lorsque l'infection est limitée à des tissus ou des liquides dans lesquels

l'antibiotique atteint des concentrations élevées.

Les micro-organismes devraient être testés avec des disques de doxycycline car il s'est avéré, lors de tests in vitro, que la doxycycline était active contre certaines souches résistantes à d'autres tétracyclines.

Résistance

Bien que les tétracyclines soient aussi actives in vitro contre certaines souches de Acinetobacter, Bacteroides, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli et Klebsiella, un grand pourcentage des souches de ces organismes est résistant. Presque toutes les souches de Proteus, Serratia et Pseudomonas aeruginosa sont résistantes aux tétracyclines.

Bien que les tétracyclines soient actives in vitro et in vivo contre certaines souches de staphylocoques et de streptocoques, on rapporte une résistance croissante de ces organismes aux tétracyclines.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, la doxycycline contenue dans le Doxylag, est rapidement et presque complètement absorbée dans le système gastro-intestinal (biodisponibilité environ 90%). 2 à 3 h après l'administration, la concentration sanguine maximale est atteinte. Une dose orale de 200 mg permet une mesure sérique d'au maximum 2,6 µg/ml après 2 h qui s'abaisse à 1,45 µg/ml après 24 h.

Lors d'une prise renouvelée de 100 mg/jour un taux sérique de 2 µg peut être conservé. La prise concomitante de nourriture ou de lait diminue la résorption de la doxycycline de 25%. Il en va de même pour ce qui concerne les cations bivalents.

Distribution

Après absorption environ 90% de la doxycycline sont fixés aux protéines plasmatiques et diffusent dans la plupart des tissus dont aussi dans les liquides intracellulaires avec pour exception le liquide céphalo-rachidien où les concentrations mesurées ne sont que faibles (10 à 30% de la concentration plasmatique). La doxycycline est hautement liposoluble et son affinité pour le calcium est faible. Le volume de distribution est de 0,75 ± 0,32 l/kg.

Les tétracyclines diffusent bien dans la plupart des tissus, y compris les muqueuses sinusales, et des liquides corporels, y compris le liquide pleural, les sécrétions bronchiques, les expectorations, la salive, le liquide d'ascite, le liquide synovial, le liquide lacrymal et le corps vitré, les liquides séminal et prostatique.

La doxycycline diffuse également dans la bile où la concentration peut être 5-15 fois supérieure à la concentration plasmatique.

Les tétracyclines s'accumulent dans les cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et de la moelle osseuse, dans l'os, dans la dentine et l'émail des dents en formation.

Les tétracyclines passent la barrière placentaire. La doxycycline est excrétée dans le lait maternel; on y mesure des concentrations égales à 30-40% de la concentration plasmatique maternelle.

Métabolisme

La doxycycline n'est pratiquement pas métabolisée dans le foie. Elle est éliminée sous sa forme active. Après avoir été éliminée dans la bile, elle est inactivée par formation de chélate dans l'intestin.

Élimination

La demi-vie de la doxycycline est d'environ 16 heures après l'absorption d'une dose unique et d'environ 23 heures après l'absorption de doses multiples. La doxycycline est concentrée dans le foie et excrétée par voie biliaire vers l'intestin d'où elle peut être réabsorbée (circulation entéro-hépatique). La doxycycline passe par le foie et se concentre dans la vésicule biliaire.

La doxycycline est excrétée dans l'urine et les fèces sous une forme biologiquement active, à des concentrations élevées (Q0= 0,7). Au cours des 48 heures qui suivent la prise d'une dose unique, environ 20% de la dose administrée sont retrouvés inchangés dans l'urine et environ 30% dans les fèces.

Lorsque la fonction rénale est normale (clearance de la créatine égale à 75 ml/min. env.), environ 40% de la doxycycline administrée est éliminée par voie rénale dans les 72 heures.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clearance de la créatine <10 ml/min.), l'élimination rénale de la doxycycline administrée peut chuter de 40% en 72 heures à 1-5% en 72 heures.

La demi-vie d'élimination sérique est similaire chez les patients ayant une fonction rénale normale et chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale. Dans les études effectuées à ce jour, aucune accumulation de doxycycline n'a été observée chez les patients insuffisants rénaux lorsque le médicament est administré à la dose

usuelle. La doxycycline peut donc être prescrite à dose normale aux patients insuffisants rénaux.

Dialyse

Une hémodialyse ou une dialyse péritonéale ne modifie pas la demi-vie sérique de la doxycycline.

Troubles de la fonction hépatique

On ne dispose d'aucune donnée de pharmacocinétique chez les patients dont la fonction hépatique est perturbée.

Indications/Possibilités d'emploi

Le Doxylag est utilisé dans le traitement de différentes maladies infectieuses dont les germes agissent sensiblement (voir spectre des germes CMI90).

Infections des voies respiratoires: pharyngite, tonsillite, exacerberation chronique de la bronchite.

Infections pulmonaires: pneumonie lobaire et bronchiale. Dans les infections des voies respiratoires supérieures lors d'infections à streptocoques bêta-hémolytique du groupe A, la pénicilline est l'antibiotique de première intention.

Otitis media.

Infections des voies urinaires et génitales: pyélonéphrite, cystite, urétrite, urétrite non spécifique (urétrite non-gonococcique, lymphogranulomatose vénérienne). L'urétrite gonococcique aiguë chez l'homme a été traitée avec succès avec le Doxylag. Le Doxylag est aussi indiquée pour le traitement des infections urétrales, endocervicales et rectales chez l'adulte.

Infections de la peau et des tissus mous: impétigo, furonculose, phlegmon, abcès, plaies traumatiques ou postopératoires infectées, paronychie. Lors du traitement des infections des tissus mous par la doxycycline, on appliquera simultanément les mesures chirurgicales qui s'imposent.

Infections ophtalmiques: le Doxylag est indiqué lors de trachome, même si - comme le révèle l'examen par immunofluorescence - le germe pathogène ne peut pas toujours être éliminé. La conjonctivite à inclusions (conjonctivite des piscines) peut être traitée par le Doxylag seul ou en association avec des médicaments topiques.

Autres infections due à des souches sensibles: syphilis (lors d'allergie à la pénicilline).

Le Doxylag peut aussi être associé aux amibicides en présence d'infections amibiennes aiguës.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Il faut remarquer que la dose habituelle et la fréquence d'administration du Doxylag diffèrent de celles des autres tétracyclines. Un dépassement de la posologie recommandée peut amener une augmentation de l'incidence des effets secondaires. En cas d'infection à streptocoques, le traitement devra durer au moins 10 jours afin d'éviter l'apparition d'un rhumatisme articulaire aigu ou d'une glomérulonéphrite.

Adultes: chez les adultes, la posologie usuelle est de 200 mg le premier jour, en une seule dose, puis de 100 mg par jour les jours suivants.

En cas d'infection grave (infection chronique des voies urinaires en particulier), administrer une dose quotidienne de 200 mg pendant toute la durée du traitement.

Enfants (8-12 ans £50 kg): les enfants de plus de 8 ans et pesant jusqu'à 50 kg recevront 4 mg/kg de poids corporel en une seule dose le premier jour et 2 mg/kg de poids corporel en une seule dose les jours suivants. En cas d'infection grave, administrer 4 mg/kg de poids corporel par jour pendant toute la durée du traitement. Les enfants de plus de 50 kg recevront la dose habituelle pour les adultes.

(Concernant l'administration aux enfants, voir sous «Restrictions d'emploi»)

Recommandations posologiques spéciales

Infections gonococciques non compliquées (sans infection anorectale chez l'homme): 200 mg/jour en une ou deux prises pendant 7 jours, ou: une dose initiale de 300 mg suivie d'une deuxième dose de 300 mg 1 heure après la première. Les doses devraient être prises au cours d'un repas, avec du lait ou une boisson gazeuse.

Syphilis primaire et secondaire: 300 mg/jour en plusieurs prises pendant 10 jours.

Infections urétrales, endocervicales ou rectales non compliquées, dues à C. trachomatis: 200 mg/jour par voie orale, en une ou deux prises, pendant 7 jours.

Epididymo-orchite aiguë due à C. trachomatis et N. gonorrhoeae: 100 mg par voie orale, deux fois par jour, pendant au moins 10 jours.

Infections à U. urealyticum des organes génitaux masculins, associées à une stérilité inexpliquée: 200 mg/jour pendant 4 semaines. Il est à noter que, dans cette indication, la partenaire de l'homme atteint devra être soumise simultanément au même traitement.

Urérite non-gonococcique due à *Ureaplasma urealyticum*: 200 mg/jour par voie orale pendant au moins 7 jours.

Prise correcte du médicament

Afin de limiter les intolérances gastriques, le Doxylag devrait être absorbé avec les repas ou un verre de lait. Les études à disposition démontrent que la prise du médicament en association avec la nourriture ou un verre de lait n'influence pratiquement pas la résorption de la doxycycline.

Il est recommandé d'absorber les tétracyclines avec une quantité suffisante de liquide afin d'éviter ou de réduire les irritations de l'oesophage et les ulcérations.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité aux tétracyclines ou dérivés, insuffisances hépatiques et/ou rénales sévères ainsi que intolérance aux capsules ou au contenu du Doxylag.

Précautions

L'emploi d'antibiotiques du groupe des tétracyclines durant la période de formation des dents (deuxième moitié de la grossesse, petits enfants et enfants jusqu'à l'âge de 8 ans) peut entraîner une coloration (jaune-grise-brune) persistante des dents. La doxycycline se dépose sur les os et les dents (ce qui entraîne un ralentissement de formation osseuse et une coloration des dents); cette constatation implique le non traitement des enfants âgés de moins de 8 ans lorsque l'application ne s'impose pas de manière vitale. Cette réaction s'observe plus souvent après un traitement prolongé, mais peut aussi se manifester après des traitements répétés de courte durée. On a également signalé une hypoplasie de l'émail dentaire.

Il ne faudrait donc pas prescrire la doxycycline à ce groupe de patients, à moins qu'on ne dispose pas d'autres antibiotiques efficaces ou qu'ils soient contre-indiqués.

Dans certains cas, on a observé une photosensibilisation pendant un traitement par une tétracycline. Chez ces patients une irradiation solaire ou ultraviolet provoque un coup de soleil marqué. Les patients qui s'exposent éventuellement au soleil ou aux rayons ultra-violetes devront être informés de cette réaction aux tétracyclines. Le traitement doit être interrompu aux premiers signes d'érythème.

L'effet anti-anabolisant des tétracyclines peut provoquer une élévation de l'urée sanguine.

L'utilisation d'antibiotiques peut parfois entraîner une croissance exagérée de germes non sensibles (mycoses, colite pseudomembraneuse). Un contrôle régulier du patient est donc indispensable. Lors de l'apparition d'un germe résistant, suspendre l'administration du médicament et instaurer un traitement adéquat.

Lorsqu'au cours du traitement d'une maladie vénérienne, on suspecte l'existence simultanée d'une syphilis, on prendra toutes les mesures diagnostiques appropriées, y compris l'examen microscopique sur fond noir; des tests sérologiques seront effectués tous les mois, pendant au moins 4 mois.

Lors d'un traitement à long terme, un contrôle périodique des systèmes organiques s'impose (examens de laboratoire: surveillance de l'hématopoïèse, de la fonction rénale et de la fonction hépatique). Les infections à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A seront traitées durant au moins 10 jours.

Grossesse/Allaitement

Grossesse, catégorie D.

L'emploi du médicament chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'est pas recommandée.

Les expérimentations animales ont révélé que les tétracyclines diffusent à travers la barrière placentaire et peuvent être mises en évidence dans les tissus fœtaux. Elles peuvent avoir des effets nocifs pour le fœtus et être mises dans une certaine mesure, en corrélation avec un ralentissement du développement du squelette fœtal. On a également observé des signes d'embryotoxicité chez des animaux traités par une tétracycline durant la première partie de la gestation.

Les tétracyclines passent dans le lait maternel; c'est pourquoi les mères allaitantes ne devraient pas prendre le médicament. La concentration de doxycycline dans le lait maternel atteint 30-40% de la concentration plasmatique maternelle.

Comme toutes les tétracyclines, la doxycycline peut favoriser une coloration irréversible des dents et augmenter l'incidence de formation de caries lors de la poussée dentaire.

Effets indésirables

Voies digestives: inappétence, nausées, vomissements, diarrhée, glossite, stomatite, troubles de la déglutition, entérocolite, ainsi que modifications inflammatoires au niveau de la région anogénitale,

souvent causées par une prolifération de souches de *Candida*.

De rares cas d'oesophagite ou d'oesophagite peptique ont été rapportés après l'administration orale de tétracyclines. L'utilisation de la doxycycline entraîne occasionnellement la prolifération d'organismes non sensibles dans les voies gastro-intestinales (mycoses, colite pseudomembraneuse). Rarement des troubles hépatiques ont été rapportés.

Peau: éruptions cutanées maculopapuleuses et érythémateuses. De rares cas de dermatite exfoliative ont été observés. Photosensibilisation: voir sous «Restrictions d'emploi»; des cas de photosensibilisation ont été observés après absorption de tétracyclines. La lumière solaire ainsi que les rayons U.V. augmentent les risques de coup de soleil. Un arrêt de traitement s'impose dès la première apparition d'érythème.

Réactions d'hypersensibilités: urticaires, oedèmes angioneurotiques, anaphylaxie, Purpura anaphylactique, maladie sérique, péricardite, éruption d'un Lupus erythematoses.

Après l'administration de doses thérapeutiques élevées, on a observé chez certains enfants en bas âge un bombardement des fontanelles, et chez certains adultes une hypertension intracrânienne bénigne. Ces anomalies ont cependant disparu rapidement après l'arrêt de la médication.

Sang: on a observé des cas d'anémie hémolytique, de thrombocytopenie, de neutropénie, de leucopénie, agranulocytose ainsi que d'éosinophilie après l'administration de tétracyclines.

Toxicité rénale: une élévation de l'urée sanguine - apparemment liée au dosage - a été rapportée après l'administration de tétracyclines.

Toxicité hépatique: très rarement observée et rapportée seulement à hautes doses de tétracyclines.

Thyroïde: après un traitement prolongé aux tétracyclines, il a parfois été observé l'apparition d'une décoloration brune noirâtre à l'examen microscopique; à ce jour les examens de la fonction thyroïdienne n'ont pas révélé de modifications anormales.

Interactions

Les médicaments tels les antiacides, les préparations à base de fer ainsi que les sels de bismuth contenant des cations (puissance 2 et 3) tels l'aluminium, le calcium ou le magnésium, ainsi que le charbon actif, la cholistyramine et dérivés, peuvent entraver la résorption de la doxycycline et doivent être pris entre un intervalle de 2 à 3 heures.

La doxycycline peut diminuer l'action de la prothrombine plasmatique; il peut donc s'avérer nécessaire de réduire la dose d'anticoagulant (tout spécialement du type coumarine) des patients qui reçoivent ce type de médication.

La doxycycline peut renforcer aussi l'effet des sulfonurées (antidiabétiques oraux). C'est pourquoi des contrôles des valeurs doivent être mis en route, voire de modifier les dosages.

La doxycycline administrée en concomitance avec la cyclosporine A peut augmenter l'effet toxique dû à une immunosuppression.

La doxycycline ne doit être administrée en association avec le methoxyflurane et d'autres médicaments ayant une action négative sur la fonction rénale. Les effets secondaires y découlant pourraient être dommageables voire provoquer des lésions fatales.

L'utilisation simultanée de barbituriques, d'antiépileptiques (carbamazépine, diphenylhydantoïne) et l'alcoolisme chronique réduisent l'efficacité de la doxycycline. Un dosage plus élevé de la doxycycline devrait être même envisagé dans ces cas.

La doxycycline interfère avec les antibiotiques du groupe des β -lactames (pénicilline, céphalosporine), leur effet est réduit.

Sous thérapie avec la doxycycline, l'effet protecteur des contraceptifs oraux est réduit. L'utilisation d'un contraceptif local est donc fortement recommandée.

Dans le traitement de l'acné par la doxycycline, il est important d'espacer le délai d'utilisation d'une isotretinicine et du Doxylag car dans quelques cas rares une action réversible peut se produire en provoquant une augmentation de la pression de la boîte crânienne (Pseudo tumor cerebri).

L'utilisation simultanée de la théophylline et d'une tétracycline augmente les risques d'intolérance et d'effets secondaires gastriques.

Surdosage

Une intoxication aiguë à la doxycycline n'a pas été constatée depuis longtemps.

Un surdosage à la doxycycline peut favoriser les risques de dommages renaux et hépatiques.

Traitement d'un surdosage

Lors de l'observation d'un surdosage après application orale de la doxycycline les traitements symptomatiques s'imposent:

(vomitifs, lavage d'estomac). Afin de diminuer la résorption (antacides, sels de calcium et de magnésium) et contrôle des fonctions vitales.

La dialyse n'est pas efficace.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostics

Mesures de la glycosurie, des protéines et des urobilinogènes peuvent donner de faux positifs.

Les tétracyclines interfèrent généralement avec les mesures fluorimétriques urinaires de la catécholamine (augmentation des valeurs).

Entreposage et conservation

Le Doxylag ne peut être utilisé que jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'emballage par «Exp». Afin de maintenir toute sa qualité, il doit être conservé dans son emballage original, au sec, à l'abri de la lumière, à température ambiante (15-25 °C).

Numéros OICM

42688.

Mise à jour de l'information

Mars 1994.

RL88

Escogrîpp® sans codéine

G. Streuli & Co. AG

Analgésique, antipyrétique, antirhumatismal

Composition

1 comprimé dragéifié contient: propylphénazone 200 mg; salicylamide 100 mg; caféine 50,0 mg; acide ascorbique 80 mg; maléate de mépramine 10,0 mg; excipient pour un comprimé dragéifié.

Propriétés/Effets

Escogrîpp sans codéine est utilisé dans le traitement symptomatique des infections grippales et catarrhales. Ce médicament permet de soulager les symptômes tels que la fièvre, les céphalées, les myalgies et le syndrome catarrhal inflammatoire rhinopharyngé et trachéobronchique.

Pharmacocinétique

La liaison du salicylamide aux protéines plasmatiques est minime. La dégradation métabolique est principalement hépatique. Les métabolites sont excrétés par voie rénale. Une fraction minime est éliminée sous une forme inchangée.

On obtient des concentrations plasmatiques maximales de propylphénazone après une absorption pratiquement complète en une demi-heure. La biodisponibilité est de 75% et la demi-vie d'élimination de 1 à 1,5 heure. On a mesuré des concentrations plasmatiques maximales de 1,5 à 3,5 $\mu\text{g/ml}$ 30 minutes après la prise orale de 220 mg de propylphénazone.

La majeure partie de la propylphénazone est métabolisée dans le foie, alors qu'une fraction minime est excrétée sous une forme inchangée dans les urines. Le N-desméthyl-énolglucuronide, le métabolite principal éliminé dans les urines, rend compte de pratiquement 80% de tous les métabolites.

Des concentrations plasmatiques maximales de caféine sont atteintes en deux heures. La demi-vie d'élimination est de 4 heures. Approximativement 2% du principe actif inchangé et près de 70% des métabolites sont excrétés dans les urines.

Indications/Possibilités d'emploi

Baisse symptomatique de la fièvre et soulagement des douleurs dans les affections par refroidissement et les infections grippales.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes et enfants âgés de plus de 12 ans: 1 comprimé dragéifié 2 à 3 fois par jour.

Enfants âgés de 7 à 12 ans: 1 comprimé dragéifié 1 fois ou éventuellement 2 fois par jour.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité aux constituants; les patients qui présentent un asthme ou une affection chronique des voies respiratoires (associée en particulier à des symptômes de type rhume des foins) ou une hypersensibilité aux analgésiques et aux antirhumatiaux (asthme lié aux analgésiques) peuvent être exposés au risque de choc cardio-circulatoire ou présenter quelques signes de choc lors de la prise de propylphénazone; porphyrie hépatique; carence génétique en glucose-6-phosphate-déshydrogénase; atteinte rénale sévère, diathèse hémorragique, ulcères gastro-duodénaux.

E

Floxal®/- UD

Mesures de précaution

Les patients présentant des anomalies de l'hémo-gramme et les patients traités au long cours par Escrogripp sans codéine devront être soumis à des contrôles hématologiques réguliers.

Administrer avec prudence Escrogripp sans codéine aux enfants âgés de moins de 12 ans et chez lesquels on suspecte une grippe ou une varicelle (syndrome de Reye). Une relation de causalité de ce syndrome avec la prise de médicaments à base de salicylés n'a toutefois pas été démontrée à ce jour de façon indiscutable.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

On ne dispose ni d'études contrôlées chez les animaux ni chez les femmes enceintes. Dans ces conditions, il convient d'administrer le médicament uniquement si les avantages potentiels dépassent le risque foetal.

La littérature standard générale ne contient aucun élément faisant penser à des effets tératogènes de la propylphénazone. Sur le plan théorique, l'éventualité d'effets tocolytiques et d'une oblitération prématurée du canal artériel lors d'une utilisation du produit ne peut être exclue.

Etant donné qu'il n'existe pas d'indications vitales pour l'utilisation de la propylphénazone, du salicylamide, de la caféine et de la mépyramine et que l'expérience acquise lors de l'utilisation de l'association est insuffisante, il convient d'éviter l'administration de ce médicament pendant la grossesse, en particulier dans les trois premiers mois et les six dernières semaines de la grossesse et pendant l'allaitement.

Effets indésirables

Comme pour tous les médicaments à base de salicylés, on peut observer, en particulier lors d'une utilisation prolongée et à dose élevée d'Escrogripp sans codéine, des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), des hémorragies occultes, une anémie et des ulcères gastro-duodénaux (risque de récurrence de l'ulcère). Les réactions d'hypersensibilité sous forme de crises d'asthme et de réactions cutanées sont encore plus rares.

La propylphénazone peut donner lieu à des réactions d'hypersensibilité telles qu'un érythème cutané, une urticaire ou des symptômes de choc. Un choc cardio-circulatoire est très rare et peut se manifester, à des degrés divers, par les signes d'alerte suivants: sueurs froides, dyspnée, pâleur cutanée, vertiges, inflammation des conjonctives, prurit, nausées, sensation constrictive de la région précordiale et accélération du rythme cardiaque avec baisse de la pression artérielle. Ces signes peuvent se voir immédiatement ou dans un délai allant jusqu'à une heure après l'administration de propylphénazone.

On a rapporté très rarement la survenue d'effets indésirables hématologiques (thrombopénie, leucopénie, etc.), liés à la propylphénazone ou aux associations à base de salicylés.

Interactions

Salicylamide

Lors de la prise simultanée d'Escrogripp sans codéine et d'anticoagulants tels que les dérivés de la coumarine et l'héparine, on peut observer une potentialisation de la tendance hémorragique (procéder à un contrôle de la coagulation).

L'administration simultanée de corticoïdes et d'autres analgésiques non stéroïdiens accroît le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux et de l'ensemble des effets indésirables.

A des doses élevées, réduction des effets des sulfonurés (hypoglycémie) et majoration de la toxicité du méthotrexate; réduction des effets du probénécide, de la sulfapyrazone, des spironolactones, du furosémide, du PAS; baisse des taux plasmatiques de diclofénac.

On n'a décrit à ce jour aucune interaction certaine avec la propylphénazone.

Remarques particulières

N'utiliser le médicament que jusqu'à la date figurant sur le conditionnement sous la mention «EXP».

Maintenir hors de portée des enfants.

Numéros OICM

36987.

Mise à jour de l'information

Mars 1992.

Floxal®/- UD

Bausch & Lomb Swiss AG

Collyre/Pommade ophtalmique

Agent chimiothérapeutique antibactérien (inhibiteur de la gyrase)

Composition

Collyre, flacon de 5 ml

Principe actif: ofloxacin 3 mg.

Conservateur: chlorure de benzalkonium 0,025 mg; excip. ad solut. pro 1 ml.

Collyre, unidoses (UD)

Principe actif: ofloxacin 3 mg.

Excip. ad solut. pro 1 ml.

Pommade ophtalmique

Principe actif: ofloxacin 3 mg.

Excipient: graisse de laine; excipients pour pommade q.s.p. 1 g.

Propriétés/Effets

Le collyre et la pommade ophtalmique Floxal sont des préparations stériles destinées à l'application locale et contenant 0,3% d'ofloxacin. L'ofloxacin est une fluoroquinolone qui inhibe l'ADN-gyrase des bactéries. La gyrase catalyse la spiralisation et la déspiralisation de l'ADN bactérien chromosomique et extrachromosomique. Elle permet ainsi la transcription et la réplication de l'acide désoxyribonucléique. L'ofloxacin exerce son action bactéricide en inhibant la gyrase.

Le spectre d'activité de l'ofloxacin englobe les principaux germes qui apparaissent lors d'une infection superficielle de l'oeil.

L'ofloxacin est normalement active contre les agents pathogènes qui se sont avérés résistants aux aminosides (y compris la gentamycine), aux pénicillines, aux céphalosporines, aux tétracyclines et aux macrolides. Il existe une résistance croisée au sein du groupe des quinolones fluorées.

Ci-dessous une sélection de germes pathogènes pour l'oeil, classés selon leur sensibilité à l'ofloxacin:

Germes sensibles (CMI 90 \leq 4 μ g/ml)

Staphylococcus aureus (y compris les germes résistants à la méticilline) et epidermidis, Micrococcus sp., Bacillus sp., Streptococcus pneumoniae, St. faecalis, St. pyogenes, Corynebacterium sp., Listeria monocytogenes, Branhamella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Acinetobacter anitratum, Enterobacter cloacae et aerogenes, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae et oxytoxa, Moraxella sp., Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, C. diversus, C. amalonaticus, Pseudomonas aeruginosa N° 12 et Ne-6, P. cepacia, Chlamydia trachomatis.

Il n'existe aucune étude démontrant l'efficacité de la préparation contre les infections à Chlamydia. Cette préparation n'est donc pas adaptée au traitement d'infections à Chlamydia.

Germes moyennement sensibles (4 < CMI 90 < 16 μ g/ml)

Pseudomonas aeruginosa E-2, Pseudomonas maltophilia, Serratia marcescens, Bacteroides fragilis, Clostridium.

Pharmacocinétique

Collyre: Après l'application topique d'une goutte d'ofloxacin à 0,3% chez le lapin, des concentrations bactéricides étaient mesurables dans le liquide lacrymal pendant au moins 30 minutes.

Pommade ophtalmique: 1 dose individuelle (= 1 cm de pommade) contient 20% de principe actif de plus qu'une goutte de collyre. Etant donné la bonne persistance de la pommade dans le cul-de-sac conjonctival, on peut présumer que cette forme permet d'atteindre des concentrations de principe actif au moins égales à celles procurées par le collyre.

On ne dispose d'aucune donnée sur le passage systémique à la suite de l'application de Floxal. On ne peut donc offrir aucune information quant au degré d'absorption systémique.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Traitement des infections bactériennes du segment antérieur de l'oeil et des annexes causées par des germes sensibles telles que conjonctivite, blépharite et blépharocconjunctivite.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie habituelle tout âge

Collyre: Instiller 1 goutte 4x/jour dans le cul-de-sac conjonctival. Cette posologie peut être augmentée selon la sévérité de l'infection.

Pour les flacons unidoses utiliser un nouveau flacon à chaque application et le jeter immédiatement après usage.

Pommade ophtalmique: Appliquer 1 cm de pommade 3x/jour dans le cul-de-sac conjonctival.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants ou aux dérivés quinoloniques apparentés.

Précautions

Ne pas utiliser dans les infections impliquant les structures oculaires profondes.

Même utilisée correctement, la pommade ophtalmique peut perturber la vision juste après son application et, par là, restreindre les capacités de réaction lors de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines. Cette gêne est purement mécanique et disparaît au fur et à mesure que la pommade agit.

Conseils pour porteurs de lentilles de contact

On déconseille généralement le port des lentilles de contact en présence d'une infection des yeux.

Ceci est également valable durant le traitement avec Floxal.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C. Les expérimentations animales ont révélé des effets indésirables, proportionnels à la dose, sur le foetus après l'administration orale d'ofloxacin (tératogénèse). Il n'existe cependant pas d'études contrôlées chez la femme. Bien qu'il n'existe aucune suspicion d'une activité tératogène après application locale, et que la quantité d'ofloxacin appliquée localement chaque jour ne corresponde qu'à 0,2% environ de la dose nécessaire à un effet thérapeutique par voie orale, son utilisation pendant la grossesse et l'allaitement doit être limitée aux indications impératives, avec la possibilité d'une alternative thérapeutique.

Effets indésirables

Occasionnellement, il apparaît des manifestations indésirables (picotement transitoire ou légère douleur après l'application). En particulier, l'application de la pommade ophtalmique peut être suivie d'une diminution passagère de l'acuité visuelle. Des réactions anaphylactiques systémiques telles que asthme, dyspnée, urticaire, érythème, prurit, ainsi que des réactions d'hypersensibilité locale peuvent survenir. Troubles du goût et de l'odorat, photosensibilité.

Interactions

Lors du traitement par le Floxal, il ne faut utiliser aucune autre spécialité ophtalmologique contenant des métaux lourds (le zinc, p.ex.) car ils pourraient provoquer une perte d'efficacité du Floxal.

Surdosage

Si le produit est utilisé correctement, il n'existe pas de risque de surdosage.

Remarques particulières

Recommandation: Durant le traitement par le Floxal, il faut éviter toute exposition superflue au soleil et aux ultra-violets (p.ex. lampe à bronzer, solarium, entre autres, risque de réaction de photosensibilité).

Conservation

Respecter la date de péremption figurant sur le conditionnement. A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Collyre (flacon)/pommade ophtalmique: Tout flacon/tube entamé doit être utilisé dans le mois suivant son ouverture.

Conservation du collyre (flacon multidoses): Après chaque utilisation, remettre le flacon dans sa boîte, afin de le protéger de la lumière.

Floxal UD (unidoses): Jeter le reste de l'unidosé immédiatement après usage.

Numéros OICM

51357, 51358, 55383.

Mise à jour de l'information

Juin 2000.

RL88

FSME-Immun® 0,25 ml Junior

Baxter AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: Virus de l'encéphalite à tiques verno-estivale (FSME) (inactivé).

Adjuvant: Aluminium hydroxidum.

Excipients: Aluminium humanum (stabilisateur), Natrii chloridum, Dinatrii phosphas dihydricus, Kalii dihydrogenophosphas, Aqua ad iniectionem.

Résidus du processus de fabrication

Sous forme de traces: Saccharum, Formaldehydum, Protamini sulfas, Gentamicinum, Neomycinum.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Suspension injectable par voie intramusculaire.

1 seringue prête à l'emploi à 0,25 ml (= 1 dose unique) contient:

Virus de la FSME inactivé¹ 1,0-1,38 μ g.

Hydroxyde d'aluminium 0,5 mg.

¹ Souche Neudörfl, système hôte pour la multiplication du virus: cellules embryonnaires de poule.

Indications/Possibilités d'emploi

FSME-Immune 0,25 ml Junior sert à l'immunisation active (prophylaxie) contre l'encéphalite à tiques verno-estivale (FSME) transmise par la tique chez les enfants, dès leur 1ère année révolue jusqu'à leur 16ème année, séjournant de manière permanente ou temporaire dans des régions d'endémie de la FSME.

En ce qui concerne la vaccination des enfants, il convient de respecter les recommandations actuelles de l'OFSP (Office fédéral de la santé publique) dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Dès la 16ème année révolue, utiliser le vaccin FSME pour adultes (FSME-Immune UC).

Posologie/Mode d'emploi

Posologie

1) Schéma de vaccination

Primo-vaccination

1ère injection

Dose: 0,25 ml.

Intervalle: -

2ème injection

Dose: 0,25 ml.

Intervalle: 1-3 mois après la 1ère injection.

3ème injection

Dose: 0,25 ml.

Intervalle: 9-12 mois après 2ème injection.

Vaccination de rappel

Dose: 0,25 ml.

Intervalle: 3 ans après la dernière vaccination.

2) Intervalles d'injection

Puisque la protection vaccinale doit être valable si possible au début de l'activité saisonnière des tiques, la 1ère et de la 2ème injection doivent avoir lieu de préférence au cours de la saison froide.

Si l'immunisation de base débute au cours de la saison chaude, il est recommandé - en cas d'exposition possible dans une région où sévit naturellement la FSME - d'administrer la 2ème injection déjà 14 jours après la 1ère afin d'élaborer le plus rapidement possible un titre protecteur en anticorps (procédure d'immunisation rapide).

3) Durée de la protection vaccinale

Quelques semaines après la 2ème injection, plus de 90% des personnes vaccinées présentent déjà une séroconversion. Pour atteindre un taux de conversion d'environ 100%, la 3ème injection est absolument nécessaire.

La durée de la protection vaccinale, selon les connaissances actuelles avec le vaccin pour les adultes, est d'au moins 3 ans.

Pour le développement de l'immunité protectrice décrite ci-dessus, respecter le nombre de doses et les intervalles temporels entre les injections.

Si les intervalles sont plus longs, ou si l'on doit s'attendre à une baisse de la compétence immunitaire de la personne vaccinée entre la 1ère et la 3ème injection, il est judicieux de vérifier le titre en anticorps (laboratoires qualifiés), afin de clarifier si d'autres doses de vaccin sont nécessaires (une à trois doses).

Posologies spéciales

Enfants avec système immunitaire affaibli (y compris enfants avec traitement immunosuppresseur) Comme alternative au schéma de vaccination standard, on peut déterminer la concentration en anticorps 4 semaines après la 2ème injection. Si le taux protecteur d'anticorps n'est pas atteint, la 2ème injection doit être répétée². La 3ème injection destinée à compléter l'immunisation de base doit alors avoir lieu dans l'intervalle temporel prévu. En fonction des résultats des mesures ultérieures de la concentration en anticorps, une vaccination de rappel peut avoir lieu avant le délai habituel de vaccination de 3 ans (cf. Propriétés/Effets).

² Puisque, en raison de réactions croisées, il est fréquent d'obtenir des résultats positifs trompeurs, il est recommandé de faire procéder à la détermination des anticorps anti-FSME dans des laboratoires qualifiés.

Mode d'emploi

Bien agiter avant l'emploi.

L'injection doit être effectuée par voie intramusculaire dans le bras (M. deltoïdeus). Chez l'enfant jusqu'à 18 mois, ou en fonction du développement et de l'état nutritionnel, l'injection a lieu dans la cuisse (M. vastus lateralis).

Contre-indications

Hypersensibilité envers la substance active, l'un des excipients ou l'un des résidus de production (formaldéhyde, néomycine, gentamicine, sulfate de protamine).

Hypersensibilité grave envers les protéines d'oeuf et de poule (réaction anaphylactique après la consommation orale de protéines d'oeuf).

Lors d'infections fébriles aiguës, la vaccination FSME devrait être reportée à une date ultérieure.

Mises en garde et précautions

Une réaction fébrile peut être observée chez l'enfant, surtout après la première immunisation. La fièvre disparaît normalement dans les 24 heures. Le taux d'état fébrile rapporté après la seconde vaccination est généralement plus faible qu'après la première vaccination.

Si nécessaire, instaurer une prophylaxie ou un traitement antipyrétique.

Comme avec tous les vaccins injectables, en cas de réaction anaphylactique post-vaccinale - extrêmement rare après cette vaccination - il est nécessaire de disposer des possibilités de traitement médical adéquat en cas d'urgence.

Une administration intravasculaire doit absolument être évitée, car dans ce cas, de graves réactions d'intolérance pourraient survenir, p.ex. symptômes anaphylactiques.

Généralement, les allergies non sévères à l'égard des protéines de volaille ne représentent pas une contre-indication. Malgré tout, ces personnes ne doivent être vaccinées que sous surveillance médicale et en présence d'un équipement permettant un traitement d'urgence.

En cas de maladie auto-immune connue ou supposée, le risque possible d'infection doit être évalué par rapport au risque d'une influence défavorable de la vaccination sur la maladie auto-immune.

L'indication de vaccination doit être posée de manière particulièrement soignée chez les enfants souffrant de maladie cérébrale.

En cas de morsure de tique survenant avant la 1ère injection ou dans les 14 jours suivant celle-ci, l'administration unique de FSME-Immune 0,25 ml Junior ne protège pas d'une manifestation possible de l'encéphalite à tiques verno-estivale. **Remarque**

Une morsure de tique peut aussi entraîner une infection à Borrelia (bactéries), qui possède certaines similitudes avec l'encéphalite à tiques verno-estivale. Les vaccins FSME ne protègent pas des infections à Borrelia.

Interactions

On ne dispose d'aucune étude concernant les interactions avec d'autres vaccins. Il convient de respecter les recommandations officielles concernant un délai temporel avec d'autres vaccinations - à vaccin inactivé ou vivant. En cas d'administration concomitante, choisir des sites différents d'injection.

Grossesse/Allaitement

On ne dispose d'aucune étude expérimentale adéquate chez l'animal concernant les effets sur la grossesse, le développement embryonnaire, le développement du fœtus et/ou le développement postnatal. FSME-Immune 0,25 ml Junior ne doit pas être administré pendant la grossesse, excepté en cas d'indication absolument nécessaire.

On ignore si FSME-Immune 0,25 ml Junior passe dans le lait maternel.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Il est peu probable que FSME-Immune 0,25 ml Junior influence les capacités motrices (p.ex. lors de jeux en plein air ou à bicyclette) ou l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il faut cependant se rappeler que des troubles visuels ou des vertiges peuvent survenir.

Effets indésirables

Au cours d'une étude de sécurité menée chez des enfants âgés de 1 à 15 ans (n= 2400) après la première vaccination, les fréquences d'états fébriles (température mesurée chez les enfants de moins de 3 ans par voie rectale et chez les enfants et adolescents de plus de 3 ans par voie orale) et d'autres effets indésirables ont été activement documentés. Les fréquences d'états fébriles suivantes ont été rapportées:

Agés de 1 à 2 ans: fièvre légère (38-39 °C) chez 31,1%; fièvre modérée (39,1-40,0 °C) chez 4,9%; pas de fièvre sévère (>40 °C).

Agés de 3 à 15 ans: fièvre légère chez 6,7%; fièvre modérée chez 0,7 %; pas de fièvre sévère.

La fréquence des états fébriles dès la seconde vaccination est en général plus faible qu'après la première. Au cours d'études cliniques, les fréquences d'états fébriles suivantes ont été rapportées après la seconde vaccination: 22,5% (18/80) chez les enfants de 1 à 2 ans et 5,2% (17/328) chez les enfants de 3 à 15 ans.

En outre, les effets indésirables suivants ont été observés:

Très fréquent (>10%): douleurs et sensation de tension au site d'injection, maux de tête.

Fréquent (1-10%): oedème, induration et rougeur au site d'injection, inappétence, troubles du sommeil, vomissements, nausées, douleurs articulaires et musculaires, agitation (observée chez les enfants de 1 à 5 ans), fatigue et sensation de malaise généralisé (observés chez les enfants de 6 à 15 ans).

Occasionnel (0,1-1%): gonflement des ganglions lymphatiques. Au cours d'une étude de surveillance active post-marketing chez des enfants âgés de 1 à 12 ans (n= 1455) les fréquences d'états fébriles suivantes ont été rapportées (fièvre mesurée par voie rectale) après la 3ème vaccination:

Agés de 1 à 3 ans: 23,7%.

Agés de 4 à 6 ans: 15,4%.

Agés de 7 à 9 ans: 9,1%.

Agés de 10 à 12 ans: 13,9%.

Les autres effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance:

Système nerveux

Très rare (<0,01%): douleurs musculaires et articulaires dans la région de la nuque, sensation de vertige, incertitude à la marche, névrites de sévérité diverse.

Troubles oculaires

Très rare (<0,01%): troubles visuels tels que vision floue et photophobie, douleurs oculaires.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Très rares (<0,01%): rougeurs de la peau, prurit.

Troubles généraux et réactions au site d'injection

Très rares (<0,01%): frissons, fatigue, gonflement des ganglions lymphatiques dans la proximité du site d'injection.

Comme avec toutes les vaccinations, une aggravation de maladies auto-immunes latentes (p.ex. sclérose en plaques ou iridocyclite) ne peut être exclue après une vaccination par FSME-IMMUN 0,25 ml Junior. Il est donc nécessaire de procéder à une évaluation adéquate du rapport bénéfice/risque.

Dans de très rares cas (<0,01%), une relation temporelle entre la vaccination FSME et des réactions inflammatoires cérébrales et, chez les enfants de moins de 3 ans, des convulsions dues à la fièvre a été observée.

Surdosage

Ne s'applique pas.

Propriétés/Effets

Code ATC: J07BA01

L'effet pharmacodynamique du produit repose sur l'élaboration de titres en anticorps anti-FSME en quantité suffisante conférant une protection contre le virus de la FSME.

Chez la plupart des personnes vaccinées, la protection vaccinale dure au moins 3 ans. Une vaccination de rappel devrait donc être administrée tous les 3 ans.

Chez les enfants avec défenses immunitaires affaiblies, la mesure des anticorps spécifiques est recommandée 2 ans après l'achèvement complet du cycle de vaccination de base. Si nécessaire, une vaccination de rappel peut être effectuée avant le délai temporel prévu. FSME-IMMUN 0,25 ml Junior offre, après achèvement de la primo-vaccination, une protection de 95-98% contre les souches de virus FSME actuellement connues en Europe.

Pharmacocinétique

Ne s'applique pas.

Données précliniques

Les études chez l'animal n'ont fourni aucune indication relative à un risque pour la sécurité de la santé humaine.

Remarques particulières

Incompatibilités

FSME-Immune 0,25 ml Junior ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments avant son administration.

Influence sur les méthodes diagnostiques

Lors de la mesure des taux en anticorps FSME au moyen d'un test ELISA (Enzym Immunoassay), on peut observer des résultats positifs trompeurs dus à une réaction croisée avec les anticorps contre les flavivirus (p.ex. fièvre jaune) suite à une infection par, ou à une vaccination contre, ces virus.

Stabilité

Le médicament ne doit être utilisé que jusqu'à la date indiquée par «Exp» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Conserver à 2-8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage original, afin de protéger le contenu de la lumière.

Gerî® Gisand

Afin de ne pas compromettre l'efficacité et la tolérance du produit, éviter aussi bien la congélation que la conservation à température élevée. Le cas échéant, ne plus utiliser le vaccin!

Tenir le médicament hors de la portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Bien agiter pour obtenir un mélange effectif de la suspension avant application. Le vaccin doit être contrôlé visuellement à la recherche de particules étrangères et afin de vérifier également tout changement d'aspect. Le vaccin ne doit pas être employé si un changement quelconque de son aspect peut être observé.

Le vaccin doit être porté à température ambiante avant son application.

Extraction du capuchon de l'aiguille

Tenir la seringue par la partie inférieure du capuchon protecteur de l'aiguille fixé sur le récipient de verre.

Tenir la partie supérieure du capuchon de l'aiguille entre le pouce et l'index de l'autre main et rompre par un mouvement rotatif (point destiné à la rupture). Enlever la partie du capuchon détachée par un mouvement vertical, dans l'axe de l'aiguille.

Après avoir détaché et retiré le capuchon protecteur, FSME-Immun 0,25 ml Junior doit être appliqué immédiatement.

Pour éviter toute contamination et/ou obstruction de l'aiguille, ne jamais laisser la seringue sans protection pendant une période prolongée. Par conséquent, n'ôter le capuchon protecteur de la seringue qu'après l'avoir agitée, et juste avant son application.

L'administration du produit et de son numéro de charge devraient être documentés. Pour cela, utiliser l'étiquette détachable qui se trouve sur la seringue prête à l'emploi.

Estampille

00683 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Baxter AG, 8604 Volketswil.

Mise à jour de l'information

Août 2003.

Gerî® Gisand

Gisand AG

Tablettes

Produit polyvitaminé contenant des vitamines, des sels minéraux et de l'extrait de ginseng

Composition

Vitamines: Betacarotenum 3 mg (corresp. Retinolum 5000 U.I.), Cholecalciferolum 400 U.I., (+)alfa-Tocopherolum 74 mg, Thiamini hydrochloridum 15 mg, Riboflavinum 15 mg, Pyridoxini hydrochloridum 15 mg, Cyanocobalaminum 15 µg, Nicotinamidum 4,5 mg, Acidum folicum 0,1 mg, Panthenolum racemicum 20 mg, Biotinum 2,4 µg, Acidum ascorbicum 250 mg.

Mineralia: Calcium 50 mg, Magnesium 15 mg, Zincum 25 mg, Selenium 25 µg.

Alia: Ginseng Extractum 40 mg, Bioflavonoida 10 mg, Cholini hydroxidum 25 mg, L-Cysteinum 50 mg, L-Methioninum 50 mg, L-Glutaminum 50 mg, L-Glutathionum 10 mg, Aromatica, Ethylvanillinum, Excipients pro compresso.

Propriétés/Effets

Le Geri Gisand apporte des substances importantes à l'organisme en cas de besoins accrus en vitamines, sels minéraux et oligo-éléments. L'extrait de ginseng ainsi que des acides aminés importants sont également fortifiants et améliorent la faculté de se concentrer, par exemple chez les personnes âgées.

Pharmacocinétique

Nous n'avons aucune indication concernant la pharmacocinétique.

Indications/Possibilités d'emploi

C'est un adjuvant en cas de nourriture pauvre en calories (par exemple en cas d'une alimentation incomplète, de cures diététique ou d'amaigrissement); lors de la convalescence; lorsque les défenses naturelles sont réduites; lorsque les fonctions corporelles ou cérébrales sont diminuées; en cas de fatigue générale ou d'épuisement.

Posologie/Mode d'emploi

Les adultes prendront 1 tablette par jour, de préférence avec le petit déjeuner.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Il ne faudrait pas prendre Geri Gisand en même temps que d'autres produits contenant de la vitamine A, des rétinoïdes (remèdes contre l'acné) ou de la vitamine D.

On ne devrait pas utiliser ce produit en cas d'hypervitaminose A et D, en cas d'hypercalcémie, en cas d'insuffisance rénale ni en cas d'hypersensibilité aux principes actifs.

Précautions à prendre

Ce produit ne devrait pas être pris pendant longtemps à des doses plus fortes que celles qui sont recommandées.

Grossesse, allaitement

Catégorie de risque pendant la grossesse: C. Le Geri Gisand n'a pas fait l'objet d'études contrôlées ni sur les femmes enceintes ni sur les animaux. Dans ces conditions, ce médicament ne doit être prescrit que si l'avantage potentiel est plus grand que le risque encouru par le fœtus.

Effets indésirables

Occasionnellement, l'urine peut prendre une couleur jaune intense. Ce phénomène, dû à la présence de la vitamine B 2, est anodin et négligeable.

Interactions

Pas d'interactions connues à ce jour.

Surdosage

Le symptôme d'une administration prolongée de β-carotène à haute dose peut se manifester par une caroténodermie, c'est-à-dire une coloration jaune de la plante des mains et des pieds et aussi du visage.

Remarques particulières

Conservation

Le médicament doit être conservé dans un endroit sec, être protégé de la lumière et tenu hors de la portée des enfants. Il ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur le récipient avec la mention «Verfalldatum».

Numéros OICM

48449.

Mise à jour de l'information

Avril 1998.

RL88

Helixate® NexGen 250/500/1000 UI

CSL Behring (Schweiz) AG

OEMéd

Composition

Principe actif: octocog alfa.

Excipients: Substance sèche, Glycinum 58 mg, Natrii chloridum 4,4 mg, Calcii chloridum 0,7 mg, Histidinum 8,0 mg, Saccharum 28,0 mg, Polysorbatum 80 0,2 mg.

Solvants: 2,5 ml Aqua ad injectabilia.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution pour injection à 250 UI, 500 UI, 1000 UI.

Indications/Possibilités d'emploi

Carence héréditaire en facteur VIII de la coagulation (hémophilie A) pour le traitement et la prévention d'hémorragies (tant chez les patients préalablement traités par concentrés de facteur VIII que chez les patients non traités auparavant).

Helixate NexGen ne contient pas de facteur de von Willebrand et n'est par conséquent pas adapté au traitement du syndrome de von Willebrand-Jürgens.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie d'administrations quotidiennes ou uniques

Chaque unité de facteur VIII injectée par kilo de poids corporel augmente l'activité du facteur VIII du plasma de 2% environ. La formule suivante permet par conséquent de calculer approximativement la dose à administrer pour une élévation correspondante du taux plasmatique en facteur VIII:

Élévation en facteur VIII attendue (en % de la norme) = 2 x unités administrées : poids corporel (en kg).

Nombre d'unités nécessaires = poids corporel (en kg) x accroissement souhaité de facteur VIII (en % de la norme) x 0,5.

La dose et la durée de l'administration de facteur VIII sont conditionnées par le poids du patient, le degré de la carence en facteur VIII, la localisation et l'intensité de l'hémorragie, du titre des anticorps et du taux plasmatique de facteur VIII voulu.

Traitement des hémorragies

Le tableau suivant présente les valeurs indicatives de la limite inférieure de l'activité en facteur VIII (en % de la norme), qui ne devrait pas être dépassée durant le laps de temps indiqué:

| Gravité de | Taux plasmatique | Durée de |
|--------------|--------------------|-------------|
| l'hémorragie | thérapeutique en | traitement |
| | facteur VIII | nécessaire |
| | (en % de la norme) | |
| Hémorragie | 30% | au moins un |

| | | |
|----------------------------------|--------------------|---------------|
| légère | | jour, selon |
| (hémarthrose) | | la gravité de |
| | | l'hémorragie |
| Hémorragie | 40-50% | 3-4 jours ou |
| moyenne (située | | jusqu'à une |
| dans la musculature, les parties | | cicatrisation |
| molles et cavité | | satisfaisante |
| buccale); | | des plaies |
| interventions | | |
| chirurgicales | | |
| mineures (p.ex. | | |
| extractions | | |
| dentaires, | | |
| interventions | | |
| chirurgicales | | |
| de moyenne | | |
| importance); | | |
| traumatisme | | |
| crânien léger | | |
| Hémorragie impor- | 60-100% | au cours des |
| tante ou menaçant | | 7 premiers |
| la vie (trauma- | | jours, en- |
| suite | | 30-50% durant |
| tisme crânien, | | |
| abdominal thora- | | encore 7 |
| jours | | |
| cique ou système | | |
| digestif); | | |
| interventions | | |
| chirurgicales | | |
| importantes | | |
| Gravité de | Taux plasmatique | Durée de |
| l'hémorragie | thérapeutique en | traitement |
| | facteur VIII | nécessaire |
| | (en % de la norme) | |

(chirurgie

vasculaire,

intervention

orthopédique);

fractures

La dose ainsi que l'intervalle posologique devraient être fixés individuellement sur la base de l'efficacité clinique. De plus fortes doses peuvent s'avérer nécessaires, particulièrement au début du traitement.

Helixate NexGen est indiqué pour les patients de tous âges.

Traitement prophylactique à long terme de l'hémophilie A

Le traitement préventif à long terme des hémorragies dans l'hémophilie A grave demande, sauf avis contraire, une administration de 10 à 50 UI de Helixate NexGen par kilo de poids corporel à des intervalles allant de 2 à 3 jours. Dans certains cas, particulièrement chez les patients jeunes, des intervalles plus rapprochés entre les administrations ou des doses uniques plus grandes peuvent se révéler nécessaires.

Mode et durée d'administration

La solution reconstituée de Helixate NexGen s'injecte par injection ou perfusion intraveineuse.

La substance sèche doit être complètement dissoute, par des mouvements rotatoires, dans le solvant joint à l'emballage, réchauffé à température ambiante sans dépasser 37 °C. La préparation et l'administration intraveineuse subséquente de la solution doivent garantir la stérilité de cette dernière.

La formule indiquée pour le dosage ne permet de calculer que de manière approximative les besoins effectifs en facteur VIII. L'obtention de l'activité voulue du facteur VIII dans le plasma doit être contrôlée par des tests de la coagulation. Des contrôles du taux plasmatique du facteur VIII sont indispensables avant toute intervention chirurgicale majeure.

Patients avec inhibiteurs du facteur VIII

Si la concentration attendue en facteur VIII n'est pas obtenue, ou si l'hémorragie n'est pas maîtrisée par la dose calculée, il faut penser à l'existence d'un facteur inhibiteur du facteur VIII. Les examens de laboratoire appropriés doivent prouver la présence de tels inhibiteurs.

Si la concentration des inhibiteurs est inférieure à 10 unités Bethesda (B.E.) par ml, l'administration supplémentaire de facteur VIII recombinant peut neutrali-

ser les inhibiteurs et permettre la poursuite d'une thérapie cliniquement efficace par Helixate NexGen. Toutefois, la dose nécessaire varie en présence d'inhibiteurs et doit être adaptée en fonction de l'efficacité clinique et des résultats obtenus par la détermination de l'activité du facteur VIII dans le plasma. Chez les patients avec une concentration d'inhibiteurs supérieure à 10 B.E. ou des antécédents de besoin élevé en facteur VIII, l'administration de concentré de complexe de prothrombine (activé) (PPSB) ou de facteur VII recombinant activé (rFVIIa) doit être envisagée. Ces thérapies ne devraient être instaurées que par des médecins expérimentés dans le traitement de patients souffrant d'hémophilie.

Contre-indications

Allergie connue à Helixate NexGen ou de l'un des constituants.

L'administration de Helixate NexGen peut être contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue à l'égard des protéines de souris ou de hamster (voir Mises en garde et précautions).

Mises en garde et précautions

Helixate NexGen contient des traces de protéines de souris et de hamster. Prudence donc chez un patient présentant une allergie documentée à l'égard de telles protéines, bien qu'aucune réaction de ce genre n'ait été signalée dans les études cliniques.

Les patients doivent être mis au courant des éventuels symptômes initiaux d'une réaction d'hypersensibilité ou anaphylactique pendant la perfusion (oppression thoracique, vertige, chute tensionnelle modérée, nausée). Mettre en route un traitement symptomatique de la réaction d'hypersensibilité sous la forme qui s'impose. Les réactions allergiques ou anaphylactiques exigent une interruption immédiate de l'injection/perfusion. Appliquer les règles du traitement moderne de l'état de choc. Bien que la dose nécessaire puisse être estimée au moyen des calculs proposés, il est instamment recommandé de contrôler l'activité voulue du facteur VIII dans le plasma par les tests de la coagulation appropriés, à intervalles adéquats. Ces contrôles des taux plasmatiques de facteur VIII sont particulièrement indispensables lors d'interventions chirurgicales majeures.

La formation d'anticorps neutralisant du facteur VIII (facteurs inhibiteurs) est une complication connue du traitement de patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont toujours des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité procoagulatrice du facteur VIII, qui est exprimée en unités Bethesda modifiées (B.E.). Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur de coagulation VIII, ce risque étant le plus important au cours des 20 premiers jours de l'exposition. Des inhibiteurs ne se développent que rarement après plus de 100 jours d'exposition. Les patients ayant été traités par le facteur VIII recombinant, devraient être surveillés étroitement et subir des tests de laboratoire adéquats pour détecter la formation d'inhibiteurs (voir également Effets indésirables). Chez les patients prétraités (exposition >100 jours) ayant déjà développé des inhibiteurs antérieurement, on a observé, dans des cas isolés, une réapparition des inhibiteurs (à une faible concentration) après le passage d'un produit de facteur de coagulation VIII recombinant à un autre.

Interactions

Aucune interaction médicamenteuse n'a encore été décrite.

L'acide acétylsalicylique, la phénylbutazone et l'indométacine inhibent la fonction des plaquettes et augmentent donc le risque d'hémorragie. Les hémophiles ne doivent pas utiliser ces médicaments. Prudence également avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Grossesse/Allaitement

Des études contrôlées avec le facteur VIII ne peuvent être réalisées chez l'animal, chez lequel cette protéine étrangère provoque une réaction immunitaire.

En raison de la très grande rareté de l'hémophilie A chez la femme, aucune expérience de l'utilisation de Helixate NexGen durant

la grossesse et l'allaitement n'est disponible. Helixate NexGen ne devrait donc être utilisé durant la grossesse et l'allaitement que sous indication stricte.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été observé.

Effets indésirables

Les effets secondaires suivants ont été observés dans des études cliniques: Les fréquences sont définies de manière suivante:

Très fréquent: $\geq 10\%$; fréquent: $\geq 1\% < 10\%$; occasionnel: $\geq 0,1\% < 1\%$; rare: $\geq 0,01\% < 0,1\%$.

Troubles du système immunitaire

Rares: réactions d'hypersensibilité (p.ex. confusion, nausées, douleurs dans la poitrine/sensation de malaise, légère chute de la pression artérielle). Par ailleurs, toute éventualité d'un choc anaphylactique ne peut être exclue (voir Mises en garde et précautions).

Système nerveux

Rares: vertiges, troubles gustatifs.

Troubles fonctionnels de la peau et des tissus sous-cutanés

Rares: éruption cutanée/prurit.

Troubles d'ordre général et réactions au site d'application

Rares: fièvre; réactions locales au site d'injection (p.ex. sensation de brûlure ou rougeur cutanée transitoire).

Les inhibiteurs du facteur VIII ont surtout été mis en évidence chez des patients non précédemment traités (PUPs). L'incidence de la formation d'anticorps correspond approximativement à la fréquence avec laquelle ceux-ci se forment après administration de concentrés de facteur VIII plasmatique dans un collectif de patients de contrôle.

Les patients devraient être surveillés étroitement et subir des tests de laboratoire adéquats pour détecter la formation d'inhibiteurs.

Dans des études cliniques avec Helixate NexGen, 9 patients hémophiles non prétraités et très peu prétraités sur 60 (15%) ont développé des anticorps neutralisants, parmi eux 6 sur 60 (10%) ont présenté une concentration d'inhibiteurs supérieure à 10 B.E. et 3 sur 60 (5%) une concentration d'inhibiteurs inférieure à 10 B.E. Le nombre de jours d'exposition jusqu'au dépistage des inhibiteurs était de 9 jours (médian; fourchette: 3-18 jours).

Il n'y a pour l'heure aucune preuve que pendant l'étude clinique effectuée avec Helixate NexGen, les ascensions isolées d'anticorps contre les traces de protéines de souris ou de hamster présentes dans ce médicament aient eu une quelconque importance clinique. Prudence chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'égard des constituants de ce médicament (voir Contre-indications, Mises en garde et précautions).

Surdosage

Aucun symptôme de surdosage par Helixate NexGen n'a été décrit.

Propriétés/Effets

Code ATC: B02BD02

L'hémophilie A est une anomalie héréditaire de la coagulation sanguine plasmatique, due à une activité insuffisante du facteur VIII. Le temps partiel de thromboplastine activée (aPTT) est prolongé dans l'hémophilie A, tout comme dans l'hémophilie B (activité insuffisante du facteur IX) et d'autres anomalies du système de coagulation intrinsèque.

Une normalisation comparable de l'aPTT s'observe après administration de Helixate NexGen ou d'un concentré de facteur VIII extrait de plasma. La substance active de Helixate NexGen possède les mêmes propriétés pharmacologiques que le facteur VIII isolé du plasma.

Des études cliniques ont montré que chaque unité de Helixate NexGen injectée par kilo de poids corporel permet une augmentation de l'activité moyenne du facteur VIII de 2%. Cette valeur est comparable à celle du facteur VIII isolé du plasma.

Pharmacocinétique

La substance de la préparation est immédiatement et complètement disponible après administration intraveineuse.

Après administration de Helixate NexGen, l'élimination du facteur VIII du plasma est biphasique, avec une demi-vie cliniquement significative, comparable à la demi-vie terminale du facteur VIII plasmatique (env. 13 heures).

Données précliniques

Des études spécifiques menées avec une administration répétée d'octocog alfa p.ex. sur la toxicité de reproduction, la toxicité chronique et la carcinogénicité n'ont pas été réalisées chez tous les mammifères non humains en raison de la réaction immunitaire attendue à des protéines étrangères.

Helixate NexGen n'a pas fait l'objet d'études de mutagénicité, car le produit précurseur de Helixate NexGen n'a montré aucun potentiel mutagène in vitro et in vivo.

Remarques particulières

Incompatibilités

Helixate NexGen ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments et solutions à perfuser, car l'activité coagulante peut s'en trouver amoindrie.

Utiliser uniquement les sets d'application fournis, car dans le cas contraire la thérapie pourrait être compromise par adsorption de facteur de coagulation humain VIII aux parois de certaines trousse de perfusion.

Stabilité

La date figurant sur l'emballage sous «EXP» ne peut en aucun cas être dépassée.

Remarques concernant le stockage

Médicament prêt à l'emploi

Le médicament prêt à l'emploi doit être conservé à des températures entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur) dans son emballage d'origine. Protéger de la lumière. Conserver les flacons dans la boîte en carton. Ne pas congeler.

Le produit dans son emballage extérieur peut être conservé à température ambiante (15-25 °C) pour une durée limitée de 3 mois.

Dans ce cas, le produit sera périmé à la fin de cette période de 3 mois; la nouvelle date de péremption devra être notée sur l'emballage en carton.

Solution prête à l'emploi

Injecter de suite la solution Helixate NexGen, et ne plus la réfrigérer. Ce médicament est destiné à un usage unique. Des restes de solution doivent être jetés.

Remarques concernant la manipulation

Mode d'emploi du set

Lors de la reconstitution de la solution, et de son injection i.v. peu après, veillez au respect des conditions d'asepsie.

La solution prête à l'emploi doit être injectée immédiatement.

1. Se laver consciencieusement les mains à l'eau chaude et au savon.
2. Amener les deux flacons (non ouverts) à une température agréable, mais ne dépassant pas 37°.
3. Enlever les capuchons et nettoyer chacun des bouchons caoutchouc avec un tampon stérile (éventuellement pulvériser un désinfectant).
4. Installez le raccord sur le flacon d'eau de manière à ce que son bord ondulé soit bien en face de ce flacon, et l'enfoncer.
5. Renversez le raccord avec le flacon d'eau, mettez-le sur l'autre flacon de substance sèche et enfoncez-le bien. Maintenez fermement les trois parties et attendez que toute l'eau ait été aspirée par le vide régissant dans le flacon de substance sèche.
6. Retirer le flacon d'eau avec le raccord et les jeter.
7. Faites dissoudre la substance sèche par rotations circulaires. Ne pas agiter. Assurez-vous que la substance sèche soit totalement dissoute. N'employez pas de solution contenant encore des particules visibles.
8. Fixer l'aiguille filtre sur une seringue et la planter dans le flacon de Helixate NexGen dissoute.
9. Maintenir le flacon vers le haut et remplir la seringue par traction régulière sur le piston. Assurez-vous que tout le contenu du flacon ait été aspiré dans la seringue.
10. Poser le garrot.
11. Localiser le site de ponction et prétraiter aseptiquement.
12. Ponctionner la veine et fixer le set de ponction veineuse avec un adhésif.
13. Maintenez le piston en séparant la seringue de la canule-filtre (qui doit rester dans le flacon avec l'aiguille). Raccorder le set de ponction veineuse à la seringue. Eviter d'aspirer du sang dans la seringue.
14. Retirer le garrot.
15. Injecter la solution lentement (1-2 ml/min). Contrôler la position de l'aiguille.
16. Si une nouvelle dose est nécessaire, prenez une nouvelle seringue avec le produit dissous comme expliqué ci-dessus.
17. Si la dose est suffisante, retirer le set de ponction veineuse avec la seringue, et comprimer lentement le site d'injection avec un tampon env. 2 min., en maintenant le bras tendu. Puis protéger le site de ponction d'un petit pansement compressif.

Numéro d'autorisation

54154 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

CSL Behring (Schweiz) AG, Zürich.

Mise à jour de l'information

Juin 2007.

Hirudoid® forte

Medinova AG

Médicament pour les veines, à usage externe

Inflamac® 75 SR

Composition

Principe actif: Heparinoidum (Chondroïdini polysulfas) e Trachea bovis.

1 g de pommade émulsive ou de gel contient: Heparinoidum (Chondroïdini polysulfas) e Trachea bovis 5 mg corresp. à 400 U.*.

* Unités déterminées par l'activation partielle de thromboplastine.

Excipients

Pommade: Aromatica, Conserv.: Imidazolidinyl-Carbamidum, Phenoxyethanolum.

Gel: Propylenglycolum, Aromatica.

Propriétés/Effets

L'effet antithrombotique de l'Hirudoid forte s'exerce par des voies d'accès du système de coagulation et de fibrinolyse. L'Hirudoid forte possède en outre un effet antiplogistique basé sur l'inhibition d'enzymes cataboliques et sur l'influence du système de la prostaglandine et du complément. Grâce à l'activation du pouvoir de synthèse des cellules mésenchymateuses et à la normalisation de la capacité de liaison d'eau de la substance intracellulaire, l'Hirudoid forte favorise la régénération du tissu conjonctif. L'Hirudoid prévient la formation de thrombi superficiels, favorise la régression des thrombi déjà existants, supprime les processus inflammatoires locaux et accélère la résorption d'hématomes et de tuméfactions. L'Hirudoid forte contribue à la régénération des tissus conjonctifs.

Pharmacocinétique

Lors de l'application de la pommade ou du gel, une faible quantité de principe actif se diffuse dans les tissus superficiels avoisinants. Une dépolymérisation partielle et une faible désulfatation se produisent dans l'organisme en fonction du temps. Des expériences animales ont montré qu'environ 1% de la dose appliquée par voie cutanée est retrouvée dans les urines.

Indications/Possibilités d'emploi

Phlébites superficielles.

Inflammations de varices.

Stases veineuses.

Traitement consécutif à l'oblitération ou l'opération de varices.

Traitement prophylactique des affections veineuses.

Hématomes.

Tuméfactions.

Posologie/Mode d'emploi

Appliquer plusieurs fois par jour un segment de pommade ou de gel d'une longueur de 3 à 5 cm (et plus au début du traitement et en cas de besoin) sur les zones atteintes et sur la région environnante. Étendre le gel et appliquer la pommade en massant doucement et sans presser jusqu'à la pénétration complète.

Lors d'inflammations particulièrement douloureuses, étendre la pommade Hirudoid forte soigneusement sur la zone atteinte et la région environnante et recouvrir de gaze. En raison de sa teneur en alcool, le gel ne doit pas être recouvert d'un pansement.

En utilisant les tubes de 100 g, un tiers de la longueur du segment de pommade ou de gel est suffisant (le diamètre d'ouverture de ce tube est plus grand).

Durée du traitement

La durée de l'application n'est pas limitée; si les douleurs persistent, il convient toutefois de consulter le médecin.

Limitations d'emploi

Contre-indications

La pommade et le gel Hirudoid forte sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'héparine, lors d'une tendance hémophile et de thrombocytopenie.

Précautions

La pommade et le gel Hirudoid forte ne doivent être appliqués que sur la peau non lésée (en particulier, il faut éviter tout contact avec les plaies ouvertes, les muqueuses, les yeux et/ou avec la zone infectée en cas de processus purulents).

En cas de processus thrombotiques et thromboemboliques, il ne faut pas masser.

Grossesse, allaitement

Grossesse, catégorie B.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal, mais on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte.

L'application pendant des dizaines d'années n'a pas révélé d'évidences suggérant un effet tératogène ou mutagène de la faible quantité de principe actif disponible dans l'organisme après application topique. L'application d'Hirudoid forte pendant la période d'allaitement ne constitue aucun risque. La sécrétion d'une quantité de principe actif d'importance pharmacologique dans le lait maternel est pratiquement exclue. En plus, le chondroïtine polysulfurique absorbé est digéré.

Effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité cutanée ne se produisent que rarement et disparaissent généralement dès l'interruption du traitement. Si cela n'est pas le cas, il est nécessaire d'instaurer une thérapie appropriée.

Interactions

En respectant les conseils d'application, des interactions dues à l'application de médicaments administrés par voie systémique sont peu probables, mais n'ont toutefois pas fait l'objet de contrôles systématiques.

Surdosage

En respectant les conseils d'application, un surdosage aigu ou chronique est peu probable.

Remarques particulières

La pommade et le gel Hirudoid forte ne peuvent être utilisés au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage avec la mention «verwendbar bis».

Numéros OICM

39324, 40550.

Mise à jour de l'information

Mai 1995.

RL88

Inflamac® 75 SR

Spirig Pharma AG

Antirhumatismal/Antiphlogistique/Analgésique

Composition

Principe actif: diclofénac de sodium 75 mg par caps.

Propriétés/Effets

Inflamac 75 SR (slow release) contient du diclofénac, analgésique et antirhumatismal non stéroïdien, sous forme de son sel de sodium. Le diclofénac est un dérivé de l'acide phénylacétique et a des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Il inhibe la synthèse des prostaglandines et, à fortes doses, l'agrégation plaquettaire déclenchée expérimentalement.

Inflamac 75 SR est indiqué pour le traitement des douleurs rhumatismales d'intensité moyenne. Les capsules contiennent des microsphères, résistant au suc gastrique, qui libèrent la substance active à retardement.

Pharmacocinétique

Absorption

Le diclofénac contenu dans Inflamac 75 SR est pratiquement entièrement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales (C max) sont de l'ordre de 400 ng/ml; comme la substance active se libère à retardement, celles-ci se maintiennent à un niveau élevé pendant plusieurs heures. Même après des prises répétées - toutes les 12 heures - il n'y a pas lieu de craindre un effet cumulatif.

Distribution

Le volume de distribution du diclofénac est de 0,12 à 0,17 l/kg; le diclofénac est lié à raison de plus de 99% aux protéines sériques, principalement à l'albumine. Il pénètre dans le liquide synovial où il atteint des concentrations du même ordre que les concentrations plasmatiques. Il traverse le placenta mais ne passe pas dans le lait maternel.

Métabolisme

Le diclofénac est rapidement métabolisé par hydroxylations et conjugaisons avec l'acide glucuronique, l'amide taurinique et d'autres composés.

Élimination

Ayant une demi-vie de 1,5 à 2 heures le diclofénac est éliminé principalement sous forme de métabolites par les reins et, dans une moindre proportion, par la bile et les selles. La proportion éliminée par la voie extrarénale (valeur Q_o) est de 100%

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, on n'observe pas d'augmentation des concentrations plasmatiques. Chez les patients âgés, on ne constate pas de modifications cliniquement significatives de l'élimination.

Indications/Possibilités d'emploi

Formes inflammatoires et dégénératives des affections rhumatismales:

polyarthrite chronique, spondylite ankylosante;

arthrose, gonarthrose, spondylose;

rhumatisme extra-articulaire, tendinite, bursite;

inflammations et oedèmes posttraumatiques;

états inflammatoires douloureux relevant de la gynécologie (dysménorrhée, annexe) ou de la sphère ORL.

Posologie/Mode d'emploi

1 capsule d'Inflamac 75 SR matin et soir. Pour les cas moins sévères, ne nécessitant pas une dose quotidienne aussi élevée, Inflamac existe aussi sous d'autres présentations. En cas de douleurs nocturnes ou de raideur matinale, une capsule le soir est souvent suffisante. Inflamac 75 SR se prend de préférence pendant un repas avec beaucoup de liquide. Les patients souffrant de troubles de la déglutition peuvent ouvrir la capsule et prendre les microsphères qu'elle contient dans du yaourt par exemple.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Troubles inexplicables de la formule sanguine, porphyries;

ulcérations peptiques aiguës de l'appareil gastro-intestinal ou hypersensibilité spécifique au diclofénac;

asthmatiques chez lesquels les inhibiteurs des prostaglandines ont déclenché une réaction.

Précautions

Une indication impérieuse et une surveillance médicale minutieuse sont indispensables chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux, des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, une colite ulcéreuse ou une maladie de Crohn, ou encore une atteinte de la fonction hépatique.

Comme avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, il arrive que les valeurs d'une ou plusieurs enzymes hépatiques augmentent durant le traitement par Inflamac 75 SR. Cette situation a été observée avec le diclofénac dans des études cliniques où elle survient chez 15% environ des patients. Elle est toutefois rarement accompagnée de symptômes cliniques. La signification clinique de ce phénomène n'est pas connue. Il s'agit, dans la majorité des cas, d'augmentations qui restent dans les limites considérées comme normales. Occasionnellement (soit pour 2,5% des cas), des augmentations modérées ont été observées (≥ 3 - < 8 x la limite normale supérieure), alors que l'incidence d'augmentations évidentes (≥ 8 x la limite supérieure) s'élevait à environ 1%. Dans les études cliniques susmentionnées, les augmentations d'enzymes hépatiques entraînent, dans 0,5% des cas, des lésions hépatiques manifestes. Après arrêt de la préparation, cette augmentation est en général réversible. Comme pour d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, il est indiqué de contrôler régulièrement la fonction hépatique en cas de médication prolongée avec Inflamac 75 SR.

Il convient d'arrêter l'administration de Inflamac 75 SR lorsque des paramètres suggérant des anomalies de la fonction hépatique persistent, voire s'aggravent après un certain temps, lorsqu'il se développe des signes ou des symptômes cliniques d'affection hépatique (p.ex. hépatite), ou encore d'autres manifestations (p.ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.). En plus des augmentations d'enzymes hépatiques, de rares cas de réactions hépatiques graves, y compris des ictères et dans des cas isolés des hépatites fulminantes avec issue fatale, ont été rapportés. Une hépatite peut se produire sans symptômes avant-coureurs. La prudence s'impose chez les patients atteints de porphyrie hépatique, car le médicament pourrait déclencher une crise.

En cas de traitement prolongé par Inflamac 75 SR, comme avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, il est recommandé de contrôler la formule sanguine. Les patients ressentant des vertiges ou d'autres troubles nerveux centraux devraient s'abstenir de conduire un véhicule ou de manipuler des engins.

Grossesse/allaitement

1^{er} et 2^e trimestre: catégorie de grossesse B. Les essais sur l'animal n'ont révélé aucun risque pour le foetus mais on ne dispose d'aucune étude contrôlée chez la femme enceinte.

3^e trimestre: catégorie de grossesse D. En raison d'un risque éventuel de fermeture prématurée du Ductus arteriosus Botallii et d'inertie utérine, il convient de ne pas prescrire Inflamac 75 SR.

La substance active passe en si faible quantité dans le lait maternel qu'il n'y a pas lieu de craindre l'apparition d'effets indésirables chez le nourrisson.

Effets indésirables

Tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines ont des effets secondaires sur l'appareil gastro-intestinal, le système nerveux central et l'hématopoïèse. Avec le diclofénac, ils se manifestent surtout par une indisposition, occasionnellement par des nausées, des vomissements, une anorexie et des vertiges, rarement par des ulcères et des céphalées; ces troubles régressent normalement au cours du traitement. Les réactions d'hypersensibilité telles que les bronchospasmes, les réactions cutanées (notamment photosensibilisation, érythème polymorphe,

syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) et les troubles de la formule sanguine (thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique, anémie aplastique) sont rares. On observe occasionnellement une détérioration de la fonction rénale et une rétention d'eau.

Foie

Fréquents: augmentation des transaminases sériques (SGOT, SGPT), occasionnellement sous une forme modérée ($\approx 3 \times$ la limite normale supérieure) ou nette ($\approx 8 \times$ la limite normale supérieure).

Rarement: hépatite accompagnée ou non d'ictère, fulminante dans des cas isolés.

Interactions

La prise concomitante de diclofénac retarde l'élimination rénale du lithium. L'acide acétylsalicylique, employé en même temps que le diclofénac, réduit l'absorption de ce dernier. Le diclofénac ne modifie pas l'effet clinique des anticoagulants et des anti-diabétiques oraux; cependant, il est recommandé de procéder à des contrôles réguliers en début de traitement.

Le diclofénac peut déplacer le méthotrexate de sa liaison à l'albumine sérique et élever ainsi indirectement l'efficacité et la toxicité de ce dernier. La digoxine atteint des concentrations plasmatiques plus élevées.

La néphrotoxicité de la ciclosporine peut être accrue du fait de l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur les prostaglandines rénales.

Surdosage

Les intoxications aiguës requièrent nursing et traitement symptomatique: les mesures thérapeutiques consistent à empêcher l'absorption en induisant des vomissements, en procédant à un lavage d'estomac et en administration du charbon actif. Le traitement des effets toxiques, tels qu'hypotension, insuffisance rénale, convulsions, irritation gastro-intestinale ou dépression respiratoire, est symptomatique.

Une diurèse forcée, une dialyse ou une hémoperfusion ne sont guère utiles étant donné le degré élevé de liaison protéique du diclofénac.

Remarques particulières

Conservation

Inflamac 75 SR ne doit être pas utilisé au-delà de la date imprimée sur la boîte avec la mention «EXP.».

Numéros OICM

49747.

Mise à jour de l'information

Janvier 1992.

RL88

Isohes® (HES 200/0,5) 6%

Fresenius Kabi (Schweiz) AG

Solution de perfusion pour la substitution volémique

Composition

500 ml d'Isohes (HES 200/0,5) 6% - poche pour perfusion - contiennent:

Principe actif: 0-(Hydroxyethyl)-amylopectine hydrolysate (HES 200/0,5) 30,0 g (agent massique de masse molaire MW = 200 000, substitution molaire MS = 0,5).

Adjuvants: Natrii chloridum 4,5 g, Aqua q.s. ad solutionem 500 ml.

Osmolarité: env. 300 mOsm/l.

Pression colloïdosmotique (PCO): env. 38 mbar = env. 28 mm Hg.

Valeur pH: 4,0-7,0.

Propriétés/Effets

Isohes (HES 200/0,5) 6% est un substitut du plasma sanguin contenant 6% d'amidon hydroxyéthyle en solution de chlorure de sodium hémotonique. L'amidon hydroxyéthyle est un colloïde synthétique exogène. Le polysaccharide semblable au glycogène est obtenu à partir d'amidon de maïs céroïde par hydrolyse partielle et hydroxyéthylation consécutive de l'amylopectine.

Isohes (HES 200/0,5) 6% est une solution quasi isooncotique à légèrement hyperoncotique qui induit initialement un effet volémique correspondant en moyenne à 100% ou légèrement plus de 100% du volume perfusé. Des écarts volémiques importants ne sont pas occasionnés, de sorte qu'Isohes (HES 200/0,5) 6% peut être utilisé dans la pratique clinique en qualité de solution de perfusion isovolémique.

La pression colloïdosmotique (PCO) et la pression veineuse centrale (PVC) augmentent considérablement en fonction du volume apporté; en cas de valeurs inférieures, on observe une augmentation dans les plages standards.

Grâce à l'effet volémique à court terme bien contrôlable (effet volémique suffisant et/ou stabilisation hémodynamique pendant 3 heures env.) ainsi qu'à des propriétés rhéologiques favorables (abaissement de la viscosité sanguine et de l'hématocrite, normalisation de l'hyperagréabilité plaquettaire), Isohes (HES 200/0,5) 6% convient tant au rétablissement du volume sanguin à court et moyen terme qu'à l'hémodilution.

Isohes (HES 200/0,5) 6% n'a aucune influence sur la détermination du groupe sanguin.

Pharmacocinétique

Absorption

Absence d'indications en raison d'une administration exclusivement intraveineuse.

Distribution

Le volume de distribution V D (Area) s'élève à 28,36 l pour Isohes (HES 200/0,5) 6%.

Élimination

L'élimination d'Isohes (HES 200/0,5) 6% se fait par catabolisation et élimination par le rein. La période de demi-valeur d'élimination s'élève, pour Isohes (HES 200/0,5) 6%, dans un modèle à 2 compartiments, à 6,4 heures pour la phase α et à 65,1 heures pour la phase β .

L'amidon hydroxyéthyle est (de manière comparable à d'autres succédanés du plasma) stocké à court terme dans les tissus (essentiellement dans le système réticulo-histiocytaire). Bien que des vacuoles réticulo-endothéliales aient été constatées plusieurs mois après la perfusion d'amidon hydroxyéthyle dans les cellules du système réticulo-histiocytaire, il n'existe pas de preuves d'une atteinte à la fonction de ce dernier. L'administration d'Isohes (HES 200/0,5) 6% ne porte pas préjudice à la fonction rénale.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Insuffisance rénale: Comme Isohes (HES 200/0,5) 6% est presque exclusivement excrété par voie rénale, il existe, en cas d'administration répétée, le danger d'une accumulation selon le degré de diminution du taux de filtration glomérulaire (TFG). L'administration d'Isohes (HES 200/0,5) 6% n'est pas indiquée en cas de néphroparalysie associée d'oligurie ou d'anurie. (Voir au point «Limitations d'emploi».)

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Remplissage vasculaire en cas d'états carenciels du volume plasmatique: prophylaxie et thérapie du choc hypovolémique lié à des brûlures, chocs traumatiques, opératoires; hémodilution (p.ex. hémodilution isovolémique).

Posologie/Mode d'emploi

La posologie quotidienne et la vitesse de perfusion doivent être adaptées à la quantité de sang perdu et/ou à la valeur de l'hématocrite. La durée et l'étendue du traitement devront être déterminées par la durée et l'étendue de l'hypovolémie. Des schémas thérapeutiques de plusieurs jours sont habituels en cas d'utilisation pour une hémodilution.

Dose quotidienne: en cas de rétablissement du volume plasmatique, la dose quotidienne moyenne est en règle générale de 250-1000 ml. Il ne faudra dépasser 20 ml/kg de poids corporel/jour que dans des cas exceptionnels.

En cas d'utilisation en vue d'une hémodilution pendant plusieurs jours consécutifs, une dose quotidienne de 500 ml est usuelle. Une posologie totale de 5 litres ne devra être dépassée que dans des cas d'exception, la dose pouvant être répartie sur une durée de traitement allant jusqu'à 4 semaines.

Vitesse de perfusion: Si l'on ne se trouve pas en présence d'une situation d'urgence aiguë, la durée de perfusion ne devra pas être inférieure à 30 minutes pour 500 ml d'ISOHES (HES 200/0,5) 6%.

Mode d'administration: l'administration se fait exclusivement sous forme de perfusion intraveineuse continue goutte à goutte. Les premiers 10-20 ml doivent être administrés lentement et sous surveillance attentive du patient, des réactions anaphylactoïdes ne pouvant être entièrement exclues.

Les poches pour perfusion sont destinées à un usage unique.

Remarques particulières de dosage: en cas d'états de choc principalement dus aux pertes d'eau et d'électrolytes (importants vomissements, diarrhée, brûlures), il convient d'administrer une solution équilibrée d'électrolytes après le traitement initial avec Isohes (HES 200/0,5) 6%.

Limitations d'emploi

Contre-Indications

Isohes (HES 200/0,5) 6% ne peut en aucun cas être employé en cas d'hypervolémie, d'états d'hyperhydratation, d'insuffisance cardiaque sévère due à des stases, de néphroparalysie accompagnée d'oli-

gurie ou d'anurie, resp. créatinine sérique > 2,0 mg/dl, de diathèses hémorragiques sérieuses, d'hypersensibilité connue à l'amidon hydroxyéthyle.

Précautions

Une prudence particulière s'impose chez les patients souffrant d'œdèmes pulmonaires, d'insuffisance cardiaque décompensée, d'élimination rénale amoindrie, de maladies hépatiques chroniques, de diathèses hémorragiques ou de déshydratation avec rétrécissement du secteur extracellulaire; dans ce cas, il conviendra de procéder d'abord à un remplacement liquidien (au moyen de solutions cristalloïdes). En cas de carence en fibrinogène existante, il apparaît, d'après les examens menés jusqu'à ce jour, qu'une grande prudence s'impose. On ne dispose pas d'expériences concernant l'utilisation chez des enfants âgés de moins de 10 ans.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C. On n'a pas constaté jusqu'à présent d'effets embryotoxiques. Il n'existe pas non plus d'expériences en ce qui concerne l'utilisation pendant la grossesse et pendant l'allaitement, il conviendra donc d'évaluer les bénéfices ou risques en cas d'utilisation d'Isohes (HES 200/0,5) 6%.

Effets indésirables

Des réactions anaphylactoïdes à l'amidon hydroxyéthyle ont rarement été rapportées (incidence - se référant aux unités de perfusion administrées - quelque 0,085%). Ces réactions se traduisent la plupart du temps par des vomissements, une légère montée de la température, une sensation de froid, des démangeaisons et de l'urticaire. On a observé une tuméfaction du sous-maxillaire et des glandes parotides, de légers symptômes similaires à la grippe tels que céphalées, maux musculaires et œdèmes périphériques des extrémités inférieures. Les réactions sérieuses d'intolérance accompagnées de choc et de symptômes létaux (le cas échéant jusqu'à l'arrêt de la circulation cardiaque et arrêt respiratoire) sont extrêmement rares (incidence - se référant aux unités de perfusion administrées - quelque 0,006%). Il conviendra d'arrêter immédiatement la perfusion et d'appliquer simultanément les mesures immédiates usuelles si une réaction d'intolérance venait à apparaître.

Arrêt de la perfusion.

Réactions cutanées: antihistaminiques.

Tachycardie, chute de la pression sanguine, nausée, vomissements: antihistaminiques et corticostéroïdes, p.ex. 100 mg de Prednisolone par voie i.v.

Choc, bronchospasme, arrêt cardiaque et/ou respiratoire: adrénaline 0,05-0,1 mg lentement par voie i.v.; corticostéroïde (p.ex. 1000 mg de Prednisolone par voie i.v.); substitution volémique (p.ex. 5% d'albumine humaine); application d'oxygène et exécution des mesures de réanimation habituelles.

On a observé, tant au cours qu'à la fin d'une thérapie d'hémodilution de longue durée à dosage élevé avec des solutions de perfusion d'amidon hydroxyéthyle, l'apparition de démangeaisons passagères. Dans certains cas rares, il peut se produire des démangeaisons qui se poursuivent pendant des mois mais sont réversibles. On ne peut pour le moment les traiter que de manière symptomatique.

Le niveau de la sérum-amylose augmente sensiblement après la perfusion d'Isohes (HES 200/0,5) 6%, mais se normalise après env. 3-5 jours. Des mesures diagnostiques ou thérapeutiques ne sont pas nécessaires.

En cas d'administration de fortes doses d'Isohes (HES 200/0,5) 6%, on ne peut exclure une tendance hémophile accrue (effet de dilution, le cas échéant effet spécifique de la substance) (le dosage maximum recommandé ne pourra donc être dépassé que dans les cas d'exception).

Des doses élevées d'Isohes (HES 200/0,5) 6% provoquent, par un effet de dilution, l'abaissement de l'hématocrite et de la concentration en hémoglobine et en protéines plasmatiques.

Des valeurs d'hémoglobine situées en-dessous de 10 g% ou un hématocrite inférieur à 27 sont réputées critiques. A partir d'un total protéinique de <5,0 g%, l'apport d'albumine est indiqué. En cas de pertes de sang de plus de 20-25% du volume sanguin en circulation, un apport d'érythrocytes est impérativement indiqué.

On recommande un contrôle des électrolytes du sérum (en particulier sodium, potassium et chlorure).

Il faudra veiller, dans le cadre de la thérapie avec Isohes (HES 200/0,5) 6%, à un apport liquidien suffisant.

L'amidon hydroxyéthyle peut multiplier la néphrotoxicité d'antibiotiques aminoglycosides en cas d'administration consécutive de ces derniers.

Isotrétinoïne-Mepha® 10/20/40

Interactions

En cas de mélange de solutions de perfusion, de concentrés pour la préparation de la perfusion, de solutions injectables et de poudres à des fins d'injection ou de substances sèches pour la préparation d'injections, la compatibilité (miscibilité) doit être respectivement vérifiée avec le plus grand soin, du moins visuellement (des incompatibilités chimiques ou thérapeutiques non visibles sont toutefois possibles).

Surdosage

Il faudra tenir compte du risque d'une surcharge circulatoire en cas de dosage trop élevé et d'apport trop rapide.

Remarques particulières

Incompatibilités

Voir «Interactions».

Influence sur les méthodes de diagnostic

Il est possible d'influencer des paramètres clinico-chimiques (glucose, protéines, vitesse de sédimentation des hématies, allophanamide, acides gras, cholestérol, sorbitol-déhydrogénase, poids spécifique de l'urine).

Conservation

Isohes (HES 200/0,5) 6% ne peut en aucun cas être utilisé après expiration de la date imprimée sur la poche pour perfusion. Le stockage ne doit pas se faire au-dessus de 25 °C.

Seules peuvent être employées les solutions de claires à faiblement opaques et d'incolores à faiblement jaunâtres au maximum.

Numéros OICM

50403.

Mise à jour de l'information

Mars 1996.

RL88

Isotrétinoïne-Mepha® 10/20/40

Mepha Pharma AG

Composition

Principe actif: Isotretinoinum (acide 13-cis rétinolique).

Excipients

Isotrétinoïne-Mepha 10: l'huile de soja (partiellement hydrogénée), Antiox.: E 307, E 320; colorants E 124, Excipients pro capsula.

Isotrétinoïne-Mepha 20: l'huile de soja (partiellement hydrogénée), Antiox.: E 307, E 320; colorants E 124, E 132, Excipients pro capsula.

Isotrétinoïne-Mepha 40: l'huile de soja (partiellement hydrogénée), Antiox.: E 307, E 320; colorants E 110, Excipients pro capsula.

Propriétés/Effets

Code ATC: D10BA01

Mécanisme d'action

L'isotrétinoïne, principe actif d'Isotrétinoïne-Mepha, est un stéroïde synthétique de l'acide tout-trans rétinolique (trétinoïne).

Le mécanisme d'action d'isotrétinoïne n'est pas encore précisé dans tous ses détails, mais il est certain que l'amélioration du tableau clinique de l'acné grave est parallèle à une diminution dose-dépendante de l'activité des glandes sébacées, avec diminution histologiquement prouvée du volume de ces glandes. Un effet anti-inflammatoire a en outre été démontré pour l'isotrétinoïne au niveau de la peau.

Dans l'acné, une kératinisation excessive de l'épithélium des follicules sébacés provoque une exfoliation des cornéocytes dans le canal excréteur et du même fait un obstacle à l'écoulement sous l'effet de la kératine et de l'accumulation de sébum. Il se forme un comédon et finalement des lésions inflammatoires. Isotrétinoïne inhibe la prolifération des cellules des glandes sébacées et semble déployer son effet par inhibition de la différenciation physiologique. Le sébum est un substrat important pour la multiplication de *Propionibacterium acnes*, ce qui fait qu'une diminution de la production de sébum empêche la colonisation bactérienne de l'orifice excréteur.

Pharmacocinétique

Du fait que la cinétique de l'isotrétinoïne et de ses métabolites est linéaire, les concentrations plasmatiques pendant le traitement peuvent être déduites de celles mesurées après une prise unique. Cette caractéristique reflète également le fait que les enzymes métabolisant les médicaments dans le foie ne sont pas induits par l'isotrétinoïne.

Résorption

La résorption de l'isotrétinoïne à partir du tractus gastro-intestinal est variable. La biodisponibilité absolue de l'isotrétinoïne n'a pas été mesurée, car cette substance n'existe pas sous forme intraveineuse pour

le traitement des humains. L'extrapolation des résultats chez le chien permet cependant de conclure que la biodisponibilité systémique est assez faible et variable. Chez les patients acnéiques, les pics de concentration sanguine (C_{max}), de 310 ng/ml en moyenne (extrêmes: 188-473 ng/ml), sont atteints 2 à 4 heures après administration de 80 mg d'isotrétinoïne par jour à jeun et à l'état d'équilibre.

Si isotrétinoïne se prend avec de la nourriture, la biodisponibilité est deux fois plus élevée que si elle est prise à jeun.

Distribution

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines; elle est liée à l'albumine surtout (>=99,9%). Donc la fraction non liée d'isotrétinoïne (= pharmacologiquement active) est inférieure à 0,1% entre de larges marges de concentrations thérapeutiques.

Les concentrations plasmatiques d'isotrétinoïne sont environ 1,7 fois la concentration sanguine en raison de la faible diffusion de l'isotrétinoïne dans les érythrocytes.

Le volume de distribution de l'isotrétinoïne n'a pas été mesuré chez l'être humain, car l'isotrétinoïne n'existe pas sous forme intraveineuse pour le traitement des humains.

A l'état d'équilibre, les concentrations sanguines d'isotrétinoïne (C_{min,ss}) chez des patients souffrant d'acné grave et traités par 40 mg deux fois par jour ont été comprises entre 120 et 200 ng/ml.

Chez les mêmes patients, la concentration de 4-oxo-isotrétinoïne, un métabolite très important, a été deux fois plus élevée que la concentration d'isotrétinoïne.

La distribution de l'isotrétinoïne dans le tissu humain est peu connue. Dans l'épiderme, la concentration d'isotrétinoïne est inférieure de moitié à la concentration sérique.

Métabolisme

Après administration orale d'isotrétinoïne, cinq métabolites importants ont été mis en évidence dans le plasma: 4-oxo-isotrétinoïne, trétinoïne (acide tout-trans rétinolique), acide 9-cis rétinolique, 4-oxo-trétinoïne et acide 4-oxo-9-cis rétinolique.

A l'état d'équilibre, c'est la 4-oxo-isotrétinoïne qui a la concentration plasmatique la plus élevée, supérieure à la concentration plasmatique de la substance mère. D'autres métabolites - dont des glucuroconjugués - ont été découverts qui ne sont pas tous entièrement identifiés.

Les métabolites de l'isotrétinoïne ont fait preuve d'une activité biologique dans plusieurs tests in vitro. Donc le profil clinique observé chez les patients pourrait résulter aussi bien de l'effet pharmacologique de l'isotrétinoïne que de celui de ses métabolites.

Une étude clinique menée chez 74 patients a montré que l'administration orale de 4-oxo-isotrétinoïne entraîne une baisse significative des valeurs initiales de la sécrétion de sébum et a ainsi confirmé que la 4-oxo-isotrétinoïne contribue notablement à l'action d'isotrétinoïne. L'administration orale de 4-oxo-isotrétinoïne dans cette étude n'a pas eu d'effet sur la concentration endogène d'isotrétinoïne et de trétinoïne, ce qui indique que l'action de la 4-oxo-isotrétinoïne est médiée par la 4-oxo-trétinoïne.

Comme l'isotrétinoïne et la trétinoïne (acide tout-trans rétinolique) sont transformées l'une en l'autre de manière réversible, le métabolisme de la trétinoïne est étroitement lié à celui de l'isotrétinoïne. Des indices d'un métabolisme présystémique de l'isotrétinoïne ont été découverts dans une étude clinique chez 10 volontaires. Il a été estimé que 20-30% d'une dose d'isotrétinoïne sont métabolisés par isomérisation. Sur la base des études chez le chien, il faut admettre que le métabolisme présystémique joue un rôle important chez l'être humain également.

Des études du métabolisme in vitro ont montré que plusieurs enzymes du cytochrome P450 sont impliqués dans la transformation de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et de la trétinoïne en 4-oxo-trétinoïne. Aucune des isoformes en particulier ne semble jouer un rôle prépondérant. En raison des implications multiples de ces enzymes du cytochrome P450, aucune interaction avec l'isotrétinoïne et ses métabolites n'est à prévoir.

Élimination

Après administration orale d'isotrétinoïne radiomarkée, les proportions retrouvées dans les urines et les selles ont été à peu près identiques. Après administration orale d'isotrétinoïne, la demi-vie d'élimination terminale du médicament non métabolisé est en moyenne de 19 heures chez les patients acnéiques.

La demi-vie d'élimination terminale de la 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue, elle se situe en moyenne autour de 29 heures.

L'isotrétinoïne est un rétinolide naturel; les concentrations endogènes de rétinolides sont atteintes deux

semaines environ après la fin du traitement d'Isotrétinoïne-Mepha.

Cinétique pour certains groupes de patients

Étant donné que l'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, les données relatives à la cinétique de l'isotrétinoïne chez de tels patients sont peu nombreuses. Une insuffisance rénale n'entraîne pas de réduction notable de la clairance plasmatique de l'isotrétinoïne ou de la 4-oxo-isotrétinoïne.

Indications/Possibilités d'emploi

Formes graves d'acné (telles qu'acné nodulaire; acné conglobata ou acné risquant de laisser des cicatrices définitives) s'étant révélées résistantes aux cycles de traitement standard et adéquats par antibiotiques systémiques et traitement topique.

Posologie/Mode d'emploi

Isotrétinoïne-Mepha ne doit être prescrit que par des médecins ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'administration de rétinolides systémiques dans le traitement de l'acné sévère et possédant des connaissances approfondies des risques liés au traitement par l'isotrétinoïne et des contrôles qui s'imposent.

Posologie usuelle

La réponse thérapeutique à Isotrétinoïne-Mepha et quelques-uns de ses effets indésirables sont dose-dépendants et pas les mêmes chez tous les patients. Il est donc indispensable de procéder à des adaptations individuelles de la dose pendant ce traitement. Le traitement par Isotrétinoïne-Mepha doit débuter par une dose de 0,5 mg/kg de poids corporel et par jour. La dose usuelle pour la plupart des patients se situe entre 0,5 et 1,0 mg/kg de poids corporel et par jour. Chez les patients souffrant d'acné très grave ou d'acné tronculaire, une dose journalière allant jusqu'à 2,0 mg/kg de poids corporel peut s'avérer indispensable.

Après une dose cumulée de 120 mg/kg de poids corporel par traitement, il a pu être démontré que les rémissions sont plus nombreuses et les récurrences prévenues. Aucun bénéfice supplémentaire substantiel n'est à prévoir d'une dose supérieure (120-150 mg/kg PC). La durée du traitement d'un patient varie donc en fonction de la dose journalière administrée. Une rémission complète de l'acné est normalement atteinte après une durée de traitement de 16-24 semaines.

Instructions spéciales pour le dosage

Patients en insuffisance rénale

L'expérience n'est que très limitée chez les patients en insuffisance rénale grave (voir «Mises en garde et précautions»). Si un traitement doit malgré cela être administré, commencer par une dose de 10 mg/jour et l'adapter individuellement en fonction de la tolérance.

Patients présentant une intolérance

Les patients qui présentent une grave intolérance à la dose recommandée peuvent poursuivre leur traitement à dose plus faible. Les conséquences sont une durée de traitement plus longue et un risque de récurrence plus élevé. Pour atteindre l'effet le meilleur possible chez de tels patients, poursuivre le traitement par la dose la plus forte encore tolérée.

Traitement local simultané

L'administration simultanée d'autres médicaments antiacnéiques kératolytiques ou exfoliatifs n'est pas indiquée. Une photothérapie (rayons UV) simultanée n'est de même pas indiquée.

Enfants

Isotrétinoïne-Mepha ne doit pas s'utiliser pour le traitement de l'acné prépubertaire. Son administration n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Nature et durée du traitement (mode d'administration)

Les Solucaps doivent se prendre une ou deux fois par jour avec un repas.

Chez la plupart des patients, un seul cycle de traitement a permis d'obtenir une disparition totale de l'acné. En cas de récurrence nette, il est possible de recommencer un traitement par Isotrétinoïne-Mepha à la même dose journalière et cumulée que précédemment. Comme une amélioration de l'acné peut encore s'observer jusqu'à huit semaines après la fin de ce traitement, il ne faut pas commencer un nouveau traitement avant qu'un tel délai soit écoulé.

Contre-indications

Isotrétinoïne-Mepha est contre-indiqué chez la femme enceinte et la mère nourricière (voir «Grossesse/Allaitement»).

Isotrétinoïne-Mepha est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer, sauf si elle respecte toutes les conditions du programme de contraception (voir «Grossesse/Allaitement»).

Isotrétinoïne-Mepha est également contre-indiqué chez les patients allergiques à l'isotrétinoïne, son principe actif, ou à l'un des excipients du produit. Isotrétinoïne-Mepha contient de l'huile de soja et de l'huile de soja partiellement hydrogénée. Aussi Isotrétinoïne-Mepha est-il contre-indiqué chez les patients allergiques au soja. Isotrétinoïne-Mepha est de plus contre-indiqué chez les patients

présentant une hypersensibilité à l'égard du principe actif ou de l'un des excipients, en insuffisance hépatique, présentant une hypervitaminose A préexistante, ayant des taux de lipides sanguins trop élevés, traités simultanément par tétracyclines.

Mises en garde et précautions

Programme de contraception

Ce médicament est TÉRATOGENÈ.

Isotrétinoïne-Mepha est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer, à moins que soient remplies toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse énumérées ci-après:

La patiente souffre d'une forme sévère d'acné (par exemple acné nodularis, acné conglobata ou acné risquant de laisser des cicatrices permanentes) s'étant révélée résistante à des cycles thérapeutiques standard adéquats avec des antibiotiques systémiques et des produits à usage local (voir sous «Indications/Possibilités d'emploi»).

La patiente comprend le risque de tératogénéité.

La patiente comprend la nécessité de se plier chaque mois à un contrôle strict.

La patiente comprend et accepte la nécessité de se plier à une contraception fiable sans interruption 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et 1 mois après l'arrêt de ce dernier. La patiente doit utiliser au moins une, mais de préférence deux méthodes contraceptives se complétant, dont une à effet barrière.

La patiente doit suivre toutes les instructions relatives à une contraception fiable, même en cas d'aménorrhée.

La patiente doit être en mesure d'appliquer de manière fiable toutes les mesures de contraception.

La patiente est informée et comprend les conséquences possibles d'une grossesse ainsi que la nécessité de se faire immédiatement examiner au cas où elle risquerait d'être enceinte.

La patiente comprend et accepte la nécessité d'effectuer des tests de grossesse avant, pendant ainsi que cinq semaines après la fin du traitement.

La patiente a confirmé qu'elle a compris les dangers et les mesures de précaution nécessaires liées à l'utilisation d'Isotrétinoïne-Mepha.

Ces conditions valent également pour les femmes inactives sur le plan sexuel, à moins le médecin traitant soit d'avis qu'il existe des raisons excluant de manière convaincante tout risque de grossesse.

Le médecin traitant doit s'assurer que:

la patiente satisfait aux conditions du programme de prévention de la grossesse énoncées ci-dessus et apporte la preuve qu'elle dispose d'un degré adéquat de compréhension;

la patiente confirme satisfaire aux conditions énoncées ci-dessus;

la patiente se soumet depuis au moins 1 mois avant le début du traitement à une ou, de préférence, deux méthodes de contraception efficaces, incluant une méthode à effet barrière, et poursuivra cette contraception fiable pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant 1 mois après son arrêt.

des tests de grossesse ayant donné un résultat négatif ont été effectués avant, pendant ainsi que cinq semaines après la fin du traitement; les données et les résultats des tests de grossesse sont documentés.

Contraception

Les patientes doivent recevoir une information détaillée en matière de prévention de la grossesse et être adressées à un conseiller/ une conseillère en contraception si elles n'appliquent encore aucune mesure contraceptive efficace.

L'application d'au moins une méthode efficace de contraception est une condition minimale chez les femmes à risque de grossesse. Il convient, de préférence, que les patientes combinent deux formes complémentaires de contraception, dont une à effet barrière. La contraception doit être poursuivie - même en cas d'aménorrhée - pendant

au moins 1 mois après la fin du traitement par Isotrétinoïne-Mepha.

Tests de grossesse

Il est conseillé de recourir, sous surveillance médicale, à des tests de grossesse d'une sensibilité minimale de 25 mUI/ml au cours des trois premiers jours

du cycle menstruel en procédant de la manière suivante:

Avant le début du traitement

Afin d'exclure la possibilité d'une grossesse avant le début de la contraception, il est recommandé de faire effectuer un premier test de grossesse sous surveillance médicale, puis de documenter la date et le résultat. Chez la patiente sans cycle régulier, le moment auquel effectuer ce test de grossesse doit être fonction de l'activité sexuelle de la patiente et avoir lieu environ 3 semaines après le dernier rapport non protégé. Le médecin traitant doit informer la patiente des mesures de contraception.

Un test de grossesse sous surveillance médicale doit également avoir lieu lors de la consultation au cours de laquelle le médicament est prescrit ou pendant les trois jours précédant la visite chez le médecin traitant et doit être différé aussi longtemps que la patiente n'a pas suivi pendant au moins 1 mois une contraception fiable. Ce test vise à établir que la patiente n'est pas enceinte lorsqu'elle commence le traitement par Isotrétinoïne-Mepha.

Examens de contrôle

Des examens de contrôle doivent avoir lieu à intervalle de 28 jours. En fonction de l'activité sexuelle de la patiente et des antécédents concernant les menstruations (menstruations anormales, règles manquantes, aménorrhée) dans un passé récent, il convient de déterminer si des tests de grossesse doivent être effectués chaque mois sous contrôle médical. Si cela s'avère

nécessaire, un test de grossesse doit avoir lieu lors de la visite de prescription chez le médecin traitant ou au cours des trois jours la précédant.

A la fin du traitement

Cinq semaines après la fin du traitement, un dernier test de grossesse doit être effectué chez la femme afin d'exclure qu'elle soit enceinte.

Limitations en matière de prescription et de délivrance du médicament

La prescription d'Isotrétinoïne-Mepha aux femmes en âge de procréer doit être limitée à

30 jours de traitement, la poursuite du traitement nécessitant une nouvelle ordonnance. Dans l'idéal, le test de grossesse, la remise de l'ordonnance et la délivrance d'Isotrétinoïne-Mepha devraient avoir lieu le même jour. La délivrance d'Isotrétinoïne-Mepha doit intervenir 7 jours au maximum après la remise de l'ordonnance.

Patients de sexe masculin

Les données disponibles permettent de conclure que le sperme de patients masculins recevant de l'isotrétinoïne entraîne chez la femme enceinte un niveau d'exposition qui n'est pas suffisant pour être associé à un effet tératogène de l'isotrétinoïne. Les patients de sexe masculin doivent avoir pour instruction de ne partager leur médicament avec aucune autre personne, en particulier de sexe féminin.

Précautions supplémentaires

Les patients doivent être invités à ne jamais remettre leur médicament à d'autres personnes et à restituer à leur pharmacien les capsules non utilisées à la fin du traitement.

Compte tenu du risque encouru par le fœtus d'une femme recevant une transfusion, les patientes ne doivent pas donner leur sang pendant le traitement par Isotrétinoïne-Mepha ainsi que pendant 1 mois après la fin de ce dernier.

Matériel d'information

Afin d'aider le médecin prescripteur, le pharmacien et les patients à prévenir une exposition du fœtus à l'isotrétinoïne, le titulaire de l'autorisation met à leur disposition du matériel d'information afin d'insister sur les avertissements concernant la tératogénéité de l'isotrétinoïne, de donner des conseils en matière de contraception avant le début du traitement et d'expliquer la nécessité d'effectuer des tests de grossesse: Conseils aux patientes et patients.

Recommandations d'utilisation et guide thérapeutique pour médecins.

Tous les patients, hommes et femmes, doivent être informés en détail du risque tératogène et des strictes mesures de contraception décrites dans le programme de prévention de la grossesse.

Troubles psychiatriques

Chez des patients traités par l'isotrétinoïne, il a été fait état de dépressions, d'une aggravation de dépressions existantes, d'anxiété, de tendance à l'agressivité, de variations de l'humeur, de syndromes psychotiques et, très rarement, de tentatives de suicides et de suicides (voir sous «Effets indésirables»). Une attention particulière doit être accordée aux patients avec antécédents de dépression; les signes d'une dépression doivent être recherchés chez tous les patients et un traitement approprié doit être ins-

tauré si nécessaire. Il se pourrait qu'un arrêt du traitement par Isotrétinoïne-Mepha ne suffise pas à atténuer les symptômes et que des mesures psychiatriques ou psychologiques doivent être mises en oeuvre.

Troubles fonctionnels de la peau et du tissu sous-cutané

Au début du traitement, une aggravation aiguë de l'acné est occasionnellement observée. Toutefois, celle-ci régresse généralement en l'espace de 7-10 jours et ne nécessite normalement pas d'adaptation de la posologie.

Éviter toute exposition intensive à la lumière solaire ou aux rayons UV. Si nécessaire, il faut utiliser un produit antisolaires à haut indice de protection (15 au minimum).

En raison du risque de formation de cicatrices hypertrophiques au niveau de localisations atypiques et, plus rarement, d'hypopigmentation ou d'hyperpigmentation postinflammatoire des zones traitées, éviter toute dermabrasion chimique agressive et tout traitement cutané au laser pendant le traitement par Isotrétinoïne-Mepha ainsi que pendant cinq à six mois au moins après la fin du traitement. En raison du risque de déchirure de l'épiderme, éviter toute épilation à la cire chez les patients traités par Isotrétinoïne-Mepha pendant au moins six mois après la fin du traitement.

L'utilisation simultanée d'Isotrétinoïne-Mepha et d'antiacnéiques locaux dotés de propriétés kératolytiques ou desquamantes doit être évitée en raison d'une possible majoration des irritations locales (voir sous «Interactions»).

Les patients doivent être invités à utiliser au début du traitement un onguent ou une crème hydratante pour la peau ainsi qu'un baume pour les lèvres, étant donné que l'isotrétinoïne entraîne une sécheresse cutanée et labiale.

Problèmes oculaires

Sécheresse oculaire, opacification de la cornée, diminution de la vision nocturne et kératite disparaissent généralement après la fin du traitement. L'application d'une pommade ophtalmique à effet hydratant ou un traitement lacrymal substitutif peuvent soulager en cas de sécheresse oculaire. Des manifestations d'intolérance peuvent contraindre les porteurs de lentilles de contact à mettre des lunettes pendant le traitement.

Une diminution de la vision nocturne, survenue brutalement chez certains patients, a également été signalée (voir sous «Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines»). Les patients présentant des problèmes oculaires doivent être adressés à un ophtalmologue. Un arrêt du traitement par Isotrétinoïne-Mepha peut être nécessaire.

Troubles de l'audition

Des troubles de l'audition ont été signalés chez des patients traités par Isotrétinoïne-Mepha. Dans quelques cas, ces troubles ne se sont pas avérés réversibles après l'arrêt du traitement. En cas de trouble de l'audition ou d'acouphène sous traitement par l'isotrétinoïne, le traitement par Isotrétinoïne-Mepha doit être immédiatement arrêté.

Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os

Myalgie, arthralgie et augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase ont été signalés chez des patients ayant reçu l'isotrétinoïne, en particulier chez ceux exerçant une activité physique fatigante (voir sous «Effets indésirables»).

Des altérations osseuses telles que soudure précoce des épiphyses, hyperostoses et calcifications tendineuses et ligamentaires sont survenues après plusieurs années d'utilisation à de très hautes doses lors du traitement de troubles de la kératinisation. Chez ces patients, la posologie, la durée du traitement et la dose totale cumulée étaient généralement largement supérieures à celles recommandées pour le traitement de l'acné.

Augmentation bénigne de la pression intracrânienne

Une augmentation bénigne de la pression intracrânienne a été rapportée dans quelques cas, parfois lors d'utilisation simultanée de tétracyclines (voir sous «Contre-indications» et «Interactions»). Les signes et symptômes d'une augmentation bénigne de la pression intracrânienne consistent entre autres en céphalées, nausées et vomissements, troubles de la vision et oedème papillaire. Les patients développant une augmentation bénigne de la pression intracrânienne doivent immédiatement arrêter le traitement par Isotrétinoïne-Mepha.

Troubles hépato-biliaires

Les taux d'enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant le traitement, 1 mois après le début du traitement, puis à intervalle de trois mois, à moins que des contrôles plus fréquents soient indiqués sur le plan clinique. Des élévations passagères et réver-

sibles des taux de transaminases hépatiques ont été signalées. Dans de nombreux cas, ces élévations n'ont pas excédé la limite supérieure de la normale et les taux ont retrouvé leur valeur initiale en cours de traitement. Toutefois, lorsqu'une augmentation cliniquement significative des taux de transaminases persiste, il convient d'envisager une réduction de la dose ou un arrêt du traitement.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale n'affecte pas la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. Aussi Isotrétinoïne-Mepha peut-il être administré aux insuffisants rénaux. Il est toutefois conseillé de commencer le traitement par une dose plus faible, puis de l'augmenter progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»).

Métabolisme lipidique

Les taux sériques de lipides (à jeun) doivent être contrôlés avant le traitement, 1 mois après le début du traitement, puis à intervalle de trois mois, à moins que des contrôles plus fréquents soient indiqués sur le plan clinique. Normalement, des taux de lipides trop élevés se normalisent après réduction de la dose ou arrêt du traitement, ou répondent à des mesures diététiques.

Une relation a été évoquée entre l'isotrétinoïne et une augmentation du taux plasmatique de triglycérides. Si une hypertriglycéridémie ne peut être ramenée à un niveau acceptable ou si des symptômes de pancréatite apparaissent (voir sous Effets indésirables), le traitement par Isotrétinoïne-Mepha doit être arrêté. Des valeurs supérieures à 800 mg/dl ou à 9 mmol/l sont parfois associées à une pancréatite aiguë, qui peut avoir une issue fatale.

Le rapport risque-bénéfice d'une thérapie par Isotrétinoïne-Mepha doit particulièrement être évalué chez des patients à risque. Ceci concerne les patients présentant un diabète, une surcharge pondérale, une consommation accrue d'alcool, un métabolisme lipidique altéré ou des troubles du métabolisme des lipides dans leur famille. Des contrôles plus fréquents des lipides sanguins et/ou de la glycémie sont recommandés chez ces patients. Les suites cardiovasculaires des hypertriglycéridémies dues au Isotrétinoïne-Mepha ne sont pas connues.

Symptômes gastro-intestinaux

Une relation a été évoquée entre l'isotrétinoïne et des affections inflammatoires de l'intestin (y compris une iléite régionale) chez des patients sans antécédents de problèmes intestinaux. En cas de diarrhée sévère (sanglante), les patients doivent immédiatement arrêter de prendre Isotrétinoïne-Mepha.

Réactions allergiques

Des réactions anaphylactiques ont été signalées dans de rares cas, notamment après exposition locale à des rétinoïdes. Les réactions cutanées allergiques ont été rares. Des cas sévères de vascularite allergique, souvent associée à un purpura (hématomes et taches rouges) au niveau des extrémités ainsi qu'à une atteinte extra-cutanée, ont également été signalés. De graves réactions allergiques imposent l'arrêt immédiat du traitement et la mise en place d'une étroite surveillance.

Le colorant azoïque E 124 qui contient Isotrétinoïne-Mepha peut déclencher des réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau et des organes de la respiration, surtout chez des patients souffrant d'asthme, d'urticaire chronique ou d'hypersensibilité à l'égard des antirhumatismaux non stéroïdiens. Raison pour laquelle Isotrétinoïne-Mepha ne doit pas être utilisé chez de tels patients.

Intolérance au fructose

Isotrétinoïne-Mepha contient du sorbitol. Aussi les patients présentant une intolérance au fructose (rare trouble héréditaire) ne doivent-ils pas prendre ce médicament.

Patients à haut risque

En cas de diabète, de surpoids, d'alcoolisme ou de trouble du métabolisme lipidique chez des patients sous traitement par Isotrétinoïne-Mepha, des contrôles plus fréquents des lipides sériques et/ou de la glycémie peuvent être nécessaires. Il a été fait état de valeurs accrues de la glycémie à jeun, et de nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués pendant un traitement par l'isotrétinoïne.

Interactions

Un traitement concomitant par Isotrétinoïne-Mepha et la vitamine A doit être évité, car les symptômes d'une hypervitaminose A pourraient s'en trouver renforcés.

Etant donné que les tétracyclines peuvent elles aussi induire une augmentation de la pression intracrânienne, leur association avec Isotrétinoïne-Mepha est contre-indiquée (voir sous «Contre-indications» et sous «Mises en garde et précautions»).

L'utilisation simultanée de Isotrétinoïne-Mepha et d'antiacétiques locaux dotés de propriétés kératolytiques ou desquamantes doit être évitée en raison d'une possible majoration des irritations locales (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Contraceptifs oraux: voir sous «Grossesse/Allaitement».

Surdosage

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. Bien que sa toxicité aiguë soit faible, des signes d'hypervitaminose A pourraient survenir en cas de surdosage accidentel.

Les symptômes d'un surdosage aigu de vitamine A consistent notamment en céphalées sévères, nausées ou vomissements, somnolence, irritabilité et prurit. Les signes et symptômes d'un surdosage accidentel ou délibéré d'isotrétinoïne seraient vraisemblablement identiques. Il faut s'attendre à ce que de tels symptômes soient réversibles et qu'ils régressent sans traitement.

Remarques particulières

Stabilité

Les Solucaps ne doivent être utilisés que jusqu'à la date indiquée par «EXP» sur le récipient.

Remarques concernant le stockage

Isotrétinoïne-Mepha doit être conservé dans son emballage original à température ambiante (15-25 °C) et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Médicament à maintenir hors de portée des enfants.

Mise à jour de l'information

Novembre 2007.

Kivexa®

GlaxoSmithKline AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principes actifs: abacavirum ut abacaviri sulfas, lamivudinum.

Excipients: color.: E 110; excip. pro compresso obducto.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés filmés à 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine.

Indications/Possibilités d'emploi

Kivexa est une association de deux analogues nucléosidiques (abacavir et lamivudine). Il est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. Les bénéfices thérapeutiques démontrés de l'association abacavir/lamivudine reposent essentiellement sur les résultats d'études réalisées chez des patients n'ayant jamais été traités par antirétroviraux (voir «Propriétés/Effets»).

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection à VIH.

Kivexa peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Posologie usuelle

Adultes et adolescents de plus de 12 ans

La dose recommandée est d'un comprimé de Kivexa une fois par jour.

Kivexa ne doit pas être administré aux adultes ou adolescents pesant moins de 40 kg, car Kivexa est une association fixe (comprimé combiné) ne permettant pas de réduction de la posologie. Lorsqu'un arrêt du traitement par Kivexa ou un ajustement de la dose est indiqué, il faut administrer les deux substances, l'abacavir (Ziagen®) ou la lamivudine (3TC®), séparément. Dans ces cas, le médecin traitant est tenu de procéder conformément à l'information professionnelle respective.

Instructions posologiques particulières

Enfants (de moins de 12 ans)

L'administration de Kivexa n'est pas recommandée pour le traitement des enfants de moins de 12 ans, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires. Le médecin traitant est tenu de procéder conformément à l'information professionnelle respective concernant Ziagen ou 3TC.

Patients âgés

Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans. Chez le sujet âgé, une attention particulière doit être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et

une altération des paramètres hématologiques.

Insuffisants rénaux

L'administration de Kivexa n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine <50 ml/min (voir «Pharmacocinétique»).

Insuffisants hépatiques

Aucune donnée n'est disponible sur l'emploi de Kivexa chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les données obtenues chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à sévère ont révélé que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par une altération de la fonction hépatique, un ajustement de la dose n'étant donc pas nécessaire. Les données obtenues pour l'abacavir à partir d'une étude de pharmacocinétique, réalisée chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère, ont révélé une grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir. Par conséquent, l'administration de Kivexa n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère, car elle risquerait d'imposer une réduction de la dose d'abacavir. Kivexa est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir «Pharmacocinétique»).

Contre-indications

Kivexa est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'abacavir, à la lamivudine ou à l'un de ses excipients. Voir aussi l'information sur les *réactions d'hypersensibilité* sous «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables».

Kivexa est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Mises en garde et précautions

Les mises en garde et précautions d'emploi particulières, liées à l'abacavir et à la lamivudine, sont décrites ci-dessous. Il n'y a pas de mise en garde ni de précaution supplémentaire spécifique à l'association Kivexa.

Réaction d'hypersensibilité (voir aussi «Effets indésirables»).

Dans les études cliniques, des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez environ 5% des patients traités par abacavir (en tant que composant de Ziagen et Trizivir). Dans des cas isolés, ces réactions d'hypersensibilité ont menacé le pronostic vital et ont parfois entraîné, malgré les précautions, une évolution fatale.

Description

Les réactions d'hypersensibilité sont caractérisées par la survenue de manifestations plurisymptomatiques évocatrices d'une affection systémique. La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité s'accompagne d'une fièvre et/ou d'une éruption cutanée.

D'autres signes et symptômes peuvent inclure des signes et manifestations respiratoires à type de dyspnée, maux de gorge, toux et observations d'anomalies sur la radiographie du thorax (principalement des infiltrats, qui peuvent être localisés), des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales. Ces symptômes peuvent conduire à une erreur entre un diagnostic d'hypersensibilité et d'affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou de gastro-entérite. Les autres signes ou symptômes de réaction d'hypersensibilité fréquemment observés peuvent inclure: léthargie ou sensation de malaise général, troubles musculaires et articulaires (myalgies, rarement myolyse, arthralgies).

Les symptômes liés à de telles réactions d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital. Ces symptômes disparaissent habituellement à l'arrêt du traitement par abacavir.

Prise en charge

Les symptômes d'hypersensibilité apparaissent habituellement au cours des six premières semaines de traitement par abacavir. Ces réactions *peuvent cependant survenir à tout moment au cours du traitement*. Les patients doivent être étroitement surveillés, une consultation médicale devant intervenir, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement par abacavir, au moins tous les 15 jours.

Les patients chez qui une réaction d'hypersensibilité est diagnostiquée au cours du traitement **DOIVENT immédiatement arrêter la prise de Kivexa**.

Kivexa ou tout autre médicament contenant de l'abacavir (Ziagen ou Trizivir), NE DOIT JAMAIS être réadministré aux patients ayant arrêté le traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité. La re-

prise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récurrence est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension mettant en jeu le pronostic vital, voire le décès. Afin d'éviter tout retard dans l'établissement du diagnostic et réduire au minimum le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital, le traitement par Kivexa

doit être arrêté définitivement chez les patients pour lesquels une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, même si d'autres diagnostics (p.ex. affections respiratoires, syndrome pseudo-grippal, gastro-entérite ou réactions liées à d'autres traitements) sont possibles.

Une attention particulière est de rigueur chez les patients débutant simultanément un traitement par Kivexa et par d'autres médicaments connus pour induire une toxicité cutanée (p.ex. les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse-INNTI). Il est en effet actuellement difficile de distinguer les éruptions cutanées induites par ces produits des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir.

Conduite à tenir après une interruption du traitement par Kivexa

Si le traitement par Kivexa a été interrompu pour quelque raison que ce soit et qu'une reprise du traitement est envisagée, le motif de l'arrêt doit être clairement établi afin d'identifier si le patient avait présenté l'un des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité.

Si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, il ne faut jamais reprendre Kivexa ni un autre médicament contenant de l'abacavir (Ziagen ou Trizivir).

Des réactions d'hypersensibilité d'apparition rapide - mettant parfois en jeu le pronostic vital - ont été rapportées chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée, fièvre, troubles gastro-intestinaux, respiratoires ou symptômes constitutionnels tels que léthargie et malaise) préalablement à l'arrêt du traitement par abacavir. Le symptôme isolé de réaction d'hypersensibilité le plus fréquemment rapporté était une éruption cutanée. De plus, une réaction d'hypersensibilité a été très rarement rapportée chez des patients pour lesquels un traitement a été réinitié alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité. Dans les deux cas, s'il est décidé de réadministrer l'abacavir, cette reprise doit être effectuée dans un établissement où une assistance médicale rapide est assurée.

Informations fondamentales destinées au patient

Le médecin prescripteur doit s'assurer que les patients ont pleine connaissance des informations suivantes concernant la réaction d'hypersensibilité:

Les patients doivent être informés du risque d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir pouvant entraîner une réaction susceptible de menacer le pronostic vital, voire d'entraîner un décès. - Les patients développant des signes ou symptômes pouvant être liés à une réaction d'hypersensibilité **DOIVENT IMMEDIATEMENT CONTACTER leur médecin.**

Il faut rappeler aux patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir qu'ils ne doivent jamais reprendre Kivexa ni un autre médicament contenant de l'abacavir (Ziagen ou Trizivir). - Afin d'éviter toute reprise du traitement par abacavir, il faut demander aux patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité d'éliminer les comprimés filmés de Kivexa restants selon les dispositions locales et de demander conseil à leur médecin ou pharmacien.

Les patients ayant arrêté Kivexa pour quelque raison que ce soit, et en particulier en raison d'effets indésirables ou d'une affection, doivent être avertis qu'il faut contacter leur médecin avant toute reprise du traitement.

Les patients doivent être informés de l'importance d'une prise régulière de Kivexa. - Il faut demander à chaque patient de lire la notice incluse dans l'emballage de Kivexa. - Il convient de rappeler aux patients qu'il est important de retirer la carte d'avertissement de l'emballage et de toujours la conserver sur eux.

Acidose lactique: Des cas d'acidose lactique, associée en général à une hépatomégalie et une stéatose hépatique, ont été signalés au cours du traitement par analogues nucléosidiques. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) comportent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise non spécifique, inappétence, perte pon-

dérale, troubles respiratoires (respiration rapide ou/et profonde) ou symptômes neurologiques (y compris un déficit moteur).

L'acidose lactique est liée à un taux de mortalité élevé et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou rénale.

L'acidose lactique apparaît généralement après quelques mois de traitement ou plus. Le traitement par analogues nucléosidiques doit être arrêté à l'apparition d'une hyperlactatémie (symptomatique) et d'une acidose métabolique/lactique, d'une hépatomégalie évolutive ou d'une élévation rapide des transaminases.

Les analogues nucléosidiques doivent être utilisés avec prudence chez tous les patients, mais notamment chez les femmes obèses, présentant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'une affection et d'une stéatose hépatiques (certains médicaments et alcool compris). Les patients co-infectés par l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont exposés à un risque particulier.

Les patients à haut risque doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Lipodystrophie: Chez certains patients, le traitement par association de médicaments antirétroviraux est lié à une redistribution/augmentation de la masse grasse corporelle incluant une adiposité centrale, une accumulation du tissu adipeux au niveau rétro-cervical (bosse de bison), une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une hypertrophie mammaire, de même qu'une hyperlipidémie et une hyperglycémie sériques (un seul ou plusieurs de ces événements) (voir «Effets indésirables»).

Avec tout médicament relevant de la classe des IP ou des INTI, il apparaît un ou plusieurs de ces événements indésirables spécifiques, liés à un syndrome constitutionnel généralement qualifié de lipodystrophie. La contribution exacte de la substance individuelle (INTI ou IP) à l'apparition du syndrome lipodystrophique ne peut être déterminée avec exactitude. Dans son étiologie, qui est plurifactorielle, l'état de la maladie par le VIH, l'âge avancé ou la durée du traitement antirétroviral, par exemple, jouent un rôle important et éventuellement synergique.

Les conséquences à long terme de ces événements ne sont pas connues à ce jour.

Une recherche des signes physiques d'une redistribution du tissu adipeux corporel devrait être intégrée dans les études cliniques. A cet effet, un dosage de la lipémie et de la glycémie sériques devrait également être envisagé. Les dyslipidémies existantes sont à traiter en fonction des besoins cliniques. L'effet bénéfique d'un traitement hypolipidémiant sur la morbidité cardiovasculaire et sur la mortalité lors d'hyperlipidémies, provoquées par le traitement antirétroviral, n'a pas encore été confirmé.

Pancréatite: Des cas de pancréatite ont été rapportés, mais un lien de causalité au traitement par la lamivudine ou l'abacavir est incertain.

Etudes cliniques: La démonstration du bénéfice de l'association abacavir/lamivudine administrée en une prise journalière unique repose essentiellement sur une étude réalisée chez des patients adultes, n'ayant jamais été traités par antirétroviraux, et recevant l'abacavir et la lamivudine en association avec l'efavirenz (voir «Propriétés/Effets»).

Trithérapie nucléosidique: Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce lorsque l'abacavir et la lamivudine étaient associés au ténofovir disoproxil fumarate selon un schéma posologique en une prise par jour.

Affections hépatiques: Si la lamivudine est utilisée à la fois pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B (VHB), des informations supplémentaires sur l'emploi de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans l'information professionnelle sur Zeffix®. L'innocuité et l'efficacité de Kivexa n'ont pas encore été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Kivexa est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir «Contre-indications»). Les patients atteints d'hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des troubles hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter les informations de ces médicaments destinées au corps médical.

Si le traitement par Kivexa est arrêté chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des paramètres hépatiques et des marqueurs de la

réplication du VHB, l'arrêt de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère aiguë de l'hépatite (voir information professionnelle sur Zeffix®).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Dysfonctionnement mitochondrial: Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des enfants en bas âge non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Les effets indésirables principalement rapportés sont des troubles hématologiques (anémie, neutropénie) et métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, y compris les enfants séronégatifs pour le VIH, doit faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire: Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux (ART), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître, entraînant des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomegalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *P. carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Excipients: Kivexa contient le colorant azoïque jaune orangé S, susceptible de provoquer des réactions allergiques.

Infections opportunistes: Les patients doivent être informés que Kivexa, comme tout autre traitement antirétroviral, ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique étroite, effectuée par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Transmission du VIH: Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux disponibles, y compris Kivexa, n'ont pas démontré leur capacité à réduire la transmission par voie sexuelle ou par voie sanguine du VIH. Les précautions appropriées doivent donc être maintenues. **Faiblesse musculaire généralisée:** Très rarement, on a observé une faiblesse motrice généralisée chez des patients recevant un traitement antirétroviral en association, abacavir et lamivudine compris. Beaucoup de ces cas, mais non la totalité, se sont manifestés dans le cadre d'une acidose lactique. Cliniquement, cette faiblesse motrice peut simuler un syndrome de Guillain-Barré, y compris paralysie respiratoire. Après l'arrêt du traitement, les symptômes peuvent parfois persister, voire s'aggraver, le cas échéant (voir aussi «Effets indésirables»).

Interactions

Kivexa contient de l'abacavir et de la lamivudine. A ce titre, les interactions médicamenteuses observées pour chacun des deux composants peuvent se produire avec Kivexa. Les études cliniques ont montré qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'abacavir et la lamivudine. Les enzymes du cytochrome P450 (tels que CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6) ne jouent pas un rôle majeur dans le métabolisme de l'abacavir ni dans celui de la lamivudine qui ne sont eux-mêmes ni inhibiteurs ni inducteurs de ce système enzymatique. Par conséquent, le risque d'interactions avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, les analogues non nucléosidiques et les autres médicaments métabolisés par les principales

enzymes du cytochrome P450 est faible. La liste des interactions répertoriées ci-dessous doit pas être considérée comme exhaustive, mais elle est représentative des classes thérapeutiques nécessitant une prudence particulière.

Interactions avec l'abacavir

Les inducteurs enzymatiques puissants, tels que la rifampicine, le phénobarbital et la phénytoïne, peuvent, de par leur action sur l'UDP-glucuronyltransférase, entraîner une réduction légère des concentrations plasmatiques d'abacavir.

Le métabolisme de l'abacavir est modifié par la consommation concomitante d'éthanol, avec une augmentation d'environ 41% de l'ASC de l'abacavir. Ces données ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. L'abacavir n'a pas d'effet sur le métabolisme de l'éthanol. Les rétinoïdes sont éliminés par l'alcool-déshydrogénase. Une interaction avec l'abacavir est possible mais n'a pas été étudiée.

Dans une étude pharmacocinétique, la coadministration de 600 mg d'abacavir deux fois par jour, avec la méthadone, a entraîné une réduction de 35% de la Cmax de l'abacavir et un allongement d'une heure du t_{max} sans changement de l'ASC. Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Dans cette étude, l'abacavir a augmenté de 22% la clairance systémique moyenne de la méthadone. Par conséquent, un effet inducteur enzymatique ne peut être exclu. Les patients traités conjointement par la méthadone et l'abacavir doivent être surveillés, afin de détecter les symptômes évocateurs d'un état de manque, suggérant un sous-dosage en méthadone, un re-titrage de la méthadone pouvant parfois s'avérer nécessaire.

Interactions avec la lamivudine

Le risque d'interactions métaboliques avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme et d'une liaison aux protéines plasmatiques limités, de même que de l'élimination essentiellement rénale de la lamivudine. Des interactions potentielles avec d'autres médicaments coadministrés avec Kivexa doivent être envisagées, en particulier avec les médicaments à élimination essentiellement rénale, par sécrétion tubulaire active, via le système de transport cationique (p.ex. le triméthoprim). D'autres médicaments (p.ex. la ranitidine, la cimétidine), ne sont éliminés que partiellement par ce mécanisme et n'ont pas présenté d'interactions avec la lamivudine. Les analogues nucléosidiques (p.ex. la zidovudine et la didanosine) ne sont pas éliminés par ce mécanisme, les interactions avec la lamivudine étant donc peu probables.

L'administration de triméthoprim (160 mg) et de sulfaméthoxazole (800 mg) entraîne une augmentation de 40% du taux plasmatique de lamivudine en raison du triméthoprim. Il n'est cependant pas nécessaire d'adapter la posologie de la lamivudine, sauf en cas d'insuffisance rénale (voir «Posologie/Mode d'emploi»). La pharmacocinétique du triméthoprim et du sulfaméthoxazole n'est pas modifiée par la lamivudine. Lorsque l'administration concomitante de Kivexa et de cotrimoxazole est indiquée, les patients doivent être maintenus sous surveillance clinique. La coadministration de Kivexa et de fortes doses de cotrimoxazole pour le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP) et de la toxoplasmose est déconseillée.

En l'absence de données complémentaires, la coadministration de lamivudine avec le ganciclovir ou le foscarnet intraveineux n'est pas recommandée.

La lamivudine risque d'inhiber la phosphorylation intracellulaire de la zalcitabine lorsque ces deux médicaments sont administrés en même temps. Par conséquent, une administration concomitante de Kivexa et de zalcitabine n'est pas recommandée.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

L'emploi de Kivexa pendant la grossesse n'est pas recommandé. L'innocuité de l'abacavir et de la lamivudine chez la femme enceinte n'a pas encore été établie. Des études conduites chez l'animal avec l'abacavir et la lamivudine ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir «Données précliniques»). Chez les nouveaux-nés et les enfants ayant été exposés *in utero* ou au cours de l'accouchement à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), une augmentation légère et transitoire de la lactatémie sérique a été signalée, ce qui pourrait être attribué à un dysfonctionnement mitochondrial. La pertinence clinique de cette augmentation transitoire de la lactatémie sérique est inconnue. De plus, des cas rarissimes de retard dans le développement, de crises convulsives et d'autres affection neurologiques ont été rapportés. Néanmoins, un lien de causalité entre l'apparition de ces troubles et l'ad-

ministration des INTI n'a pas été démontré. Ces données ne modifient pas les recommandations en vigueur concernant la mise en oeuvre d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte en vue d'une prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

Allaitement

Quoi qu'il en soit, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission du VIH. Chez la femme, la lamivudine diffuse dans le lait maternel à des concentrations comparables à celles mesurées au niveau sérique. On s'attend à ce que l'abacavir soit sécrété dans le lait maternel humain, bien que ceci n'ait pas encore été confirmé. Il est donc recommandé aux mères traitées par Kivexa de ne pas allaiter leur enfant.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de Kivexa sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil d'effets indésirables de Kivexa doivent être pris en considération lorsque l'on évalue l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Effets indésirables

Kivexa contient de l'abacavir et de la lamivudine. A ce titre, les effets indésirables survenant avec chacun des deux composants pourraient apparaître avec Kivexa. Pour plusieurs de ces effets indésirables, il est incertain s'ils sont en rapport avec la substance active du médicament ou avec un autre médicament utilisé dans le traitement de l'infection à VIH ou bien s'ils peuvent être attribués au processus pathologique sous-jacent.

Hypersensibilité à l'abacavir (voir aussi «Mises en garde et précautions»).

Dans les études cliniques, environ 5% des patients traités par abacavir ont développé une réaction d'hypersensibilité. Dans les études cliniques réalisées avec 600 mg d'abacavir, administré en une prise journalière, la fréquence des réactions d'hypersensibilité était comparable à celle observée dans les études réalisées avec 300 mg d'abacavir, administré en deux prises par jour. Dans certains cas, ces réactions d'hypersensibilité ont menacé le pronostic vital, voire entraîné une évolution fatale, malgré la prise de précautions. Ces réactions d'hypersensibilité sont caractérisées par l'apparition de symptômes évoquant une atteinte pluriorganique.

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant certains patients ont présenté une hypersensibilité sans fièvre ni éruption cutanée. Les signes et symptômes associés à une hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été observés au cours d'études cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les signes et symptômes rapportés

au moins 10% des patients

présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés: Éruptions cutanées (habituellement maculopapuleuses ou urticariennes).

Troubles gastro-intestinaux: Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ulcérations buccales.

Troubles respiratoires: Dyspnée, toux, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, insuffisance respiratoire.

Autres: Fièvre, léthargie, sensation de malaise général, oedèmes, lymphadénopathies, hypotension artérielle, conjonctivites, anaphylaxie.

Troubles du système nerveux: Céphalées, paresthésies.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique: Lymphopénie.

Troubles hépatiques/pancréatiques: Augmentation des paramètres hépatiques, hépatite, insuffisance Hépatique.

Troubles musculosquelettiques: Myalgies, rarement myolyse, arthralgies, élévation de la créatine phosphokinase.

Troubles rénaux et urinaires: Élévation de la créatinine, insuffisance rénale.

Chez certains patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité, le diagnostic initial évoqué était une gastro-entérite, une affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou un syndrome pseudo-grippal. Ce retard dans le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité a entraîné la poursuite

ou la reprise du traitement par abacavir, conduisant ainsi à une réaction d'hypersensibilité plus sévère, voire au décès. De ce fait, le diagnostic de réaction d'hypersensibilité doit systématiquement être évoqué chez les patients présentant de tels symptômes.

Les symptômes sont en général apparus au cours des six premières semaines de traitement par abacavir (délai médian jusqu'à l'apparition: 11 jours), mais ces réactions peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Une surveillance médicale étroite est requise pendant les deux premiers mois de traitement, avec une consultation au moins tous les 15 jours.

Il est cependant vraisemblable qu'un traitement intermittent augmente le risque de sensibilisation et, par là, l'apparition de réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives. Les patients doivent donc être avertis de l'importance d'une prise régulière de Kivexa.

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récurrence est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension mettant en jeu le pronostic vital, voire le décès. *Les patients développant une telle réaction d'hypersensibilité doivent arrêter Kivexa. Chez ces patients, Kivexa ou un autre médicament contenant de l'abacavir (Ziagen ou Trizivir), ne doit jamais être repris.*

Afin d'éviter tout retard dans le diagnostic et de réduire au minimum le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital, le traitement par Kivexa doit être définitivement arrêté lorsqu'une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, même si d'autres diagnostics (p.ex. affections respiratoires, syndrome pseudo-grippal, gastro-entérite ou réactions liées à d'autres traitements) sont possibles.

Des réactions d'hypersensibilité d'apparition rapide - mettant parfois en jeu le pronostic vital - ont été rapportées chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée, fièvre, troubles gastro-intestinaux, respiratoires ou symptômes constitutionnels tels que léthargie et malaise) préalablement à l'arrêt du traitement par abacavir. Le symptôme isolé de réaction d'hypersensibilité le plus fréquemment rapporté était une éruption cutanée. De plus, une réaction d'hypersensibilité a été très rarement rapportée chez des patients pour lesquels un traitement a été réinitié alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité. Dans les deux cas, s'il est décidé de réadministrer l'abacavir, cette reprise doit être effectuée dans un établissement où une assistance médicale rapide est assurée.

Chaque patient doit être informé du risque d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. -----

Beaucoup d'effets indésirables, listés dans le tableau ci-dessous (nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, léthargie, éruptions cutanées), apparaissent fréquemment chez les patients présentant une hypersensibilité à l'abacavir. De ce fait, les patients chez lesquels un ou plusieurs de ces symptômes ont été identifiés, doivent être soumis à un examen approfondi pour déceler une réaction d'hypersensibilité. Si Kivexa a été arrêté en raison de ces symptômes et qu'il est décidé de reprendre le traitement par un médicament contenant de l'abacavir, cette reprise doit intervenir dans un établissement où une assistance médicale rapide est assurée (voir «Mises en garde et précautions»). Très rarement, on a signalé des cas d'érythème multiforme, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell dans lesquels une hypersensibilité à l'abacavir ne pouvait être exclue. Dans de tels cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être arrêtés définitivement. Les effets indésirables considérés comme pouvant être, au moins éventuellement, liés à l'abacavir ou à la lamivudine sont listés ci-dessous par système d'organe, classe d'organe et fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes: très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100 et <1/10), occasionnel (>1/1000 et <1/100), rare (>1/10000 et <1/1000), très rare (<1/10000).

Abacavir

Troubles du système immunitaire

Fréquent: hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: anorexie.

Troubles du système nerveux

Fréquent: céphalées.

Très rare: fièvre motrice généralisée.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent: nausées, vomissements, diarrhées.

Rare: des pancréatites ont été rapportées mais la relation de causalité au traitement par abacavir est incertaine.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquent: éruption cutanée (sans symptôme systémique).

Très rare: érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.

Troubles généraux

Fréquent: fièvre, léthargie, fatigue.

Lamivudine**Troubles de la circulation sanguine et lymphatique**

Occasionnel: neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie. **Très rare:** aplasie érythrocytaire.

Troubles du système nerveux

Fréquent: céphalées, insomnie.

Très rare: des cas de neuropathie périphérique (ou paresthésie) ont été rapportés.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent: toux, symptomatologie nasale.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent: nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhées.

Rare: élévation de l'amylose sérique. Des cas de pancréatite ont été rapportés.

Troubles hépato-biliaires

Occasionnel: élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).

Rare: hépatite.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquent: éruption cutanée, alopecie.

Troubles du système musculosquelettique, du tissu conjonctif et des os

Fréquent: arthralgies, troubles musculaires.

Rare: rhabdomyolyse.

Troubles généraux

Fréquent: fatigue, malaise, fièvre.

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie sévère et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration d'analogues nucléosidiques (voir «Mises en garde et précautions»).

On a constaté, chez les patients infectés par le VIH et traités par association d'antirétroviraux, une redistribution du tissu adipeux corporel (lipodystrophie) (voir «Mises en garde et précautions»), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique, une augmentation du tissu adipeux intra-abdominal, une hypertrophie mammaire et une accumulation du tissu adipeux au niveau rétro-cervical (bosse de bison). La fréquence de cet événement dépend de plusieurs facteurs, dont l'état de la maladie à VIH, l'âge plus avancé, la nature et la durée du traitement antirétroviral.

On a constaté, chez les patients infectés par le VIH et traités par association d'antirétroviraux, des anomalies métaboliques, telles que l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, l'insulinorésistance, l'hyperglycémie et l'hyperlactatémie (voir «Mises en garde et précautions»). Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir «Mises en garde et précautions»).

Une faiblesse motrice généralisée simulant cliniquement un syndrome de Guillain-Barré a très rarement été observée au cours du traitement par abacavir. Une telle faiblesse motrice peut survenir avec ou sans hyperlactatémie, y compris insuffisance respiratoire (voir «Mises en garde et précautions») et «Acidose lactique».

Surdosage

A l'exception des effets mentionnés dans le paragraphe «Effets indésirables», aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu d'abacavir ou de lamivudine. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour détecter des signes d'intoxication (voir «Effets indésirables») et, si nécessaire, un traitement symptomatique doit être mis en oeuvre. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié de manière ciblée. On ignore si l'abacavir peut être éliminé par dialyse péritonéale ou hémodialyse.

Propriétés/Effets

Code ATC: J05AF30

Classe pharmaco-thérapeutique: inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

Mécanisme d'action et résistance

L'abacavir et la lamivudine sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs sélectifs puissants des virus VIH-1 et VIH-2. Au niveau intracellulaire, tant l'abacavir que la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires, en leurs composés 5'-triphosphatés (TP), qui représentent leurs métabolites actifs. La lamivudine-TP et le carbovir-TP (forme active, triphosphatée de l'abacavir) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation du monophosphate à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'élongation de cette chaîne. Le triphosphate de l'abacavir et le triphosphate de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérasés des cellules hôtes. Il s'est avéré que la lamivudine présente une forte activité synergique avec la zidovudine sur l'inhibition de la réplication du VIH en culture cellulaire. Une activité synergique a été démontrée *in vitro* lorsque l'abacavir était associé à l'amprénavir, à la névirapine ou à la zidovudine. Un effet additif a été observé lors de l'association de l'abacavir à la didanosine, à la stavudine et à la lamivudine. Le développement d'une résistance du VIH 1 à la lamivudine résulte de l'apparition d'une mutation de la séquence d'acides aminés (M184V) proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Cette mutation apparaît aussi bien *in vitro* que chez les patients infectés par le VIH 1 et recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine.

Des souches VIH-1 résistantes à l'abacavir ont été identifiées *in vitro* et sont associées à des modifications génotypiques spécifiques sur le codon de la transcriptase inverse: TI (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* montrent que la résistance du virus à l'abacavir apparaît relativement lentement. Cette diminution de sensibilité nécessite de multiples mutations pour atteindre un seuil de CI50 huit fois supérieur (considéré comme cliniquement significatif) à celui observé avec une souche virale sauvage. Les souches résistantes à l'abacavir peuvent également montrer une diminution de la sensibilité à la lamivudine, la zalcitabine, le ténofovir, l'emtricitabine et/ou la didanosine, tout en restant sensibles à la zidovudine et à la stavudine. Une résistance croisée entre l'abacavir ou la lamivudine et les antirétroviraux d'autres classes, p.ex. les inhibiteurs de la protéase ou inhibiteurs non-nucléosidique de la transcriptase inverse est peu probable. Une diminution de la sensibilité à l'abacavir a été observée au niveau d'isolats cliniques provenant des patients ayant une réplication virale non contrôlée, préalablement traités par d'autres inhibiteurs nucléosidiques et présentant une résistance à ceux-ci.

Il est peu probable que des isolats cliniques présentant au moins trois mutations de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques disponibles de la transcriptase inverse, soient encore sensibles à l'abacavir. Une résistance croisée induite par la mutation M184V-RT sur la transcriptase inverse se limite aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine, la stavudine, l'abacavir et le ténofovir conservent leur activité antirétrovirale sur le virus VIH-1 résistant à la lamivudine. L'abacavir conserve son activité antirétrovirale sur le virus VIH-1 résistant à la lamivudine porteur uniquement de la mutation M184V.

Expérience clinique**Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux**

L'association abacavir/lamivudine en une prise journalière a fait l'objet d'une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle (CNA30021) réalisée sur 48 semaines chez 770 sujets adultes infectés par le VIH, n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Ces patients, pour la plupart asymptomatiques (stade A de la classification CDC), étaient randomisés, afin de recevoir soit 600 mg d'abacavir (ABC) une fois par jour, soit 300 mg d'abacavir deux fois par jour, en association avec 300 mg de lamivudine une fois par jour et 600 mg d'efavirenz une fois par jour. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau ci-après:

Réponse virologique exprimée en charge virale plasmatique (ARN VIH-1) <50 copies/ml à la semaine 48

| Schéma posologique | Population en ITT (patients exposés) | |
|---------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | ABC une fois par jour (N= 384) | ABC deux fois par jour (N= 386) |
| Réponse virologique | 253/384 (66%) | 261/386 |

Une réponse clinique similaire a été observée avec les deux schémas posologiques d'abacavir (point estimé pour la différence entre les traitements: -1,7 [-8,4; 4,9] IC 95%). Ces résultats permettent de conclure, avec un intervalle de confiance de 95%, que la différence réelle ne serait pas supérieure à 8,4% en faveur du schéma posologique «deux fois/jour». Cette différence potentielle est suffisamment faible pour conclure à la non-infériorité du schéma en une prise par jour par rapport au schéma en deux prises par jour.

Globalement, l'incidence des échecs virologiques (charge virale >50 copies/ml) a été faible et similaire dans les deux groupes de traitement «une fois/jour» et «deux fois/jour» (respectivement 10% et 8%). Sur le petit échantillon de patients pour lesquels une analyse génotypique a été réalisée, une tendance en faveur d'un taux plus élevé de mutations associées aux INTI a été observée dans le groupe «abacavir une fois/jour» par rapport au groupe «abacavir deux fois/jour». Cependant, les données limitées issues de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusion définitive. Les données à long terme (au-delà de 48 semaines) sur l'emploi de l'abacavir en une prise journalière unique restent actuellement limitées.

Patients prétraités

Dans l'étude CAL30001, 182 patients prétraités et en échec virologique recevaient, par randomisation, soit Kivexa en une prise par jour, soit 300 mg d'abacavir deux fois par jour et 300 mg de lamivudine une fois par jour, dans les deux cas en association avec du ténofovir et un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, sur 48 semaines de traitement. Les résultats de cette étude révèlent que sur la base de réductions analogues de l'ARN-VIH-1, mesurées par l'évolution de l'aire moyenne sous la courbe (AUCMB, -1,65 log 10 copies/ml vs -1,83 log10 copies/ml [-0,13; 0,38] IC 95%), le groupe Kivexa n'était pas inférieur au groupe recevant de l'abacavir deux fois par jour. La proportion des patients avec une charge virale ARN-VIH-1 <50 copies/ml (50% vs 47%) et <400 copies/ml (54% vs 57%) était comparable dans les deux groupes (population ITT). Cependant, étant donné que seuls les patients modérément prétraités ont été inclus dans cette étude, avec un déséquilibre entre les volets d'étude par rapport à la charge virale, ces résultats doivent être interprétés avec précaution.

Dans l'étude ESS30008, 260 patients en succès virologique sous un traitement de première intention contenant 300 mg d'abacavir et 150 mg de lamivudine (les deux administrés deux fois par jour), associés à un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, ont été randomisés, afin de poursuivre ce schéma posologique ou de changer pour Kivexa associé à un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, pendant 48 semaines. Les résultats montrent que, sur la base de la proportion des patients ayant une charge virale ARN-VIH-1 <50 copies/ml IC 90%), le groupe Kivexa a présenté une réponse virologique comparable (non-infériorité) à celle constatée dans le groupe abacavir/lamivudine (respectivement 90% et 85%, [-1,4; 12,2]).

Pharmacocinétique

L'association fixe abacavir/lamivudine (FDC) s'est avérée bioéquivalente à la lamivudine et l'abacavir administrés séparément. Ce résultat a été étayé par une étude de bioéquivalence à trois volets, croisée, comparant, chez des volontaires (n= 30), l'administration d'une dose unique de l'association fixe (sujets à jeun), l'administration de 2 comprimés de 300 mg d'abacavir associés à 2 comprimés de 150 mg de lamivudine (sujets à jeun) et l'administration de l'association fixe lors d'un repas riche en graisses. A jeun, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de chaque substance n'ont mis en évidence aucune différence significative en terme d'absorption. De même, l'administration de l'association fixe à jeun ou avec prise de nourriture n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif de la prise de nourriture. Ces résultats indiquent que l'association fixe abacavir/lamivudine peut être administrée avec ou sans nourriture. Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci-après.

Absorption

Après administration orale, l'abacavir et la lamivudine sont bien et rapidement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir et de lamivudine est respectivement d'environ 83% et 80 à 85%. Le délai moyen jusqu'à l'obtention de

Lagatrim®

la concentration sérique maximale t_{max} est respectivement d'environ 1,5 heures pour l'abacavir et 1,0 heure pour la lamivudine. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur moyenne de C_{max} est de 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (coefficient de variation CV = 28%) et la valeur moyenne de l'ASC infini de 11,95 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (CV = 21%). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (CV=26%) et la valeur moyenne de l'ASC 24 h de 8,87 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (CV = 21%).

Distribution

Selon les études entreprises après injection intraveineuse, il est connu que le volume apparent moyen de distribution est de 0,8 l/kg pour l'abacavir et de 1,3 l/kg pour la lamivudine. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* révèlent une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (env. 49%) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et, *in vitro*, sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (<36%). Ceci indique un faible risque d'interactions médicamenteuses par déplacement des sites de liaison protéique.

Les données montrent que l'abacavir et la lamivudine pénètrent dans le système nerveux central (SNC) et peuvent être mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Les études réalisées avec l'abacavir montrent un ratio des ASC d'abacavir «L-CR/plasma» entre 30 et 44%. Les pics de concentration observés étaient 9 fois supérieures aux valeurs de CI_{50} de l'abacavir (0,08 $\mu\text{g/ml}$ ou 0,26 μM) lorsque l'abacavir a été administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour. Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine est d'environ 12%. L'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le SNC et sa corrélation avec une efficacité clinique ne sont pas connues.

Métabolisme

L'abacavir est en majeure partie métabolisé au niveau hépatique. Environ 2% de la dose administrée sont éliminés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronocouplé qui représentent environ 66% de la dose administrée. Ces métabolites sont éliminés dans les urines.

Dans l'élimination de la lamivudine, le métabolisme joue un rôle secondaire. La substance est essentiellement éliminée par voie rénale sous forme inchangée. Le risque d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5 à 10%).

Élimination

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heures. Après administration orale de doses répétées d'abacavir (300 mg, 2x/jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'a été observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique, suivi d'une excrétion des métabolites, principalement dans les urines. Env. 83% de la dose administrée sont éliminés sous forme de différents métabolites ou d'abacavir inchangé dans les urines, le reste étant éliminé dans les fèces. La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (>70%), de par une sécrétion tubulaire active. Des études effectuées chez l'insuffisant rénal révèlent que l'élimination de la lamivudine est altérée lors d'un trouble de la fonction rénale. La posologie doit être réduite chez les patients ayant une clairance de la créatinine <50 ml/min (voir «Mises en garde et précautions»).

Pharmacocinétique intracellulaire

Dans une étude réalisée chez 20 patients infectés par le VIH et traités par abacavir (300 mg, 2 fois/jour), la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP à l'état d'équilibre, après une seule dose d'abacavir de 300 mg administrée avant la période de prélèvement de 24 heures, était de 20,6 heures, alors que dans la même étude, la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures. La pharmacocinétique de l'abacavir 600 mg 1x par jour est actuellement examinée. Une cinétique intracellulaire analogue est à escompter avec l'abacavir, dosé à 600 mg une fois par jour. Pour les patients traités par la lamivudine (300 mg une fois/jour), la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était prolongée jusqu'à 16 à 19 heures, alors que la demi-vie plasmatique de la lamivudine était de 5 à 7 heures. Ces

données corroborent l'emploi de la lamivudine (300 mg) et de l'abacavir (600 mg), administrés une fois par jour pour le traitement des patients infectés par le VIH. De plus, l'efficacité de cette association, administrée une fois par jour, a été démontrée dans une étude clinique pivot (CNA30021 - voir «Expérience clinique»).

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Insuffisants hépatiques: Aucune donnée n'est disponible sur l'emploi de Kivexa chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique. Des données pharmacocinétiques ne sont disponibles que pour l'abacavir et la lamivudine administrés séparément.

L'abacavir est principalement métabolisé par le foie. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6), recevant une dose unique de 600 mg. Les résultats ont révélé une augmentation moyenne de l'ASC et de la demi-vie de l'élimination de l'abacavir respectivement d'un facteur 1,89 [1,32; 2,70] et 1,58 [1,22; 2,04]. En raison de la forte variabilité de la disponibilité plasmatique en abacavir, aucune recommandation de réduction posologique ne peut être émise pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (voir «Posologie», «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»). Les données obtenues chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par une altération de la fonction hépatique.

Insuffisants rénaux: Des données pharmacocinétiques ne sont disponibles que pour l'abacavir et la lamivudine administrés séparément. L'abacavir est essentiellement métabolisé par le foie, env. 2% de la dose administrée étant éliminés sous forme inchangée dans les urines. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale. Des études réalisées avec la lamivudine révèlent une augmentation des concentrations plasmatiques (ASC) chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale du fait d'une diminution de la clairance. Une réduction de la posologie est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine <50 ml/min.

Patients âgés: La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 65 ans.

Données précliniques

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de l'association abacavir/lamivudine chez l'animal.

Mutagenicité et carcinogénicité

L'abacavir et la lamivudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques. Cependant, comme avec bien d'autres analogues nucléosidiques, une activité mutagène dans les tests *in vitro* a été observée chez les mammifères, tels que dans le test du lymphome de souris. Ces résultats correspondent à l'activité connue pour d'autres analogues nucléosidiques. La lamivudine n'a déployé aucune activité génotoxique dans les études *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques 30 à 40 fois supérieures à celles pouvant être atteintes chez l'homme. L'abacavir présente un faible potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques, tant *in vitro* que *in vivo*, pour les plus fortes concentrations testées. Le potentiel carcinogène de l'association abacavir/lamivudine n'a pas été étudié. Dans des études de carcinogénicité à long terme, réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Les études de carcinogénicité, effectuées après administration d'abacavir par voie orale, chez le rat et la souris, ont révélé une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs est apparue aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat), à l'exception de la tumeur de la glande préputiale, qui est survenue à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique, réalisée à la dose sans effet chez la souris et le rat, était équivalente à respectivement 3 et 7 fois l'exposition observée chez l'homme au cours du traitement. Bien que le potentiel carcinogène chez l'homme soit inconnu, ces données suggèrent que le bénéfice clinique escompté est supérieur au risque carcinogène.

Toxicité à doses répétées

Au cours d'études toxicologiques, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Des études cliniques n'ont fourni aucun indice évoquant une hépatotoxicité de l'abacavir. De plus, une auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou une induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés au niveau hépatique n'a pas été observée chez l'homme.

Chez la souris et le rat, une légère dégénérescence myocardique a été observée après administration d'abacavir pendant deux ans. L'exposition systémique était équivalente à 7 à 24 fois l'exposition systémique escomptée chez l'homme. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Toxicologie de la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont révélé que la lamivudine et l'abacavir franchissent le placenta.

Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine. Cependant, des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible, comparable à celle obtenue chez l'homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée.

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et foetal a été observée chez le rat, mais pas chez le lapin. Ces résultats incluaient une diminution du poids des foetus, des œdèmes foetaux ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation des morts *in utero* précoces et des mort-nés. Au vu de cette toxicité embry-foetale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au potentiel tératogène de l'abacavir.

Une étude de fertilité entreprise chez le rat a révélé que l'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

Remarques particulières

Conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage par la mention «EXP».

Remarques concernant le stockage

Conserver en dessous de 30 °C.

Estampille

56977 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee.

Mis à jour de l'information

Juillet 2005.

Lagatrim®

Lagap SA

Chimiothérapeutique bactéricide à double point d'attaque

Composition

1 comprimé de Lagatrim contient: 480 mg de co-trimoxazole qui correspondent à 80 mg de Triméthoprimum et 400 mg de Sulfaméthoxazolium; excip. pro comp.

1 comprimé de Lagatrim Forte contient: 960 mg de co-trimoxazole qui correspondent à 160 mg de Triméthoprimum et 800 mg de Sulfaméthoxazolium; excip. pro comp.

5 ml de Lagatrim sirop contiennent: 240 mg de co-trimoxazole qui correspondent à 40 mg de Triméthoprimum et 200 mg de Sulfaméthoxazolium; Saccharum 2,5 g (correspondant à 42,5 kJ/10.15 kcal ou 0,25 BW), Aromatica, Vanillinum, Conservans (E218), Saccharinum; excip. ad suspensionem.

Propriétés/Effets

Le Lagatrim contient la combinaison de deux substances d'un spectre antibactérien similaire à savoir la triméthoprime (TM) et le sulfaméthoxazole (SMZ) dénommée co-trimoxazole. Celle-ci a une activité synergique. Son activité antimicrobienne est basée sur l'inhibition de deux étapes de la biosynthèse de l'acide tétrahydrofolique. Le SMZ inhibe compétitivement l'incorporation de l'acide p-aminobenzoïque en acide dihydroptéroïne, précurseur direct de la synthèse de l'acide folique. Quant au TM il inhibe la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate. Le TM est un inhibiteur sélectif de la dihydrofolate-réductase chez les micro-organismes. Une action inhibitrice de la réductase humaine n'est par contre possible qu'avec un dosage de 25'000 à 80'000 supérieur. Le co-trimoxazole a tout de même un effet

bactéricide en présence de certaines bactéries.

La TM est 20 à 100 fois plus active que le SMZ ce qui explique que le dosage du SMZ est plus élevé dans la composition du co-trimoxazole. La relation la plus efficace entre les deux substances comprend 1 part de TM pour 20 de SMZ.

La table suivante démontre la sensibilité in vitro et la concentration inhibitrice relative minimale:

| Espèces | CMI50 (mg/l)** | CMI90 (mg/l)** |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Germes sensibles | | |
| Gram positif | | |
| Staphylococcus aureus: | | |
| Sensible à la pénicilline | 0,5 | 1 |
| Résistant à la pénicilline | 0,125 | 8* |
| Staphylococcus spp.: | | |
| Coagulase-négatifs | 0,5 | 8* |
| S. epidermidis | 1 | 1 |
| S. saprophyticus | 2 | 8* |
| Streptocoques | | |
| bêta-hémolytiques: | | |
| Groupe A | 1 | 2 |
| Groupe B | 1 | 2 |
| Enterococcus faecalis | 0,5 | 2 |
| Streptocoques non | | |
| bêta-hémolytiques | | |
| Streptococcus pneumoniae: | | |
| Sensible à la pénicilline | 0,5 | 4 |
| Gram négatif | | |
| Moraxella catarrhalis | 0,125 | 0,5 |
| Neisseria gonorrhoeae | 4 | 16* |
| Haemophilus influenzae: | | |
| Producteur de bêta-lactamases | 0,25 | 1* |
| Non-producteur de | | |
| bêta-lactamases | | |
| Haemophilus parainfluenzae | 0,5 | 4 |
| Haemophilus ducreyi | 4 | 16* |
| Citrobacter spp. | 0,125 | 0,5 |
| Citrobacter freundii | 0,5 | 2 |
| Klebsiella oxytoca | 0,5 | 1 |
| Enterobacter cloacae | 0,5 | 4 |
| Enterobacter aerogenes | 0,25 | 1 |
| Hafnia alvei | 2 | 8 |
| Serratia marcescens | 1 | 8* |
| Serratia liquefaciens | 1 | 1 |
| Autres Serratia spp. | 2 | 8* |
| Proteus mirabilis | 0,5 | 16* |
| Proteus vulgaris | 0,5 | 4* |
| Morganella morganii | 0,25 | 32* |
| Providencia rettgeri | 2 | 16* |
| Salmonella typhi | 0,25 | 2 |
| Salmonelles entraînant des | | |
| entérites | | |
| Shigella spp. | 0,25 | 4 |
| Yersinia enterocolitica | 0,5 | 1 |
| Autres Yersinia spp. | 0,125 | 1 |
| Vibrio cholerae | 0,25 | 0,5 |
| Acinetobacter lwoffii | 2 | 4* |
| Acinetobacter anitratus | 4 | 16* |
| Aeromonas hydrophila | 0,125 | 0,25 |
| Alcaligenes faecalis | 4 | 16* |
| Germes partiellement sensibles | | |
| Streptococcus pneumoniae: | | |
| résistant à la pénicilline: | | |
| E. coli | 2 | 64 |
| Klebsiella pneumoniae | 2 | 64 |
| Autres Klebsiella spp. | 1 | 64 |
| Autres Providencia spp. | 16 | 64 |
| Pseudomonas cepacia | 4 | 80 |

Selon les résultats cliniques disponibles, les infections à Brucella, Chlamydia trachomatis*, Nocardia

asteroides, Toxoplasma gondii et Pneumocystis carinii peuvent également être traitées par le Lagatrim.

* En présence de ces micro-organismes, il est recommandé, compte tenu des données cliniques disponibles, de procéder à un test de sensibilité en milieu hospitalier.

** pour l'association TM + SMZ dans le rapport 1 + 19.

Germes résistants: La plupart des espèces de Pseudomonas, Xanthomonas maltophilia, les bactéries anaérobies, Campylobacter fetus, ureaplasmes et les mycoplasmes, Mycobacterium tuberculosis ainsi que Treponema pallidum sont résistants.

Lors d'infections dues à des germes à sensibilité intermédiaire, il est recommandé de procéder à un test de sensibilité afin d'exclure une éventuelle résistance.

La sensibilité au Lagatrim peut être déterminée grâce à des méthodes standardisées telles que celles recommandées par le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Voici les paramètres recommandés par le NCCLS comme critères de sensibilité:

| Test à disques* | Test de dilution** | CMI (mg/l) TM + SMZ |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| | Diamètre de la zone d'inhibition (mm) | |
| Sensibilité | ≤16 | ≤2 + ≤38 |
| Sensibilité intermédiaire | 11-15 | |
| Résistance | ≤10 | ≥8 + ≥152 |

* Disque: 1,25 µg de TM et 23,75 µg de SMZ.

** TM et SMZ dans le rapport 1+19.

Apparition d'une résistance/résistance croisée

Une résistance au co-trimoxazole ne survient que rarement en cours de traitement. Il existe une résistance croisée entre tous les sulfonamides; l'acquisition d'une résistance au co-trimoxazole n'entraîne pas de résistance croisée à l'égard d'antibiotiques chimiquement non apparentés.

Synergie/antagonisme

Il existe une synergie marquée entre le sulfaméthoxazole et la triméthoprime. Le plus souvent, cette synergie persiste en présence d'une résistance à l'un des deux principes actifs.

Pharmacocinétique

La TM et le SMZ coïncident dans une large mesure en ce qui concerne leurs propriétés pharmacocinétiques cliniquement importantes.

Absorption

Après une prise orale unique de co-trimoxazole, la TM est plus rapidement résorbée que le SMZ. Le taux plasmatique maximal est atteint après 2 heures pour la TM et 4 heures pour le SMZ.

Après administration d'une dose unique de 160 mg de TM + 800 mg de SMZ soit 960 mg de co-trimoxazole, les concentrations plasmatiques maximales, sont de 1,5-3 mcg par ml pour la TM et de 40-80 mcg par ml pour le SMZ. Lors d'administration répétée à douze heures d'intervalle, les concentrations plasmatiques maximales de TM et de SMZ à l'état de «steady state» sont généralement de 50 à 100% plus élevées que celles enregistrées après la prise orale d'une dose unique. Le taux de la concentration plasmatique évolue proportionnellement à la dose administrée. L'influence de l'alimentation sur la cinétique des principes actifs du Lagatrim n'a pas été étudiée. Après administration d'une suspension de triméthoprime à un sujet ayant ingéré de la nourriture, l'ampleur de l'absorption est moindre qu'après administration à un sujet à jeun; la vitesse de l'absorption n'a toutefois pas été modifiée par un repas standard.

Distribution

Après absorption, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 65% pour la TM et de 45% pour le SMZ. Le volume de distribution est estimé à 69-133 litres pour la TM et d'environ 10-16 litres pour le SMZ. La TM passe en grandes quantités - le SMZ à un degré moindre - du sang dans le liquide interstitiel et d'autres humeurs extra vasculaires. Les concentrations de TM et de SMZ peuvent être accrues dans le tissu inflammatoire. La concentration de la TM au niveau du liquide cérébro-spinal correspond seulement à la moitié de la concentration sérique. La TM et le SMZ passent la barrière placentaire. D'une manière générale, les concentrations fœtales de TM sont semblables à celles relevées dans le sang maternel, tandis que celles du SMZ sont plus faibles. Ces substances sont toutes deux excrétées dans le lait maternel. Dans ce dernier, les concentrations de TM sont semblables à celles mesurées dans le plasma mater-

nel, alors que celles de SMZ sont plus faibles.

Métabolisme

La TM et le SMZ sont éliminés sous forme inchangée à raison de respectivement 50-70% et 10-30%. Les métabolites de la TM sont essentiellement le 1-oxyde et le 3-oxyde ainsi que des dérivés 3'-hydroxy et 4'-hydroxy; quelques métabolites sont actifs. Le SMZ est métabolisé dans le foie, essentiellement par N4-acétylation et, dans une moindre mesure, par glucuronisation; ses métabolites sont inactifs.

Élimination

En présence d'une fonction rénale normale, les demi-vies des deux principes actifs sont très semblables (dix heures en moyenne pour la TM et onze heures pour le SMZ).

La clearance totale est de 100 ml/min environ pour la TM et de 20 ml/min environ pour le SMZ.

Chez l'enfant, la demi-vie d'élimination de la TM est inférieure de moitié environ à celle enregistrée chez l'adulte, tandis que celle du SMZ n'est pas significativement modifiée.

Les deux substances et leurs métabolites sont éliminés principalement par les reins, tant par filtration glomérulaire que par sécrétion tubulaire. La concentration de la TM dans l'urine est environ 100 fois plus élevée que celle dans le plasma, celle du SMZ environ cinq fois plus élevée. La clearance rénale est de 20-80 ml/min pour la triméthoprime et de 1-5 ml/min pour le sulfaméthoxazole. Les deux substances sont retrouvées pour une faible part dans les fèces.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Chez la personne âgée ainsi que chez le patient avec insuffisance rénale, les demi-vies d'élimination des deux composants sont prolongées; la posologie doit être adaptée en conséquence.

En cas d'insuffisance hépatique, la cinétique - notamment celle de la TM - n'est pas nettement modifiée. Toutefois, la prudence est de rigueur lorsque le Lagatrim est administré à des doses élevées à des patients présentant une grave insuffisance hépatique. En cas d'hémodialyse, il est nécessaire d'adapter la dose.

Indications/Possibilités d'emploi

En général le Lagatrim ne doit être administré qu'en présence d'infections dont les germes sont sensibles au co-trimoxazole.

Le Lagatrim est indiqué en présence d'infections non compliquées des voies urinaires inférieures, lors d'exacerbation de la bronchite chronique, d'otite moyenne aiguë chez l'enfant, de sinusite maxillaire aiguë, d'une thérapie et d'une prophylaxie du Pneumocystis carinii, des pneumonies chez le patient positif à l'HIV, de la thérapie de la shigellose, des salmonelloses sensibles au co-trimoxazole, des diarrhées ayant pour origine un E. coli sensible au co-trimoxazole.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes et enfants âgés de plus de 12 ans

| Lagatrim Forte | Comprimés | | Comprimés | |
|---|-----------|------|-----------|------|
| | matin | soir | matin | soir |
| posologie standard | 2 | 2 | 1 | 1 |
| posologie minimale et pour thérapie à long terme (plus de 14 jours) | 1 | 1 | ½ | ½ |
| posologie à haute dose pour les cas sévères | 3 | 3 | 1½ | 1½ |

Enfants jusqu'à 12 ans

| | Sirop | |
|---------------------|---------|---------|
| | matin | soir |
| 6 semaines à 5 mois | 2,5 ml | 2,5 ml |
| 6 mois à 5 ans | 5,0 ml | 5,0 ml |
| 6 ans à 12 ans | 10,0 ml | 10,0 ml |

Une mesurette graduée à 2,5 ml, 3 ml, 5 ml et 10 ml est mise à disposition avec l'emballage afin d'utiliser le dosage le plus précis possible.

Dans le schéma ci-dessus proposé, le dosage journalier proposé pour les enfants est de 6 mg de TM et 39 mg de SMZ par kg KG. Dans les cas d'infections graves le dosage pour enfants peut être augmenté de moitié.

Le Lagatrim est pris de préférence après le repas avec une grande quantité de liquide. Lors d'infection aiguë la thérapie devrait durer au minimum 5 jours.

Instructions concernant les posologies spéciales**Dosage lors d'infections aiguës non compliquées des voies urinaires**

Lors d'un traitement d'une infection non compliquée des voies urinaires chez la femme, la posologie de 2-3 comprimés Forte est recommandée. La prise se fait en général le soir après le repas ou avant le coucher.

Pneumonies à *Pneumocystis carinii*

En tant que prophylaxie 3x par semaine 1 comprimé de Lagatrim Forte ou 1x par jour 1 comprimé de Lagatrim.

Lors d'infections: 20 mg TM/kg/pc + 100 mg SMZ/kg/PC par 24 heures divisés en doses égales toutes les 6 heures durant 14 jours.

Lors d'insuffisance rénale la posologie recommandée correspond à la table suivante

| Clearance de la mandé créatinine | Schéma posologique recommandé |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| >30 ml/min | posologie habituelle |
| 15-30 ml/min | la moitié de la posologie habituelle |
| <15 ml/min | utilisation contre-indiquée |

Limitations d'emploi**Contre-indications**

Hypersensibilité aux sulfonamide et/ou à la triméthoprime, insuffisance rénale et/ou insuffisance hépatique grave, pharyngite à streptocoques, érythème exsudatif multiforme ainsi que les changements importants de la formule sanguine, début de la grossesse ainsi que lors du dernier trimestre. Il en est de même en cas d'anémie mégalo-blastique par carence en acide folique.

Le Lagatrim ne doit pas être administré aux prématurés et aux nouveau-nés durant les six premières semaines de la vie.

Précautions

Le risque de survenue d'effets indésirables graves est accru chez les personnes âgées, chez les patients présentant une complication telle qu'une atteinte de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique, ainsi que lors de l'administration concomitante d'autres médicaments. Ce risque est fonction de la posologie et de la durée du traitement. Bien que rares, certains cas de décès ont été rapportés en relation avec des effets indésirables tels que dyscrasie sanguine, érythème exsudatif multiforme (syndrome de Stevens-Johnson), érythrodermie bulbeuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell) ou nécrose hépatique fulminante.

Afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables, le traitement par le Lagatrim doit être le plus court possible, surtout chez les sujets âgés. Pour les patients dont la fonction rénale est perturbée, établir la posologie en se conformant aux instructions spéciales.

Chaque fois que le Lagatrim est administré pendant de longues périodes, il est recommandé de contrôler régulièrement la formule sanguine. En cas de diminution significative d'un élément figuré du sang, il faut arrêter le traitement par le Lagatrim.

Les patients souffrant de dyscrasie sanguine grave ne seront traités par le Lagatrim qu'à titre exceptionnel. Cette préparation a été administrée occasionnellement à des sujets leucémiques sous cytotostatiques; il n'a été enregistré d'effet nocif ni sur la moelle osseuse ni sur la formule sanguine.

Tout comme d'autres antibiotiques, le Lagatrim peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux. Aussi convient-il d'en avertir les patientes afin qu'elles prennent des précautions supplémentaires.

Lors de traitement prolongé par le Lagatrim, on peut assister à une invasion par des germes non sensibles et des champignons. En cas de surinfection, il convient d'instaurer immédiatement une thérapie appropriée.

Chez les personnes âgées et chez les patients présentant une insuffisance rénale, des altérations hématologiques indiquant une carence en acide folique peuvent survenir, mais elles disparaissent grâce à l'administration d'acide folique.

La prudence est de rigueur chez les patients qui présentent des facteurs de risque accru de carence en acide folique en raison d'un traitement par la phénytoïne ou par d'autres antagonistes de l'acide folique, ou encore en raison de malnutrition.

On a constaté que la triméthoprime influe de manière néfaste sur le métabolisme de la phénylalanine. Chez les patients avec phénylcétonurie qui res-

pectent leur régime, cela n'a toutefois aucune importance.

Les sujets dits «acétyleurs lents» peuvent encourir un risque accru de réactions idiosyncrasiques aux sulfonamidés.

Lors d'administration prolongée, il convient d'effectuer des contrôles de l'urine et de la fonction rénale (surtout chez les patients présentant une atteinte rénale).

Au cours du traitement, s'assurer que l'apport hydrique et la diurèse sont suffisants afin d'éviter une cristallurie.

Lors d'apparition de réaction du derme ou d'autres effets secondaires importants il est impératif d'interrompre la thérapie immédiatement.

Durant une thérapie à long terme, un contrôle de la formule sanguine ainsi que les fonctions hépatiques est de rigueur.

Une carence en acide folique peut se renforcer. Elle est réversible lors d'une compensation par une préparation issue de l'acide folique.

Chez les patients souffrant de carence en G6PD ainsi que chez ceux présentant certaines hémoglobinopathies (Hb Zurich, Hb Cologne), le produit ne doit être utilisé - en raison de l'éventualité d'une hémolyse - qu'en cas d'absolue nécessité et à la posologie la plus faible possible.

La prudence est de rigueur chez les patients avec porphyrie ou dysfonctionnement thyroïdien. Il en va de même chez les patients souffrant d'allergies et d'asthme bronchique.

Grossesse, allaitement

Catégorie de grossesse C.

Les études faites chez l'animal ont démontré des effets indésirables sur le fœtus (tératogénicité) et il n'existe aucune étude contrôlée chez la femme enceinte. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être administré que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Si le traitement par le Lagatrim s'impose chez une femme enceinte, il est recommandé de lui administrer 5-10 mg d'acide folique par jour à titre complémentaire. On s'abstiendra autant que possible d'administrer du Lagatrim au cours du troisième trimestre de la grossesse, car cela pourrait augmenter le risque d'ictère nucléaire pour le nouveau-né (voir «contre-indications»).

La TM et le SMZ passent dans le lait maternel. Bien que les quantités absorbées par le nourrisson soient minimes, il convient de peser soigneusement le bénéfice attendu pour la mère face aux risques encourus par le nourrisson.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les éruptions cutanées et les troubles gastro-intestinaux.

Troubles généraux**Réactions d'hypersensibilité**

Comme avec tout médicament, des réactions allergiques - fièvre, oedème angioneurotique, réactions anaphylactoides et maladie sérique - peuvent survenir chez les patients hypersensibles aux composants de la préparation. Dans de rares cas, il a été signalé des infiltrats pulmonaires, tels qu'ils se produisent lors d'alvéolite allergique ou à éosinophiles. Ils peuvent se manifester par des symptômes tels que toux ou dyspnée. Si ces symptômes surviennent ou s'intensifient brusquement, il convient de procéder à une nouvelle évaluation du patient et d'envisager l'arrêt du traitement par le Lagatrim. Une périartérite noueuse ainsi qu'une myocardite allergique ont été observées dans de rares cas. Des infections fongiques telles que candidoses ont également été signalées.

Cités par ordre de fréquence décroissant, les effets indésirables suivants ont été observés:

Réactions cutanées

Elles sont le plus souvent légères et rapidement réversibles après l'arrêt du traitement. Photosensibilité, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et purpura rhumatoïde (syndrome de Schoenlein-Henoch) sont survenus dans de rares cas.

Troubles gastro-intestinaux

Nausées (avec ou sans vomissements), stomatite, diarrhée, glossite et, dans des cas isolés, colite pseudomembraneuse. Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés chez des patients qui avaient été traités par le co-trimoxazole; plusieurs de ces patients souffraient de maladies graves, dont le sida.

Troubles hépatiques

Nécrose hépatique, rares cas d'hépatite, ictère par obstruction, élévation des transaminases et de la bilirubine, cas isolés de «vanishing bile duct syndrome».

Troubles hématologiques

La plupart des altérations hématologiques qui ont été observées consistaient en manifestations légères et asymptomatiques. Elles se sont avérées réversibles après l'arrêt du traitement. Il s'agissait essentiellement de leucopénie, granulopénie et thrombopénie. Dans de très rares cas, elles prennent la forme d'une agranulocytose, d'une anémie (mégalo-blastique, hémolytique ou aplasique), d'une méthémoglobinémie, d'une pancytopénie ou d'un purpura.

Troubles rénaux

Il a été fait état, dans de rares cas, de troubles de la fonction rénale allant jusqu'à l'insuffisance rénale, de néphrite interstitielle, d'un taux élevé d'azote uréique sanguin (BUN), d'un taux sérique élevé de créatinine ainsi que de cristallurie. Les sulfonamides, y compris le co-trimoxazole, peuvent accroître la diurèse, en particulier chez les patients avec oedème cardiaque.

Troubles du système nerveux

Neuropathie (y compris névrite périphérique et paresthésies), hallucinations, uvéite. Une méningite aseptique ou des symptômes analogues à ceux de la méningite ont été décrits dans de rares cas. Ataxie, convulsions, dépressions, céphalées, vertiges et acouphènes ont également été signalés.

Troubles de l'appareil locomoteur

Des douleurs articulaires et musculaires ont été signalées dans de rares cas, de même que quelques cas de rhabdomyolyse.

Troubles du métabolisme

Des doses élevées de TM, telles qu'elles sont utilisées chez les patients avec pneumonie à *Pneumocystis carinii*, entraînent chez une grande partie des malades une augmentation constante, mais réversible, de la concentration de potassium dans le sérum. Même à la posologie recommandée, la TM peut entraîner une hyperkaliémie chez des patients avec troubles sous-jacents du métabolisme du potassium, insuffisance rénale ou traitement médicamenteux entraînant une hyperkaliémie. Chez de tels patients, il est justifié de procéder à une étroite surveillance du taux sérique de potassium. Des cas d'hyponatrémie ont été signalés. Chez des patients non diabétiques traités par l'association TM-SMZ, on observe - dans de rares cas - une hypoglycémie qui survient généralement après les premiers jours du traitement. Les patients avec troubles de la fonction rénale, affections hépatiques ou malnutrition ainsi que les patients recevant des doses élevées de TM-SMZ sont particulièrement à risque.

Effets indésirables chez les patients porteurs HIV

La fréquence des effets indésirables, en particulier des éruptions cutanées, de la fièvre, de la leucopénie et de l'élévation des transaminases, est nettement plus élevée chez les patients porteurs HIV traités par le Lagatrim que chez les non-porteurs.

Des cas isolés d'acidose métabolique ont été observés chez des patients recevant des doses élevées par voie intraveineuse en raison d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

Interactions

Chez les patients âgés qui ont pris parallèlement certains diurétiques (surtout des thiazidiques), il a été observé une incidence accrue de thrombopénies avec purpura.

Une augmentation des taux sanguins de digoxine peut survenir lors de traitement simultané par le Lagatrim, principalement chez les patients âgés.

Chez certains patients traités par la warfarine, un anticoagulant, le co-trimoxazole a entraîné une prolongation du temps de Quick. Aussi convient-il de penser à l'éventualité d'une telle interaction lors de l'administration du Lagatrim à des patients qui sont déjà sous anticoagulants. Le temps de prothrombine doit alors faire l'objet d'une nouvelle détermination.

Le co-trimoxazole peut inhiber le métabolisme hépatique de la phénytoïne. Administré aux doses habituelles, le co-trimoxazole a prolongé de 39% la demi-vie de la phénytoïne et a réduit sa clearance de 27%. Lors d'administration concomitante de ces deux substances, penser à l'éventualité d'un renforcement de l'effet de la phénytoïne.

L'efficacité des antidépresseurs tricycliques peut être réduite lorsque ceux-ci sont administrés en même temps que le Lagatrim.

Les sulfonamides, y compris le sulfaméthoxazole, peuvent évincer le méthotrexate de ses sites de fixation sur les protéines plasmatiques et compromettre son transport rénal, entraînant ainsi un accroissement du taux de méthotrexate libre et un renforcement de son activité. Le co-trimoxazole peut, en outre, amener à modifier la dose nécessaire d'hypoglycémifiants oraux.

Des rapports isolés signalent que des patients recevant, parallèlement au co-trimoxazole, une dose hebdomadaire de pyriméthamine supérieure à 25 mg pour la prophylaxie du paludisme peuvent développer une anémie mégalo-blastique.

Une atteinte réversible de la fonction rénale, décelée grâce à une élévation du taux sérique de la créatinine, a été observée chez des patients traités par le co-trimoxazole et par la ciclosporine à la suite d'une transplantation rénale. Cette interaction est vraisemblablement imputable à la TM.

Tout comme d'autres antibiotiques, le Lagatrim peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux.

Lors de l'administration concomitante d'indométacine et de co-trimoxazole, il peut y avoir élévation du taux sanguin de sulfaméthoxazole.

Surdosage

En cas de surdosage aigu, les symptômes suivants peuvent survenir: nausées, vomissements, céphalées, vertiges, torpeur, troubles psychiques et troubles de la vision; dans les cas graves: cristallurie, hématurie et anurie.

En cas de surdosage chronique: aplasie médullaire se traduisant par le tableau clinique d'une thrombopénie, leucopénie ou autres dyscrasies sanguines par carence en acide folique.

Selon les symptômes apparus, il convient d'envisager les mesures suivantes: lavage d'estomac, vomissement provoqué, accélération de l'élimination rénale par diurèse forcée (l'alcalinisation de l'urine accélère l'élimination du SMZ), hémodialyse (Remarque: la dialyse péritonéale est inefficace), contrôle de la formule sanguine et des électrolytes. En cas de dyscrasie sanguine ou d'ictère avérés, ces complications doivent faire l'objet de traitements spécifiques. A titre d'antidote, pour contrecarrer l'effet de la TM sur l'hématopoïèse, on peut administrer par voie i.m., pendant 5 à 7 jours, 3-6 mg de folinate de calcium.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostics

Le co-trimoxazole, notamment la triméthoprime qui est l'un de ses composants, peut fausser les résultats des tests de détermination du méthotrexate sérique par la méthode compétitive de liaison aux protéines, si ces tests utilisent comme protéine de liaison une dihydrofolate-réductase bactérienne. En revanche, le Lagatrim n'entraîne pas d'interaction avec les méthodes de détermination du méthotrexate par radio-immunologie.

La TM et le SMZ peuvent également fausser les résultats de la réaction de Jaffé (mise en évidence de la créatinine alcalinisée à l'aide de l'acide picrique): ces substances entraînent une estimation trop élevée des valeurs normales, de l'ordre de 10%.

Conservation

Conserver la préparation à température ambiante (15-25 °C) dans son emballage original, au sec et à l'abri de la lumière. Le Lagatrim ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur les blisters, le flacon et l'emballage avec la mention «Exp».

Le flacon ouvert du sirop doit être soigneusement fermé et conservé au maximum 10 jours au réfrigérateur (2-8 °C).

Numéros OICM

42035, 42612, 43709.

Mise à jour de l'information

Juillet 1998.
RL88

Lamotrigine Sandoz®

Sandoz Pharmaceuticals AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: Lamotriginum.

Excipients: Saccharinum natricum, Aromaticum Ribes nigrum, Vanillinum, Excipients pro compresso.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés à croquer, à déliter dans un liquide ou à avaler entiers, dosés à 5 mg (sécables), 25 mg, 50 mg, 100 mg ou 200 mg de lamotrigine.

Indications/Possibilités d'emploi

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

En monothérapie ou en association avec d'autres antiépileptiques pour le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation tonico-clonique secondaire et des crises tonico-cloniques d'emblée généralisées.

Enfants entre 2 et 12 ans

Lamotrigine Sandoz est indiqué en association avec d'autres antiépileptiques pour le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation tonico-

clonique secondaire et des crises tonico-cloniques d'emblée généralisées.

L'usage de Lamotrigine Sandoz est déconseillé en monothérapie initiale pour le traitement des enfants dont l'épilepsie vient d'être diagnostiquée pour la première fois.

Lorsque l'adjonction de Lamotrigine Sandoz permet de maîtriser l'épilepsie, on peut supprimer les autres antiépileptiques et poursuivre le traitement en utilisant Lamotrigine Sandoz en monothérapie.

Posologie/Mode d'emploi

Remarques générales

Le comprimé dispersible, à croquer, peut être soit croqué, soit mis en suspension dans un peu d'eau (l'eau doit au moins recouvrir le comprimé), soit être avalé entier avec un peu de liquide. Pour garantir le maintien de la dose thérapeutique chez l'enfant, il faut régulièrement contrôler le poids. En cas de modification du poids, il faut ajuster la dose en conséquence.

Si la dose calculée en fonction du poids (par exemple chez l'enfant ou l'insuffisant hépatique) ne correspond pas à un nombre de comprimés entiers, il faut arrondir la dose au nombre immédiatement inférieur de comprimés entiers.

Quand on supprime d'autres antiépileptiques pour les remplacer par Lamotrigine Sandoz en monothérapie ou quand on ajoute d'autres antiépileptiques à un traitement par Lamotrigine Sandoz, il faut tenir compte des répercussions possibles sur la pharmacocinétique de la lamotrigine et adapter la posologie en conséquence (voir «Pharmacocinétique»).

1. En monothérapie

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

En monothérapie, la dose initiale est de 25 mg de Lamotrigine Sandoz une fois par jour pendant deux semaines, puis de 50 mg une fois par jour pendant les deux semaines suivantes. Ensuite, il faut progressivement augmenter la posologie, toutes les 1-2 semaines, par paliers de 50-100 mg au maximum, jusqu'à obtention de l'effet optimal. Pour les cas non réfractaires, la dose d'entretien usuelle est comprise entre 100 et 200 mg par jour, en une ou deux prises.

Compte tenu du risque de réactions cutanées, il ne faut pas dépasser la dose initiale recommandée et il faut respecter les recommandations concernant la lente augmentation de la dose (voir «Mises en garde et précautions») et «Effets indésirables».

2. Traitement en association

a) Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Traitement en association avec d'autres antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, primidone, phénobarbital) ou d'autres médicaments induisant la glucuronisation de la lamotrigine (voir «Interactions») avec/sans autres antiépileptiques (sans valproate)

La posologie est de 25 mg une fois par jour pendant les deux premières semaines et de 50 mg par jour pendant les deux semaines suivantes, en deux prises par jour. Ensuite, il faut augmenter la posologie progressivement, toutes les 1-2 semaines, par paliers de 100 mg au maximum, jusqu'à obtention de l'effet optimal. La dose d'entretien usuelle est de 200-400 mg par jour, administrés en deux prises.

Traitement en association avec l'oxcarbazépine sans d'autres inducteurs ou inhibiteurs de la glucuronisation de la lamotrigine

La dose initiale de lamotrigine s'élève à 25 mg 1 fois par jour durant deux semaines, suivie d'une dose de 50 mg 1 fois par jour pendant deux semaines. Par la suite, la dose doit être augmentée de 50 à 100 mg au maximum toutes les une à deux semaines jusqu'à obtention d'une réponse optimale. La dose d'entretien nécessaire à obtention d'une réponse optimale est habituellement comprise entre 100 et 200 mg par jour sur la forme d'une prise quotidienne unique ou fractionnée en deux doses quotidiennes.

Traitement en association avec le valproate, avec/sans autres antiépileptiques

La dose initiale est de 25 mg un jour sur deux pendant les deux premières semaines, puis 25 mg une fois par jour pendant les deux semaines suivantes. Ensuite, la posologie doit être augmentée progressivement, toutes les 1-2 semaines, par paliers de 25-50 mg au maximum, jusqu'à obtention de l'effet optimal. La dose d'entretien usuelle est de 100-200 mg par jour, à prendre en une seule fois ou à fractionner en plusieurs prises.

Régime thérapeutique recommandé pour le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans

| Régime | Semaines | Semaines | Dose |
|---------------|----------|----------|---------------------|
| thérapeutique | 1+2 | 3+4 | d'entretien usuelle |
| Monothérapie | 25 mg | 50 mg | 100-200 mg |

| | | | |
|--|--------------------|------------------------|---|
| | 1x par jour | 1x par jour | en 1 ou 2 prises/jour. |
| | | | La dose doit être augmentée de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à obtention de |
| la | | | dose d'entretien. |
| ----- | | | |
| Traitement en association avec valproate: | | | |
| Quelque soit l'éventuelle co-médication | 25 mg 1 jour sur 2 | 25 mg 1x par jour | 100-200 mg en 1 ou 2 prises/jour. |
| | | | La dose doit être augmentée de 25 à 50 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à obtention de |
| la | | | dose d'entretien. |
| ----- | | | |
| Traitement en association sans valproate: | | | |
| Ce régime posologique doit être utilisé avec: phénytoïne carbamazépine mg phénobarbital primidone ou avec d'autres inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (cf. «Interactions») | 25 mg 1x par jour | 50 mg en 2 prises/jour | 200-400 mg en 2 prises/jour. |
| | | | La dose doit être augmentée de 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines |
| la | | | dose d'entretien. |
| ----- | | | |
| Traitement en association sans valproate: | | | |
| Avec l'oxcarbazépine sans inducteurs ni inhibiteurs de la glucuronisation de la lamotrigine | 25 mg 1x par jour | 50 mg 1x par jour | 100-200 mg en 1 ou 2 prises/jour. |
| | | | La dose doit être augmentée de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à obtention de |
| la | | | dose d'entretien. |
| ----- | | | |
| NB: Chez les patients qui prennent des antiépileptiques dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine est actuellement inconnue (voir «Interactions»), il faut choisir la posologie recommandée pour le traitement en association avec le valproate, en attendant de disposer de données adéquates. Compte tenu du risque de réactions cutanées, il ne faut pas dépasser la dose initiale recommandée et il faut respecter les recommandations concernant la lente augmentation de la dose (voir «Mises en garde et précautions») et «Effets indésirables». | | | |
| b) Enfants entre 2 et 12 ans | | | |

Lamotrigine Sandoz®

Traitement en association avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques ou d'autres médicaments induisant la glucuronisation de la lamotrigine (voir «Interactions»), avec/sans autres antiépileptiques (sans valproate)

La dose initiale de Lamotrigine Sandoz est de 0,6 mg/kg par jour, à fractionner en deux prises, pendant 2 semaines; puis de 1,2 mg/kg par jour pendant les deux semaines suivantes. Ensuite, il faut augmenter la posologie toutes les 1-2 semaines par paliers de 1,2 mg/kg au maximum jusqu'à obtention d'une réponse optimale. La dose d'entretien usuelle est de 2-15 mg/kg par jour en deux prises, la dose journalière maximale est de 400 mg.

Traitement en association avec l'oxcarbazépine sans d'autres inducteurs ou inhibiteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (chez les enfants à partir de 5 ans car l'oxcarbazépine ne doit pas être administrée chez l'enfant de moins de 5 ans)

La dose initiale de Lamotrigine Sandoz est de 0,3 mg/kg/jour, sous forme d'une prise quotidienne unique ou fractionnée en deux doses quotidiennes, pendant 2 semaines, puis de 0,6 mg/kg/jour, en prise unique journalière ou fractionnée en deux prises quotidiennes, pendant 2 semaines suivantes. Ensuite, il faut augmenter la posologie toutes les 1-2 semaines par paliers de 0,6 mg/kg/jour au maximum jusqu'à obtention d'une réponse optimale. La dose d'entretien usuelle nécessaire à l'obtention d'une réponse optimale est de 1 à 10 mg/kg/jour en prise unique journalière ou fractionnée en deux prises quotidiennes, la dose journalière maximale étant de 200 mg.

Traitement en association avec le valproate, avec/sans autres antiépileptiques

La dose initiale est de 0,15 mg/kg 1 fois par jour pendant 2 semaines puis de 0,3 mg/kg 1 fois par jour pendant les 2 semaines suivantes. Ensuite, il faut augmenter la posologie progressivement toutes les 1-2 semaines par paliers de 0,3 mg/kg au maximum, jusqu'à obtention de l'effet optimal. La dose d'entretien usuelle est de 1-5 mg/kg en une ou deux prises par jour, la dose journalière maximale étant de 200 mg.

Régime thérapeutique recommandées pour le traitement de l'épilepsie chez l'enfant entre 2 et 12 ans dans le cas d'un traitement en association d'autres antiépileptiques

| Régime thérapeutique | Semaines 1+2 | Semaines 3+4 | Dose d'entretien usuelle |
|----------------------|--------------|--------------|--------------------------|
| | | | |

Traitement en association avec valproate:

| | | | |
|---|-------------------------|-----------------------|---|
| Quelque soit l'éventuelle co-médication | 0,15 mg/kg* 1x par jour | 0,3 mg/kg 1x par jour | 1-5 mg/kg en 1 ou 2 prises/jour. |
| la | | | Jusqu'à obtention de dose d'entretien, la posologie doit être augmentée de 0,3 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à une dose journalière maximale de 200 mg. |

Traitement en association sans valproate:

| | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---|
| Ce régime posologique doit être utilisé avec: phénytoïne la carbamazépine phénobarbital primidone ou avec d'autres inducteurs de la | 0,6 mg/kg en 2 prises/ jour | 1,2 mg/kg en 2 prises/ jour | 2-15 mg/kg en 2 prises/ jour. |
| | | | Jusqu'à obtention de dose d'entretien, la posologie doit être augmentée de 1,2 mg/kg au |

| | | | |
|--|--|--|---|
| glucuronisation de la lamotrigine (cf. «Interactions») | | | maximum toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à une dose journalière maximale de 400 mg. |
|--|--|--|---|

Traitement en association sans valproate:

| | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|---|
| Avec l'oxcarbazépine sans inducteurs ni inhibiteurs de la glucuronisation de la lamotrigine | 0,3 mg/kg en 1 ou 2 prises/ jour | 0,6 mg/kg en 1 ou 2 prises/ jour | 1-10 mg/kg en 1 ou 2 prises/jour. Jusqu'à obtention de dose d'entretien, la posologie doit être augmentée de 0,6 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à une dose journalière maximale de 200 mg. |
|---|----------------------------------|----------------------------------|---|

NB: Chez les patients qui prennent des antiépileptiques dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine est actuellement inconnue (voir «Interactions»), il faut choisir la posologie recommandée pour le traitement en association avec du valproate, en attendant de disposer de données adéquates. * Si la dose journalière calculée chez les patients recevant du valproate est comprise entre 1,25 et 2,5 mg, Lamotrigine Sandoz peut être pris à raison de 2,5 mg (½ comprimé à 5 mg) tous les deux jours pendant les 2 premières semaines de traitement.

Si la dose journalière calculée chez les patients recevant du valproat est inférieure à 2,5 mg, il ne faut pas administrer Lamotrigine Sandoz.

Compte tenu du risque de réactions cutanées, il ne faut pas dépasser la dose initiale recommandée et il faut respecter les recommandations concernant la lente augmentation de la dose (voir «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»).

c) Enfants de moins de 2 ans

Pour l'instant, il n'existe pas suffisamment de données concernant l'utilisation de Lamotrigine Sandoz chez les enfants de moins de deux ans souffrant d'épilepsie. Il ne faut donc pas administrer le médicament à ces enfants.

3. Instructions posologiques particulières

a) Femmes prenant des contraceptifs hormonaux

Adaptation graduelle de la posologie de la lamotrigine chez les patientes prenant déjà de contraceptifs hormonaux

Bien qu'il pu être démontré qu'un contraceptif oral augmente la clairance de la lamotrigine (voir «Mises en garde et précaution» et «Interactions»), aucune adaptation des recommandations en vue de l'augmentation de la dose de lamotrigine seule en raison de la prise de contraceptifs hormonaux n'est requise. L'augmentation de la dose doit être effectuée conformément aux recommandations et dépend des situations suivantes: si la lamotrigine est administrée en association à un inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine comme, par exemple. La valproate, ou si la lamotrigine est administrée en association à un inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine comme, par exemple, la carbamazépine, la phénobarbital, la primidone ou la rifampicine, ou si la lamotrigine est administrée en complément sans que du valproate, de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital, de la primidone ou de la rifampicine ne soient pris en co-médication. Début de la prise de contraceptifs hormonaux chez les patientes recevant déjà des doses d'entretien de lamotrigine et AUCUN inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine:

Il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose d'entretien de lamotrigine au maximum du double en fonction de réponses cliniques individuelles (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»). Fin de la prise de contraceptifs hormonaux chez les patientes

prenant déjà des doses d'entretien de lamotrigine et AUCUN inducteur de la glucuronisation de lamotrigine:

Selon les réponses cliniques individuelles, il peut s'avérer nécessaire de réduire jusqu'à 50% la dose d'entretien de lamotrigine (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»). En outre, sous contraceptifs, les fluctuations suivantes sont à prendre en considération durant un cycle:

Durant les 3 premières semaines du cycle, les taux de lamotrigine peuvent chuter, ce qui peut affecter l'effet de la lamotrigine. Au cours de la 4^{ème} semaine du cycle - sans prise d'hormones - les taux de lamotrigine peuvent, par contre, augmenter, ce qui peut entraîner l'apparition d'effets indésirables. Les patientes doivent être informées de la survenue possible de telles fluctuations.

b) Patients âgés (plus de 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il n'y pas de différence significative entre les patients âgés et les adultes de moins de 65 ans sur le plan de la pharmacocinétique de la lamotrigine.

c) Insuffisance hépatique

La posologie recommandée en cas d'insuffisance hépatique repose sur une étude menée avec une dose unique de 100 mg de lamotrigine chez 24 patients (voir «Pharmacocinétique»). La dose initiale, les doses prescrites pendant la phase d'ajustement posologique et la dose d'entretien doivent généralement être réduites de 50% en cas d'insuffisance hépatique modérée (degré B de la classification de Child-Pugh) et de 75% en cas d'insuffisance hépatique sévère (degré C de la classification de Child-Pugh). La dose utilisée jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien ainsi que la dose d'entretien elle-même doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient (voir «Pharmacocinétique»).

Contre-indications

L'usage de Lamotrigine Sandoz est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité avérée à la lamotrigine et en cas d'insuffisance rénale sévère.

Mises en garde et précautions

Mise en garde importante

Eruption cutanée

On a signalé des réactions cutanées indésirables qui sont généralement survenues pendant les huit premières semaines suivant le début du traitement. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'éruptions cutanées légères et autolimitées, mais on a aussi signalé des réactions cutanées graves, engageant le pronostic vital, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (voir «Effets indésirables»). Chez l'adulte, l'incidence des réactions cutanées graves décrites comme étant un syndrome de Stevens-Johnson est d'environ 1/1000. Le risque est plus élevé chez les enfants que chez les adultes. D'après les données disponibles de diverses études, chez les enfants, l'incidence des éruptions cutanées qui exigent une hospitalisation est comprise entre 1/300 et 1/100.

Chez l'enfant, la survenue d'un exanthème peut être prise, à tort, pour une infection. C'est pourquoi, quand il apparaît des symptômes tels que exanthème et fièvre au cours des 8 premières semaines de traitement chez un enfant, il faut impérativement envisager l'hypothèse d'un effet indésirable du médicament.

Il semble en outre exister une étroite relation entre le risque global de réactions cutanées et les facteurs suivants:

doses initiales fortes et non-respect des recommandations concernant l'augmentation lente de la dose (voir «Posologie/Mode d'emploi»);

prise concomitante de valproate (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

La prudence s'impose également lors du traitement de patients avec des antécédents d'allergie ou d'éruption cutanée sous d'autres antiépileptiques car la fréquence des éruptions cutanées bénignes lors du traitement par la lamotrigine est environ trois fois supérieure chez ces patients comparé aux patients ne présentant pas de tels antécédents.

Tous les patients (adultes et enfants) chez lesquels il apparaît un exanthème doivent immédiatement être examinés. Il faut immédiatement supprimer le traitement par Lamotrigine Sandoz, sauf s'il est formellement établi qu'il n'y a pas de lien de causalité entre le traitement et les anomalies cutanées. Des exanthèmes ont également été décrits dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité, en association avec toutes sortes de symptômes systémiques tels que fièvre, adénopathies, oedème du visage et anomalies des paramètres hématologiques et hépatiques. Le degré de sévérité clinique de ce syndrome est très variable. Dans de rares cas, il peut conduire à une coagulopathie de consommation aiguë (coagula-

tion intravasculaire disséminée, CIVD) et à une défaillance de plusieurs organes. Il faut souligner que les premiers signes d'hypersensibilité (par exemple fièvre et adénopathies) peuvent se manifester avant même l'apparition des anomalies cutanées. S'il y a de tels symptômes, il faut immédiatement examiner le patient et arrêter le traitement par Lamotrigine Sandoz si les autres causes possibles ont été exclues.

Comme avec les autres antiépileptiques, une suppression brutale de Lamotrigine Sandoz peut provoquer un rebond des crises épileptiques. C'est pourquoi, sauf dans les cas où une suppression brutale est nécessaire pour des raisons de sécurité (par exemple à cause de réactions cutanées), il faut arrêter progressivement le traitement par Lamotrigine Sandoz, en diminuant les doses en l'espace de 2 semaines.

Contraceptifs hormonaux

Effets des contraceptifs hormonaux sur l'efficacité de la lamotrigine

Il a pu être démontré qu'une association éthinylestradiol/lévonorgestrel (30 µg/150 µg) a pour effet d'augmenter la clairance de la lamotrigine environ du double, ce qui entraîne une réduction des taux de lamotrigine (voir «Interactions»). Après la titration de la dose, des doses d'entretien plus élevées (jusqu'au double) de lamotrigine peuvent s'avérer nécessaires en vue d'obtenir un effet thérapeutique maximal. Chez les femmes ne recevant pas déjà un inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine mais prenant un contraceptif hormonal avec lequel un intervalle sans principe actif (par ex. semaine sans prise) est prévu, une augmentation graduelle temporaire des taux de lamotrigine est observée. Ces augmentations sont plus importantes lorsque les augmentations de la dose de lamotrigine sont

effectuées durant la semaine sans principe actif ou les jours précédents. (Veuillez vous reporter également à la sections «Instructions posologiques particulières», «Posologie/Mode d'emploi»). Dans la pratique clinique, ceci doit être pris en considération chez les femmes qui commencent ou finissent la prise de contraceptifs hormonaux durant le traitement par lamotrigine. Une adaptation de la dose de la lamotrigine peut également s'avérer nécessaire.

D'autres contraceptifs oraux et traitements hormonaux substitutifs (THS) n'ont pas été étudiés bien que ceux-ci puissent exercer un effet similaire sur la pharmacocinétique de la lamotrigine.

Effets de la lamotrigine sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux

Une étude sur les interactions, menée chez 16 sujets en bonne santé, a révélé qu'une prise de lamotrigine en association avec un contraceptif hormonal (association éthinylestradiol/ lévonorgestrel) entraîne une augmentation modérée de la clairance du lévonorgestrel ainsi qu'une modification des taux sériques de FSH et de LH (voir «Interactions»). La conséquence de ces modifications sur l'activité ovulatoire des ovaires n'est pas connue. On ne peut cependant pas exclure définitivement le fait que ces modifications puissent réduire l'efficacité contraceptive chez certaines patientes prenant un contraceptif hormonal en association avec de la lamotrigine. Par conséquent, les patientes doivent être invitées à signaler immédiatement de modifications de leurs menstruations, à savoir des métrorragies.

Dihydrofolate-réductase

La lamotrigine inhibe faiblement la dihydrofolate-réductase; c'est pourquoi, en cas de traitement prolongé, une interférence avec le métabolisme de la folate est possible.

Cependant, pendant des traitements durant jusqu'à un an, on n'a pas observé de modifications significatives du taux d'hémoglobine, du volume globulaire moyen ou des concentrations sériques ou érythrocytaires de folate. Dans le petit groupe étudié (n= 14) la concentration érythrocytaire de folate ne s'est pas modifiée pendant un suivi de 5 ans.

Insuffisance rénale

Des études menées avec une dose unique chez des insuffisants rénaux (taux de filtration glomérulaire <30 ml/min/1,73 m²) ont montré que la concentration plasmatique de lamotrigine n'était pas significativement modifiée. Cependant, comme il faut s'attendre à une accumulation du métabolite glucuronocouplé, il faut traiter les insuffisants rénaux avec prudence.

Epilepsie

On rapporte dans la littérature que les crises d'épilepsie sévères, y compris état de mal épileptique, peuvent induire une rhabdomyolyse, une défaillance de plusieurs organes et une coagulopathie de consommation aiguë (coagulation intravasculaire disséminée, CIVD) d'évolution parfois mortelle. Des cas similaires sont survenus sous traitement par lamotrigine.

Interactions

Les UDP-glucuronyltransférases semblent être les enzymes responsables du métabolisme de la lamotrigine. Rien n'indique que la lamotrigine provoque une induction ou une inhibition cliniquement significative des enzymes hépatiques responsables de la dégradation des médicaments, et l'apparition d'interactions entre la lamotrigine et les principes actifs métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 est plutôt improbable. La lamotrigine peut induire son propre métabolisme, mais cet effet est faible et probablement dénué de conséquences cliniques.

Effets d'autres médicaments sur la glucuronisation de la lamotrigine

| Principes | Principes | Principes |
|---|---|--|
| actifs, qui inhibent significativement pas la glucuronisation de la lamotrigine | actifs, qui induisent significativement la glucuronisation de la lamotrigine | actifs, qui n'inhibent ou n'induisent significativement la glucuronisation de la lamotrigine |
| Valproate | Carbamazépine Phénytoïne Primidone Phénobarbital Rifampicine Association Ethinylestradiol/ Lévonorgestrel* | Lithium Bupropion Olanzapine Oxcarbazépine |

* D'autres contraceptifs oraux et traitements hormonaux de substitutions (THS) n'ont pas été étudiés bien que ceux-ci puissent exercer des effets similaires sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine.

Interactions avec les antiépileptiques (voir «Posologie/Mode d'emploi»)

La valproate, qui inhibe la glucuronisation de la lamotrigine, diminue le métabolisme de la lamotrigine. La demi-vie d'élimination s'allonge, passant en moyenne de 29 heures à 70 heures (± 14 heures). Chez des patients traités par la carbamazépine et auxquels on a outre donné de la lamotrigine, des effets sur le SNC tels que vertige, ataxie, diplopie, vision floue et nausées ont été observés. En général, ces effets secondaires ont disparu dès que la dose de carbamazépine a été réduite. Un effet similaire a été observé dans le cadre d'une étude sur la lamotrigine et l'oxcarbazépine chez des sujets adultes en bonne santé. Toutefois, aucune étude n'a été menée à dose réduite.

Bien que l'on ait signalé des modifications de la concentration plasmatique d'autres antiépileptiques, les études contrôlées ne révèlent aucun signe d'une influence de la lamotrigine sur la concentration plasmatique des antiépileptiques utilisés en même temps.

Des études menées *in vitro* montrent que la lamotrigine ne refoule pas les autres antiépileptiques de leurs sites de fixation aux protéines. Les antiépileptiques tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone, qui provoquent une induction des enzymes hépatiques métabolisent les médicaments, induisent la glucuronisation de la lamotrigine et augmentent le métabolisme de la lamotrigine. Dans ce cas, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine peut diminuer à environ 15 heures.

Dans le cadre d'une étude menée chez des sujets adultes en bonne santé à des doses de 200 mg de lamotrigine et de 1200 mg d'oxcarbazépine, l'oxcarbazépine n'a provoqué aucune modification au niveau de la métabolisation de la lamotrigine et la lamotrigine n'a exercé aucune influence sur le métabolisme de l'oxcarbazépine.

Interactions avec d'autres substances psychotropes (voir «Posologie/Mode d'emploi»)

Chez 12 sujets, l'administration orale de doses répétées de bupropion n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique d'une dose unique de lamotrigine et a seulement provoqué une légère augmentation de l'AUC du métabolite glucuronocouplé de la lamotrigine. Dans le cadre d'une étude menée chez des sujets adultes en bonne santé, une dose de 15 mg d'olanzapine a eu pour effet de réduire l'AUC et la C_{max} de la lamotrigine respectivement de 24% et 20%. Un effet de cet ordre de grandeur n'est pas considéré comme cliniquement significatif. La lamotrigine à une dose de 200 mg n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique de l'olanzapine. Dans les expériences d'inhibition effectuées *in vitro*, l'incuba-

tion simultanée avec de l'amitriptyline, du bupropion, du clonazépam, de l'halopéridol ou du lorazépam n'a eu qu'une faible influence sur la formation du 2-N-glucuronocouplé, le principal métabolite de la lamotrigine. La signification clinique de ces observations est obscure étant donné qu'il n'existe pas d'études menées *in vivo*. Il faut donc être prudent lorsque l'on associe la lamotrigine à l'une de ces substances. Les données concernant le métabolisme du bufuralol dans les microsomes du foie humain indiquent que la lamotrigine ne diminue pas la clairance des médicaments qui sont essentiellement métabolisés par l'iso-enzyme CYP2D6. Les résultats d'études menées *in vitro* prouvent en outre qu'il est peu probable que la clozapine, la fluoxétine, la rispéridone, la sertraline ou la trazodone influent sur la clairance de la lamotrigine.

Chez 20 sujets sains qui ont reçu pendant 6 jours 2 g de gluconate de lithium anhydre deux fois par jour et 100 mg de lamotrigine une fois par jour, la pharmacocinétique du lithium n'était pas largement modifiée (<10% de réduction de l'AUC). L'influence de cette association médicamenteuse sur la pharmacocinétique de la lamotrigine n'a pas été explorée dans cette étude.

Interactions avec les contraceptifs hormonaux (voir «Mises en garde précautions») Effet des contraceptifs hormonaux sur la pharmacocinétique de la lamotrigine

Dans le cadre d'une étude menée sur 16 sujets, 30 µg d'éthinylestradiol/150 µg de lévonorgestrel sous la forme d'un contraceptif oral combiné ont provoqué une augmentation de près du double de la clairance orale de la lamotrigine, ce qui a entraîné une diminution moyenne de l'AUC de la lamotrigine de 52% et une diminution moyenne de la C_{max} de 39%. Les concentrations sériques de la lamotrigine ont augmenté progressivement au cours de la semaine sans principe actif (par ex. «semaine sans pilule»), les concentrations mesurées avant la prise à la fin de la semaine sans principe actif représentant en moyenne près du double de concentrations mesurées sous la co-médication.

Effet de la lamotrigine sur la pharmacocinétique du contraceptif hormonal

Dans le cadre d'une étude menée chez 16 sujets, une dose stable de 300 mg de lamotrigine n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du composant éthinylestradiol d'un contraceptif oral combiné. Une augmentation modérée de la clairance orale du composant lévonorgestrel a été observée, cette augmentation ayant entraîné une réduction moyenne de l'AUC du lévonorgestrel de 19% et une réduction moyenne de la C_{max} de 12%. La mesure de concentrations de FSH, de LH et d'oestradiol au cours de l'étude indique un certain déficit au niveau de la suppression de l'activité hormonale ovarienne chez quelques femmes bien que la détermination des taux de progestérone dans le sérum ne révèle aucune indication hormonale d'une ovulation chez une des 16 patientes. L'effet de l'augmentation modérée de la clairance du lévonorgestrel et des modifications des taux sériques de FSH et LH sur l'activité ovarienne ovulatoire est inconnue. Une diminution de l'efficacité contraceptive ne peut être exclue de façon certaine (voir «Mises en garde et précautions»). Les effets de la lamotrigine avec une autre posologie que 300 mg/jour n'ont jusqu'à présent pas été étudiés et des études sur d'autres médicaments contenant des hormones féminines n'ont pas encore été réalisées.

Interactions avec d'autres médicaments

Dans le cadre d'une étude menée chez 10 sujets masculins, la rifampicine a eu pour effet d'augmenter la clairance de la lamotrigine et de réduire la durée de demi-vie de la lamotrigine en raison de l'induction des enzymes hépatiques responsables de la glucuronisation. Chez les patients recevant un traitement d'accompagnement par la rifampicine, le régime thérapeutique recommandé dans le cas d'une co-médication de la lamotrigine avec des inducteurs de la glucuronisation devrait être utilisé (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Grossesse/Allaitement

Les études menées chez l'animal pour évaluer la toxicité de la lamotrigine sur la reproduction, avec des doses dépassant la dose thérapeutique humaine, n'ont montré aucun indice d'effet tératogène. Etant donné que la lamotrigine inhibe légèrement l'activité de la dihydrofolate-réductase, il y a théoriquement un risque de malformations si la mère est traitée par des inhibiteurs de l'acide folique pendant la grossesse.

Les données post-marketing de plusieurs registres prospectifs de grossesses ont documenté les résultats chez plus de 2000 femmes ayant reçu de la lamotrigine en monothérapie pendant le premier trimestre de leur grossesse. Bien que les données ne con-

Lamotrigine Sandoz®

tiennent aucune preuve d'un accroissement manifeste du risque général de malformations congénitales graves associées à un traitement par la lamotrigine, un registre a toutefois rapporté une augmentation du risque de cas isolés de fentes palatines et labiales. Une analyse compétente des données provenant de 6 autres registres n'a confirmé ce risque accru.

Les données sur l'utilisation de la lamotrigine en polythérapie sont insuffisantes pour pouvoir évaluer si le risque de malformation associé à d'autres agents peut être influencé par l'utilisation concomitante de la lamotrigine.

Lamotrigine Sandoz ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Les informations concernant l'emploi de la lamotrigine pendant l'allaitement sont limitées. Les premières données montrent qu'en général la lamotrigine atteint, dans le lait maternel, des concentrations représentant 40-60% des concentrations sériques. Chez un petit nombre d'enfants nourris au sein, la concentration sérique de lamotrigine a atteint une valeur à laquelle des effets pharmacologiques sont possibles. Il faut mettre en balance le bénéfice potentiel de l'allaitement et le risque possible de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Deux études menées chez des volontaires ont montré que la régularité des mouvements oculaires, l'oculomotricité, les oscillations du tronc et l'effet sédatif subjectif étaient comparables sous lamotrigine aux effets observés sous placebo. Dans les études cliniques de la lamotrigine, on a observé des effets secondaires nerveux centraux tels que vertiges et diplopie. D'une manière générale, il faut déterminer comment la lamotrigine agit avant d'autoriser le patient à conduire une voiture ou à utiliser une machine. Etant donné que la réaction à tous les antiépileptiques est variable d'un sujet à l'autre, le patient doit consulter le médecin pour savoir s'il peut conduire en dépit de son épilepsie.

Effets indésirables

Par convention, la fréquence des effets indésirables est classée comme suit: Très fréquemment (>1/10), fréquemment (>1/100, <1/10), occasionnellement (>1/1000, <1/100), rarement (>1/10'000, <1/1000), très rarement (<1/10'000).

Anomalies de la peau et du tissu sous-cutané

Dans les études cliniques concernant la monothérapie:

Très fréquemment: exanthème cutané (jusqu'à 12%).

Dans d'autres situations cliniques:

Très fréquemment: exanthème cutané (jusqu'à 12%).

Rarement: syndrome de Stevens-Johnson, oedème de Quincke.

Très rarement: Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).

Dans les essais cliniques menés en double insu avec lamotrigine en association avec d'autres médicaments, jusqu'à 10% des patients ont présenté des anomalies cutanées, alors que cette proportion était de 5% sous placebo. Chez 2% des patients il a fallu arrêter le traitement en raison de réactions cutanées. Les éruptions, le plus souvent de type maculopapuleux, surviennent en général au cours des 8 premières semaines de traitement et disparaissent après l'arrêt du traitement (voir «Mises en garde et précautions»).

Rarement, on a décrit des réactions cutanées graves, engageant potentiellement le pronostic vital, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell). Même si, dans la majorité des cas, les anomalies ont disparu après l'arrêt du traitement, des cicatrices irréversibles ont persisté chez quelques patients et on a recensé de rares cas mortels (voir «Mises en garde et précautions»).

Il semble en outre exister une étroite relation entre le risque global de réactions cutanées et les facteurs suivants:

doses initiales fortes et non-respect des recommandations concernant l'augmentation lente de la dose (voir «Posologie/Mode d'emploi»);

prise concomitante de valproate (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

On a également décrit des exanthèmes cutanés dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité, en association avec divers symptômes systémiques (voir «Perturbations du système immunitaire**»).

Perturbations hématologiques et lymphoïdes

Dans d'autres situations cliniques:

Rarement: leucopénie, thrombopénie.

Très rarement: anomalies hématologiques, notamment neutropénie, anémie, pancytopénie, anémie aplasique, agranulocytose, très rarement d'évolution mortelle.

Des anomalies hématologiques ont été observées aussi bien en relation avec des syndromes d'hypersensibilité que sans relation avec ces syndromes.

Perturbations du système immunitaire

Dans d'autres situations cliniques:

Très rarement: syndrome d'hypersensibilité** (y compris symptômes tels que fièvre, adénopathies, oedème du visage, anomalies hématologiques et hépatiques, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et défaillance de plusieurs organes).

** Des exanthèmes ont également été décrits dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité en association avec toutes sortes de symptômes systémiques tels que fièvre, adénopathies, oedème du visage et anomalies des paramètres hématologiques et hépatiques. Le degré de sévérité de ce syndrome est extrêmement variable; dans de rares cas, il peut conduire à une coagulopathie de consommation aiguë (coagulation intravasculaire disséminée, CIVD) et à une défaillance de plusieurs organes. Il faut souligner que les premiers signes d'hypersensibilité (par exemple fièvre et adénopathies) peuvent se manifester avant même l'apparition des anomalies cutanées. S'il y a de tels symptômes, il faut immédiatement examiner le patient et arrêter le traitement par Lamotrigine Sandoz, si les autres causes possibles ont été exclues.

Troubles psychiatriques

Dans d'autres situations cliniques:

Fréquemment: irritabilité (3%).

Occasionnellement: agressivité.

Rarement: confusion mentale.

Très rarement: tics, hallucinations.

Perturbations du système nerveux

Dans les études cliniques concernant la monothérapie:

Très fréquemment: céphalées (20%).

Fréquemment: somnolence, insomnie, sensations vertigineuses, tremblement, nystagmus. *Occasionnellement:* ataxie.

Dans d'autres situations cliniques:

Très fréquemment: céphalées (26%), sensation vertigineuse (35%), ataxie (20%), somnolence (13%).

Fréquemment: nystagmus, tremblement, insomnie.

Occasionnellement: agitation.

Très rarement: instabilité, anomalies des mouvements, aggravation d'une maladie de Parkinson, effets extrapyramidaux, choréoathétose et augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie. D'après des observations, lamotrigine peut aggraver les symptômes parkinsoniens chez les patients déjà atteints de maladie de Parkinson. Dans quelques cas, on a décrit des troubles moteurs extrapyramidaux et une choréoathétose chez des patients sans maladie préexistante correspondante.

Troubles oculaires

Dans d'autres situations cliniques:

Très fréquemment: diplopie (25%), vision floue (14%).

Rarement: conjonctivite.

Troubles gastro-intestinaux

Dans les études cliniques concernant la monothérapie:

Fréquemment: nausées (10%).

Dans d'autres situations cliniques:

Très fréquemment: nausées (19%), y compris vomissements, et diarrhée (16%).

Perturbations de la fonction hépatique et biliaire

Dans d'autres situations cliniques:

Très rarement: augmentation du taux des paramètres fonctionnels hépatiques, perturbation de la fonction hépatique, insuffisance hépatique.

Les perturbations de la fonction hépatique et l'insuffisance hépatique ont été constatées aussi bien sous forme isolée que dans le contexte du syndrome d'hypersensibilité. On a décrit une augmentation du taux des enzymes hépatiques et de rares cas de perturbation des fonctions hépatiques, y compris hépatite et insuffisance hépatique aiguë très rarement mortelle, ainsi que des pancréatites.

Appareil musculo-squelettique (perturbations fonctionnelles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os)

Dans d'autres situations cliniques:

Très rarement: réactions de type lupique.

Troubles généraux et réactions au site d'application

Dans d'autres situations cliniques:

Très fréquemment: fatigue (12%).

Surdosage

On a signalé la prise, en une fois, de doses représentant plus de 10 à 20 fois la dose thérapeutique

maximale. Il y a eu des symptômes tels que nystagmus, ataxie, obnubilation et coma. En cas de surdosage, il faut hospitaliser le patient, le surveiller et le traiter par deux mesures de soutien. Un lavage d'estomac peut être indiqué.

Propriétés/Effets

Code ATC: N03AX09

Mécanisme d'action

Lamotrigine Sandoz contient de la lamotrigine (une phényltriazine), un anticonvulsivant. Les résultats des études pharmacologiques permettent de supposer que la lamotrigine bloque, en fonction de l'usage, les canaux de sodium voltage-dépendants. Dans des expériences neurophysiologiques menées sur des neurones animaux en culture, la lamotrigine provoque un blocage, dépendant de l'usage et voltage-dépendant, des décharges qui se répètent en permanence et inhibe aussi bien la libération pathologique de glutamate, qui joue un rôle majeur dans la genèse des crises d'épilepsie, que les salves de potentiels d'action suscités par le glutamate.

Pharmacodynamie

Des tests spéciaux qui permettent d'évaluer l'effet des substances sur le système nerveux central ont été effectués chez des volontaires sains. Ils ont montré qu'à la dose de 240 mg, la lamotrigine avait le même effet qu'un placebo. Il n'y avait ni perturbation significative de la régularité des mouvements oculaires et de l'oculomotricité, ni accentuation des oscillations du tronc, ni effet sédatif subjectif.

Pharmacocinétique

Absorption

Chez les volontaires sains, on a constaté que lamotrigine était rapidement et totalement résorbée à partir du tractus gastro-intestinal, sans effet de «premier passage» notable et avec une biodisponibilité complète (Fabs = 0,98 ± 0,05). Dans des études biodisponibilité après la prise orale d'une dose de 100 mg de Lamotrigine Sandoz, la valeur de Tmax (délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale) est d'environ 1,3 heures.

Après l'administration d'une dose de 100 mg de lamotrigine à 23 volontaires sains, la valeur moyenne de Cmax a été de 1,4 ± 1,2 µg/ml.

En cas de prise d'aliments, la concentration plasmatique maximale est atteinte un peu plus tard. Cela n'a toutefois probablement pas de conséquence clinique puisque la quantité absorbée reste inchangée.

Le profil pharmacocinétique est linéaire jusqu'à 450 mg, la dose maximale testée. Il existe d'importantes fluctuations interindividuelles sur le plan de la concentration maximale à l'état d'équilibre. Cependant, chez un sujet donné, la concentration fluctue très peu.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 55%.

Le volume de distribution est indépendant de la dose et compris entre 0,92 et 1,22 l/kg. Il est peu vraisemblable qu'un déplacement de la lamotrigine de ses sites de fixation aux protéines plasmatiques, provoqué par d'autres médicaments, induise des phénomènes toxiques. Il n'existe pas de données à propos du franchissement de la barrière placentaire. Des données préliminaires indiquent que la lamotrigine passe dans le lait maternel, à une concentration représentant environ 40-60% de la concentration sérique (voir «Grossesse/Allaitement»).

Métabolisme

Il semble que les enzymes responsables du métabolisme de la lamotrigine soient les UDP-glucuronyltransférases. Dans une étude, après la prise de 240 mg, environ 94% de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines, dont en moyenne environ 10% sous forme de lamotrigine inchangée, 76% sous forme de 2-N-glucuronide, 10% sous forme de 5-N-glucuronide, 0,14% sous la forme d'un métabolite 2-N-méthyl et 4% sous la forme de métabolites non identifiés précisément.

Après la prise répétée de 150 mg de lamotrigine deux fois par jour chez des volontaires sains, on a constaté une légère induction du métabolisme propre de la substance: à l'état d'équilibre, la demi-vie de la lamotrigine a diminué de 25%.

Cependant, rien n'indique que la lamotrigine induise le système enzymatique du cytochrome P450 à un point tel que l'on puisse s'attendre à des interactions médicamenteuses cliniquement notables.

Élimination

Chez l'adulte sain, la clairance moyenne à l'état d'équilibre est de 39 ± 14 ml/min. La clairance de la lamotrigine est en premier lieu métabolique, avec élimination ultérieure du produit glucuronocconjugué dans les urines. Moins de 10% de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines et environ 2% seulement de la substance sont éliminés dans les selles. La clairance et la demi-vie sont indépen-

dantes de la dose. Chez l'adulte en bonne santé, la demi-vie d'élimination moyenne est comprise entre 24 et 35 heures. La demi-vie d'élimination de la lamotrigine est fortement modifiée par un traitement concomitant; si la lamotrigine est administrée en même temps qu'un inducteur de la glucuronidation tel que carbamazépine ou phénytoïne, sa demi-vie diminue à environ 15 heures. Par contre, en cas d'administration concomitante de valproate seul, la demi-vie d'élimination peut augmenter jusqu'à une valeur moyenne de 70 heures (\pm 14 heures).

La clairance corporelle totale est très variable d'un sujet à l'autre, parce que la vitesse du métabolisme est variable. Chez une seule et même personne, la variabilité est moins marquée. Chez les volontaires sains, la valeur moyenne est de 0,50 ml/min/kg (Q0 = 0,06).

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Enfants

La clairance ajustée au poids corporel est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. La valeur maximale est observée chez les enfants de moins de 5 ans. La demi-vie d'élimination de la lamotrigine est généralement plus courte chez l'enfant que chez l'adulte (en moyenne environ 7 heures) quand Lamotrigine Sandoz est administré avec des inducteurs enzymatiques tels que carbamazépine et phénytoïne. En cas d'administration concomitante de Lamotrigine Sandoz et de valproate seul, la valeur moyenne de la demi-vie peut atteindre 45-50 heures.

Il n'existe encore que peu de données concernant les enfants de moins de 2 ans.

Patients âgés

Les résultats d'une analyse de population incluant des épileptiques jeunes et âgés n'ont pas montré de modification clinique notable de la clairance de la lamotrigine chez les personnes âgées. Après des prises uniques, la clairance était de 35 ml/min chez des sujets de 20 ans, contre 31 ml/min chez des septuagénaires, ce qui correspond à une diminution de 12%. Après 48 semaines de traitement, la diminution de la clairance était de 10% (41 ml/min chez les patients jeunes, contre 37 ml/min chez les patients âgés). On a en outre étudié la pharmacocinétique de la lamotrigine chez 12 volontaires âgés en bonne santé. Après une prise unique de 150 mg, la clairance a été en moyenne de 0,39 ml/min/kg, ce qui se situe dans la fourchette de la clairance moyenne (entre 0,31 et 0,65 ml/min/kg) qui a été établie dans 9 études menées chez des adultes de moins de 65 ans, après des prises uniques de doses allant de 30 à 450 mg.

Insuffisance rénale

On n'a pas encore l'expérience de ce médicament chez les insuffisants rénaux. Des études pharmacocinétiques menées avec une dose unique chez des insuffisants rénaux ont montré que la pharmacocinétique de la lamotrigine était peu modifiée, mais que la concentration plasmatique du principal métabolite glucuroconjugué était multipliée par presque 8 par suite de la réduction de la clairance rénale (voir «Mises en garde et précautions»).

Insuffisance hépatique

Une étude a permis de comparer 24 volontaires souffrant d'insuffisance hépatique plus ou moins marquée à 12 volontaires sains, du point de vue de la pharmacocinétique de doses uniques de lamotrigine. Chez les insuffisants hépatiques (classification de Child-Pugh), la valeur moyenne de la clairance a été de 0,31 ml/min/kg (degré A), 0,24 ml/min/kg (degré B) et 0,10 ml/min/kg (degré C), contre 0,34 ml/min/kg chez les sujets sains (voir «Pharmacocinétique»). La dose initiale, les doses prescrites pendant la phase d'ajustement posologique et la dose d'entretien doivent généralement être réduites de 50% en cas d'insuffisance hépatique modérée (degré B de la classification de Child-Pugh) et de 75% en cas d'insuffisance hépatique sévère (degré C de la classification de Child-Pugh). Les doses utilisées jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien et la dose d'entretien elle-même doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Données précliniques

Mutagénicité

Les résultats d'une batterie de tests de mutagénicité indiquent que la lamotrigine ne fait pas encourir de risque génétique à l'être humain.

Cancérogénicité

Des études de longue durée menées chez le rat et la souris n'ont pas montré de cancérogénicité de la lamotrigine.

Fertilité

Lors des études de toxicité sur la reproduction, la lamotrigine n'a pas perturbé la fertilité des animaux.

Par contre, il n'existe pas d'information concernant l'espèce humaine.

Pharmacologie de sécurité

Les effets de la lamotrigine sur le courant ionique dans les canaux potassiques hERG ont été mesurés dans des cellules rénales (HEK-293) d'embryons humains, transfectées de façon stable. Ce test a été effectué dans un domaine de concentrations allant jusqu'au seuil de solubilité. Une inhibition des courants hERG canalaires a été constatée de façon concentration-dépendante. La valeur IC50 nominale a été évaluée à 323,0 μ M (correspondant à un composant actif de 82,7 μ g/ml). La pertinence clinique de l'inhibition *in vitro* observée des canaux hERG par la lamotrigine n'est pas clairement déterminée. Sur la base d'une concentration plasmatique clinique maximale de 20 μ g/ml (78 μ M) et d'une fixation protéique de 55% de la lamotrigine, la valeur IC50 dans l'étude hERG réalisée *in vitro*, évaluée de façon conservative, était cependant d'au moins 9 fois celle de la concentration non liée de 9 μ g/ml (35 μ M) chez l'être humain.

Remarques particulières

Conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarque concernant le stockage

Conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité, à température ambiante (15-25 °C), et hors de portée des enfants.

Estampille

57412 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Sandoz Pharmaceuticals SA, 6312 Steinhausen/Cham.

Mise à jour de l'information

Juillet 2006.

Lavasept®

B. Braun Medical AG

Composition

Principe actif: Polihexanidum.

Excipients

Lavasept concentré: Macrogolum 4000 10 mg/ml, Aqua.

Lavasept dilution prête à l'emploi: Macrogolum 4000 0,02 mg/ml, Solutio Ringer (chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium, aqua).

Propriétés/Effets

Code ATC: D08AC05

Lavasept est un antiseptique pour l'application locale et contient comme principe actif le biguanide polyhexanide (PHMB) mentionné plus haut, en solution aqueuse. Il est exempt de iode, de mercure, de PVP et d'aldéhyde.

L'adjonction de Macrogol (polyéthylène-glycol 4000) sert à optimiser la mouillabilité des plaies par réduction de la tension superficielle.

Action antiseptique/Etat de décontamination

Lavasept a un effet bactéricide et possède un large spectre d'action contre les bactéries et les champignons, y compris les germes à problèmes dans le traitement des plaies, en particulier les staphylocoques, les entérocoques, le *Pseudomonas aeruginosa* et les bactéries intestinales comme *E. coli*.

Dans l'essai quantitatif en suspension, ce large spectre d'action bactéricide et fongicide n'était pas affecté, même sous charge d'albumine (0,2%), ainsi que sous une charge encore plus élevée, proche de la réalité, de 10% de sang natif humain escomptée lors d'un contact avec une plaie.

Car même sous une charge de ce type, on observait un effet bactéricide intense avec des facteurs de réduction élevés dès 15-30 minutes de durée d'action. Pour le traitement antiseptique des plaies, il faut de toute façon s'attendre à des durées d'action de cet ordre.

Lavasept ne provoque pas de symptômes d'irritation locale, il ne brûle ni sur la plaie, ni sur la peau. L'expérience montre que même l'application de Lavasept pendant une période prolongée n'influence pas la formation du tissu de granulation. En revanche, le contact avec du cartilage aseptique est à éviter (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Par la combinaison de ces deux propriétés - décontamination efficace et bonne tolérance des tissus - Lavasept optimise doublement le potentiel de guérison des plaies. Il est ainsi possible, en recouvrant continuellement la plaie d'un pansement antiseptique à base de Lavasept, d'obtenir même à long terme une guérison ininterrompue par le maintien de l'état de décontamination (plaie aseptique ou seulement

avec colonisation par des saprophytes, selon le degré de propreté).

On peut observer ce phénomène pendant la phase postopératoire, par exemple au fait que des implants autologues de tissu spongieux laissés complètement ou partiellement à découvert sont intégrés normalement sans symptômes de rejet, et que des parties osseuses découvertes, mais encore suffisamment vascularisées, sont revêtues normalement de tissu de granulation bien adhérent.

Ces propriétés de Lavasept sont essentielles dans l'ostéite chronique. Ici, il est particulièrement important, dans toutes les phases du traitement et par les mesures chirurgicales correspondantes, de préparer le mieux possible le lit de la plaie pour garantir la réussite des interventions réparatrices, comme les plasties cutanées et musculaires, ainsi que les comblements de pertes de substance osseuse.

Il faut absolument insister sur le fait que Lavasept est un antiseptique local, et qu'il joue donc principalement le rôle d'un adjuvant dont on ne peut attendre les conditions de cicatrisation souhaitées et favorables que si les principes reconnus en chirurgie sont correctement appliqués (vascularisation avec débridement correspondant, stabilisation en cas d'instabilité). Lavasept ne remplace pas un traitement chirurgical insuffisant.

Pharmacocinétique

Lorsque Lavasept était utilisé conformément aux prescriptions pour des applications locales, on n'observait pas de résorption systématique de PHMB (concentration du principe actif dans le sang et l'urine inférieure à la limite de détection de 10 μ g/ml). Il en était ainsi même en cas de rinçage et de mouillage continuels de grandes plaies opératoires lors d'interventions sans hémostase et d'une durée de 2 heures et plus; on ne constatait pas non plus de résorption générale en présence de pansements antiseptiques laissés pendant des semaines sur des plaies en phase de granulation (après 58 semaines au max. dans un cas documenté).

Indications/Possibilités d'emploi

Lavasept peut être utilisé pour le traitement antiseptique des plaies et la prophylaxie d'infections des os et des tissus mous comme par exemple:

Rinçage antiseptique préparatoire des foyers d'ostéite.

Rinçage intraopératoire et humidification antiseptique du champ opératif.

Rinçage antiseptique répété de la plaie en cas d'infection d'une endoprothèse totale.

Humidification des compresses, le nettoyage antiseptique des implants et des instruments.

Pansement antiseptique de plaies avec des longuettes imbibées de Lavasept.

Traitement par rinçages antiseptiques des foyers infectieux en chirurgie dentaire.

Pansement antiseptique des plaies des parties molles, chez des tumeurs exulcérées et infectées des parties molles; rinçage des abcès et des phlegmons percés.

Posologie/Mode d'emploi

Lavasept ne doit être utilisé qu'en application locale et seulement en dilution de 0,2 mg/ml à 0,4 mg/ml du concentré.

Le concentré doit être dilué avant l'utilisation, voir rubrique «Remarques particulières». La dilution prête à l'emploi avec une dilution de 0,4 mg/ml peut être utilisée directement.

Pour les germes Gram négatifs, on recommande une dilution de 0,4 mg/ml de polihexanide, en pédiatrie une dilution de 0,2 mg/ml de polihexanide.

En ce qui concerne le petit enfant et le nourrisson, on dispose d'encore trop peu d'expérience, si bien que l'emploi de Lavasept ne doit être envisagé que dans les indications impératives.

Mode d'emploi

Drainages aspiratifs avec rinçage: la méthode suivante a donné de bons résultats: Une instillation de solution de Ringer sert de base. On interrompt celle-ci 1-2 fois par jour pour y intercaler pendant 1-2 (4) heures une instillation de solution Lavasept. Interrompre le rinçage en cas de rétention.

Rinçage préparatoire des foyers d'ostéite avec une canule à bout arrondi par des canaux existants de fistules ou par un drain fixe.

Rinçage des abcès ouverts et des phlegmons au moyen d'une canule à partir des sites de drains ou par des drains de rinçage.

Pansement antiseptique des plaies: on le réalise avec des longuettes ou des compresses. Le pansement est humidifié 2-4 fois par jour.

Lysedil®

Contre-indications

Lavasept ne peut être utilisé que sous forme diluée et pour des applications locales. Lavasept est contre-indiqué :

en cas d'une hypersensibilité au principe actif ou aux excipients de Lavasept ;
pour les opérations aseptiques des articulations (risque d'endommager le cartilage! Voir rubrique «Mises en garde et précautions»). Si Lavasept devait malgré tout entrer en contact avec le cartilage aseptique, un rinçage supplémentaire immédiat avec une solution de Ringer ou de NaCl s'impose ;
dans toute la région du SNC et des méninges y compris la région intralombaire ;
dans l'oreille moyenne et interne, ainsi que dans l'oeil ;
en cas de danger d'une rétention ;
pour un rinçage intrapéritonéal ;
résorption due à la pression (lavage sous pression dans l'espace médullaire etc.).

Mises en garde et précautions

En expérimentation animale, Lavasept inhibe la croissance embryonnaire du cartilage. Chez l'homme, certaines observations suggèrent que Lavasept peut aussi endommager le cartilage intact si on le laisse agir longtemps.

Cependant le rinçage des articulations atteintes d'infection chronique est licite, si l'articulation atteinte est déjà très endommagée et que l'on prévoit une arthrothèse ou le remplacement par une endoprothèse totale.

Lors de l'emploi de Lavasept, il faut éviter soigneusement toute rétention (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi»).

Interactions

Aucune connue à ce jour.

Surdosage

Lors d'un surdosage local et à la suite d'une résorption systématique un exanthème généralisé ou une poussée de fièvre sont possibles. Ces symptômes disparaissent rapidement sans laisser de traces. Si par erreur, quelqu'un absorbe du Lavasept par voie orale, un lavage d'estomac s'impose.

Remarques particulières

Remarques concernant la manipulation

Le concentré doit être dilué avant l'utilisation de manière suivante :

Pour 0,4 mg/ml : 2 ml Lavasept concentré est dilué avec 1000 ml de solution Ringer stérile.

Pour 0,2 mg/ml : 1 ml Lavasept concentré est dilué avec 1000 ml de solution Ringer stérile.

Incompatibilités

Les biguanides font partie du groupe des substances à activité cationique, ils sont donc incompatibles avec certaines liaisons organiques anioniques (tensides anioniques etc.). Pour la préparation de la solution diluée prête à l'emploi, on utilisera donc seulement de la solution de Ringer.

Conservation

Lavasept concentré et Lavasept dilution ne peuvent être utilisés au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage après : «Utilisable jusqu'au».

Après ouverture, le Lavasept concentré ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage. La dilution prête à l'emploi préparée par soi-même doit être consommée en l'espace de deux jours.

Remarques concernant le stockage

Conserver à une température inférieure à 25 °C, en récipient clos et à l'abri de la lumière.

Mise à jour de l'information

Septembre 2007.

Lysedil®

Vifor SA

Sédatif, antihistaminique pour bébéset enfants

Composition

5 ml de sirop Lysedil contiennent :

Principes actifs : Prométhazine hydrochloridum 6 mg ; Belladonnae alcaloidea 0,015 mg.

Excipients : Xylitolum ; Cyclamas ; Saccharinum ; Aromatica ; Conserv. : E 202, E 211 ; Color. : E 150. Excip. ad solut.

Propriétés/Effets

La prométhazine est un dérivé phénothiazinique puissamment sédatif. Elle possède aussi des propriétés antihistaminiques H1, anti-émétiques et antispasmodiques. Les alcaloïdes atropiniques exercent un effet antispasmodique.

Pharmacocinétique

La prométhazine est bien absorbée au niveau gastro-intestinal. Son effet sédatif et antihistaminique ap-

paraît 20 min après l'administration orale. L'effet sédatif dure 2-8 h selon la dose, l'effet antihistaminique environ 12 h. La prométhazine est largement distribuée dans les tissus et est à 80-90% liée aux protéines plasmatiques. Elle traverse la barrière placentaire. Elle est métabolisée dans le foie et éliminée lentement dans l'urine et les fèces principalement sous forme de glucuronides et sulfoxydes inactifs.

Les alcaloïdes de la belladone sont bien absorbés au niveau gastro-intestinal. On connaît mal leur distribution. Ils sont excrétés dans l'urine, principalement sous forme de métabolites.

Indications/Possibilités d'emploi

Agitation, excitation, troubles du sommeil.

Spasmes digestifs et viscéraux, vomissements.

Toux spasmodiques et d'irritation.

L'utilisation de Lysedil comme antihistaminique n'est souhaitable que si une sédation est également recherchée.

Pour les enfants de moins de 1 an, les indications doivent être établies de manière particulièrement stricte et restrictive, cela en raison d'une relation possible entre l'administration de phénothiazines et le syndrome de mort subite du nourrisson (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS).

Posologie/Mode d'emploi

Sédatif de jour, antihistaminique, antitussif : 3x/jour avant les repas. Jusqu'à 1 an : 2,5-5 ml ; de 1 à 4 ans : 5-7,5 ml ; de 4 à 9 ans : 7,5-10 ml ; au-dessus de 9 ans et adolescents : 10-15 ml.

Troubles du sommeil : dose unique peu avant le coucher. Jusqu'à 1 an : 5-7,5 ml ; de 1 à 4 ans : 7,5-10 ml ; de 4 à 9 ans : 10-15 ml ; au-dessus de 9 ans et adolescents : 15 ml.

Lysedil ne doit être administré aux enfants de moins de 1 an que sur prescription médicale.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants.

Glaucome à angle fermé.

Enfants gravement malades ou déshydratés.

Précautions

En raison d'une relation possible entre l'administration de phénothiazines et le SIDS, la préparation doit en général être utilisée avec précaution chez les enfants de moins de 1 an. L'utilisation est contre-indiquée chez les nouveau-nés (en particulier les prématurés), lors d'anamnèse d'épisode d'apnée (near miss SIDS), en cas de SIDS chez les frères et sœurs et en général lors de problèmes cardio-respiratoires.

Eviter d'associer Lysedil à des somnifères ou à d'autres médicaments d'action sédatif.

Effets indésirables

Eventuellement légère sécheresse buccale.

En cas d'administration à haute dose, des effets secondaires extrapyramidaux sont possibles.

Interactions

La prométhazine peut potentialiser les médicaments à action centrale.

Surdosage

Chez les enfants, un surdosage de prométhazine peut se manifester par une hyperactivité paradoxale, des mouvements anormaux, des cauchemars et de la dépression respiratoire. Traitement symptomatique. Une hypotension sévère peut répondre à l'administration de norépinéphrine ou de phényléphrine. En cas d'intoxication par voie orale, le lavage d'estomac précoce est indiqué.

Remarques particulières

Conservation

Jusqu'à la date indiquée par «EXP» sur l'emballage.

A tenir hors de portée des enfants.

Numéros OICM

31768.

Mise à jour de l'information

Décembre 1991.

RL88

Méthotrexate «Ridupharm»

ProReo Pharma AG

Concentré pour la préparation de perfusions

Cytostatique (antagoniste de l'acide folique)

Composition

1 ampoule à 1 ml contient : Methotrexatum 10 mg ut Methotrexatum Natrium, Natrii chloridum, Aqua q.s. ad solutionem.

1 ampoule à 5 ml contient : Methotrexatum 50 mg ut Methotrexatum Natrium, Natrii chloridum, Aqua q.s. ad solutionem.

Propriétés/Effets

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique doué d'action cytotoxique qui appartient au groupe des antimétabolites. Son poids moléculaire est de 454,44. Le méthotrexate agit essentiellement durant la phase «S» de la division cellulaire par inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase et blocage de la réduction de l'acide dihydrofolique (FH2) en acide tétrahydrofolique (FH4). Les folates réduits activés jouent un rôle important dans la transmission des unités C1 et dans la synthèse des bases pyrimidiques et puriques ainsi que dans celles des acides aminés. Par conséquent, le méthotrexate, en réduisant au niveau intracellulaire FH4 et les folates réduits activés, provoque une inhibition de la synthèse de l'ADN, ARN et des protéines. L'action cytotatique du méthotrexate correspond in vitro à l'inhibition de la synthèse de l'ADN.

Les tissus à forte prolifération, tels que les cellules malignes, la moelle épinière, les cellules foetales, l'épiderme, la muqueuse, sont généralement sensibles à cette action du méthotrexate.

Dans le psoriasis, la prolifération cellulaire de l'épiderme est très augmentée par rapport à une peau intacte. Cette différence dans le degré de prolifération cellulaire représente le point de base pour l'emploi de méthotrexate dans le psoriasis généralisé, particulièrement grave et résistant au traitement conventionnel ainsi que dans l'arthrite psoriasique.

L'action du méthotrexate peut être supprimée par l'administration d'acide folinique, sous forme de folinate de calcium. L'acide folinique subit une transformation intracellulaire en acide tétrahydrofolique et acides N 5-10-méthyltétrahydrofolique avec pour précurseur l'acide N 5-méthyltétrahydrofolique et provoque, en contournant le blocage de la dihydrofolate réductase par le méthotrexate le remplissage du pool intracellulaire en folates réduits.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale allant jusqu'à 30 mg/m², vite le méthotrexate est pratiquement complètement absorbé et en cas de dosage supérieur à 80 mg/m², il est absorbé incomplètement. Après administration orale, les pics de concentrations plasmatiques sont mesurés au bout de 1 à 2 heures et après application i.v., au bout de 30 à 60 minutes.

Lors d'une thérapie à hautes doses, les concentrations plasmatiques mesurées immédiatement après la fin de la perfusion sont de l'ordre de 10 -3 mol/l.

Distribution

On présume que la concentration plasmatique du méthotrexate après application i.v. suit un déroulement en 3 phases. Les demi-vie moyennes sont de 45 minutes et correspondent à la phase de répartition. La deuxième phase de 3-4 heures reflète la clairance rénale. La troisième phase terminale de 27 heures est soumise à de fortes variations (6-69 heures).

Le méthotrexate est lié aux protéines sériques à raison de 50%.

La répartition du méthotrexate administré i.v. se fait rapidement dans l'espace extracellulaire et dans l'ensemble des liquides corporels pour occuper un volume correspondant à env. 76% du poids corporel. Le méthotrexate se trouve surtout dans le foie, la bile, les reins et la rate. La répartition dans le LCR, les cavités pleurale et péritonéale se produit lentement et en premier lieu lors de thérapie fortement dosée. En particulier, au cours d'un traitement à hautes doses, les épanchements pleuraux ou les ascites peuvent agir comme compartiment autonome («troisième espace»), libérant lentement le méthotrexate, ce qui peut allonger la demi-vie plasmatique et conduire à des signes de toxicité.

En administration parentérale, compte tenu du passage limité à travers la barrière hémato-encéphalique, les concentrations dans le LCR sont insuffisantes au plan thérapeutique. Des concentrations élevées peuvent être obtenues, si besoin en est, par administration intrathécale. Le passage dans le plasma ne se fait par ce mode d'administration que lentement de sorte que les concentrations plasmatiques se maintiennent durant un grand laps de temps. Les pics plasmatiques atteints après administration intrathécale sont comparables à ceux mesurés avec une posologie orale.

Métabolisme

Le méthotrexate n'est que très faiblement métabolisé par la flore intestinale. En particulier après l'administration de doses élevées, on trouve ses métabolites dans le foie, le plasma et l'urine. Leur pourcentage atteint moins de 10% de la dose administrée par voie parentérale.

Le métabolite principal est l'acide 4-amino-4-désoxy-N 10 -méthylptéroïque. Son efficacité n'atteint toutefois qu'environ 1/200 de celle du méthotrexate.

On retrouve dans les urines de 24 heures 1-11% d'une dose sous forme de méthotrexate 7-hydroxylé.

Élimination

L'élimination du méthotrexate est rénale.

En injection i.v. bolus ou en perfusion courte et en présence d'une fonction rénale normale, le méthotrexate est éliminé dans les 24-30 heures à 80-95% sous forme inchangée par les reins.

On présume que la concentration plasmatique du méthotrexate après application i.v. suit un déroulement en 3 phases. Les demi-vie moyennes sont de 45 minutes et correspondent à la phase de répartition. La deuxième phase de 3-4 heures reflète la clairance rénale. La troisième phase terminale de 27 heures est soumise à de fortes variations (6-69 heures).

En cas d'insuffisance rénale ou d'obstruction gastro-intestinale (iléus), lorsque se forme un important troisième espace où le méthotrexate peut s'accumuler (par ex. ascite et/ou épanchement pleural), la clairance corporelle totale est diminuée, la concentration plasmatique du méthotrexate est élevée durant un grand laps de temps et en raison de la prolongation de l'effet, le risque de toxicité est accru.

Le méthotrexate et ses métabolites, décelés dans le plasma et l'urine, se dissolvent difficilement en milieu acide. C'est la raison pour laquelle il convient, en particulier lors d'une thérapie à hautes doses de méthotrexate, d'assurer un apport suffisant en liquides en même temps que l'alcalinisation de l'urine, afin de prévenir une insuffisance rénale aiguë causée par la précipitation de cristaux de méthotrexate dans les reins.

Indications/Possibilités d'emploi

Diverses affections néoplasiques, telles que: Choriocarcinome et autres tumeurs trophoblastiques. Leucémies et leucémie méningée. Lymphomes non hodgkiniens. Cancer du sein. Ostéosarcome. Carcinome bronchique. Malignomes de la tête et du cou. Psoriasis vulgaire sévère et résistant au traitement conventionnel. Autres maladies auto-immunitaires, telles que par ex. l'arthrite rhumatoïde. Ev. certaines tumeurs solides, comme le cancer de la vessie.

Posologie/Mode d'emploi

Le méthotrexate ne devrait être utilisé que par des médecins connaissant parfaitement l'action et les effets secondaires du médicament, de même que la conduite clinique.

La chimiothérapie antinéoplasique au méthotrexate ne devrait être réalisée que dans un service hospitalier qui répond aux conditions suivantes:

Quantité suffisante de folinate de calcium prête à être administrée dans le traitement protecteur consécutif.

Possibilité de pouvoir mesurer rapidement les taux de concentrations sériques du méthotrexate.

Possibilité de procéder à une hémodialyse.

Mise à disposition de conserves de moelle épinière, de sang, de concentrés de leucocytes et thrombocytes, de provenance autogène.

Administré en perfusion, le méthotrexate peut être dilué dans une solution de glucose ou de lévulose, dans une solution de Ringer lactée ou un soluté salé physiologique. La stabilité de ces solutions de méthotrexate a été vérifiée à la température ambiante durant 24 heures, et à la fois à la lumière et sans lumière.

En cas de perfusion de longue durée, changer le flacon de perfusion. Les doses supérieures à 100 mg/m² sont généralement administrées en perfusion i.v. dont une partie peut être injectée comme dose initiale en i.v.

N'utiliser que des dilutions fraîchement préparées et des solutions limpides.

Ne convient qu'à une prise unique.

La solution ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses.

Tumeurs malignes et hémoblastoses

La posologie du méthotrexate dans le cadre d'une polychimiothérapie de tumeurs malignes et d'hémoblastoses est déterminée en fonction des indications et du patient et tout en tenant compte de l'état général et de la formule sanguine. Les doses administrées dans le traitement conventionnel à doses faibles (dose unique inférieure à 100 mg/m²), doses moyennes (dose unique à 100 mg/m²) et hautes doses (dose unique supérieure à 1000 mg/m²) dépendent du schéma thérapeutique correspondant.

Les données posologiques suivantes servent uniquement de directives pour établir le traitement au méthotrexate.

Thérapie au méthotrexate conventionnelle, sans nécessité de protection par le folinate de calcium
15-20 mg/m² (i.v.) 2 fois par semaine; 30-50 mg/m²: 1 fois par semaine; 15 mg/m²/jour (i.v., i.m.): 5 jours; répéter la cure après 2-3 semaines.

Thérapie au méthotrexate, à doses moyennes

50-150 mg/m² (injection i.v.), sans protection par le folinate de calcium; répéter la cure après 2-3 semaines.

240 mg/m² (perfusion i.v. durant 24 heures); protection par le folinate de calcium nécessaire; répéter la cure après 4-7 jours.

0,5-1,0 g/m² (perfusion i.v. durant 36-42 heures); protection par le folinate de calcium nécessaire; répéter la cure après 2-3 semaines.

Thérapie au méthotrexate à hautes doses; protection par le folinate de calcium nécessaire

1-12 g/m² (i.v. 1-6 heures); répéter la cure après 1-3 semaines.

Dans le traitement intrathécal ou intraventriculaire, 12 mg/m² et au maximum 15 mg sont appliqués.

Par voie intrathécale, 0,2-0,5 mg/kg ou 8-12 mg/m² sont administrés tous les 2-3 jours; après régression des symptômes, à intervalles hebdomadaires, puis mensuels jusqu'à normalisation du LCR. Une instillation intrathécale à titre prophylactique devrait être effectuée toutes les 6-8 semaines.

Psoriasis vulgaire sévère, généralisé et résistant au traitement conventionnel, y compris l'arthrite psoriasique et autres affections auto-immunitaires:

La posologie et la durée du traitement sont établies pour chaque malade en fonction du tableau clinique qu'il présente et de sa tolérance au méthotrexate.

La dose hebdomadaire de méthotrexate se situe en général entre 10 et 25 mg, la prise se faisant selon la forme d'administration adoptée: perorale, par voie i.m. ou i.v. La posologie doit être ajustée individuellement, en fonction du succès thérapeutique et de l'incidence des effets secondaires. En conséquence, une dose initiale de 2,5-5 mg peut souvent être augmentée à une dose de 7,5-25 mg par semaine.

Instructions spéciales pour le dosage

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il faut peser soigneusement les risques du traitement et le cas échéant, réduire la posologie de manière appropriée (voir aussi sous «Précautions»).

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants du produit. Troubles fonctionnels hépatiques et rénaux sévères (une créatinine sérique > 2 mg%) est une contre-indication; une créatinine sérique de 1,5-2 mg% exige une réduction des doses à 25%). Affections du système hématopoïétique (hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombocytopenie, anémie). Infections préexistantes.

Ulcères de la cavité buccale et du tractus gastro-intestinal.

Plaies opératoires récentes.

Précautions

Il convient de faire preuve de grande prudence chez les patients dont la fonction médullaire est réduite, chez ceux ayant subi une radiothérapie intensive, une chimiothérapie et/ou un traitement prolongé avec des médicaments pouvant léser la moelle osseuse (par ex. sulfonamides, chloramphénicol, dérivés pyrazolés, indométacine, diphénylhydantoïnes). Il en est de même en présence d'un état général affaibli, chez les enfants et les patients d'un âge avancé.

La prudence est de mise s'il existe un «troisième espace» (par ex. ascite ou épanchement pleural), susceptible de diminuer l'excrétion du méthotrexate, et ce faisant, d'augmenter le risque d'intoxication (voir sous «Pharmacocinétique»).

Effectuer le drainage de ces épanchements avant d'engager le traitement ou renoncer au traitement par le méthotrexate.

Exclure des troubles fonctionnels hépatiques et rénaux, des déficiences du système hématopoïétique (tester les fonctions hépatique et rénale, status sanguin complet), une grossesse.

Apport hydrique et alcalinisation de l'urine (par ex. infuser une solution de NaHCO₃, 20-25 mmol/l dans une quantité de 3 l/m²/24 heures), et cela 24 heures avant le début et jusqu'à 24 heures après l'administration de méthotrexate, afin de prévenir la précipitation intrarénale de méthotrexate ou de ses métabolites. Une thérapie au méthotrexate à doses moyennes ou élevées ne devrait pas être commencée si les valeurs du pH urinaire sont inférieures à 7,0. L'alcalinisation de l'urine doit être vérifiée au minimum durant les 24 premières heures qui suivent le début de la thérapie au méthotrexate, par des contrôles répétés du pH urinaire (supérieur ou égal à 6,8).

Examiner attentivement les patients au point de vue clinique, inspecter la cavité buccale, le pharynx et le larynx, à la recherche d'altérations des muqueuses. Contrôles réguliers des leucocytes et des thrombocytes (journalièrement, jusqu'à 3 fois par semaine) et status sanguin complet (une fois par semaine).

Surveillance régulière des fonctions hépatique et rénale. En cas de traitement au long cours ou à hautes doses, pratiquer une biopsie de la moelle.

En cas de traitement à long terme avec de faibles doses (Low-Dose) de méthotrexate, il convient de déterminer la formule sanguine différentielle au moins une fois par mois. En outre les fonctions hépatiques et rénales devraient être également contrôlées au moins tous les mois (voir également «Effets indésirables»).

En cas de leucopénie marquée il y a risque d'infection, et si cela est le cas, l'arrêt de la thérapie et une antibiothérapie appropriée s'imposent. Les cas sévères de suppression médullaire peuvent rendre nécessaire une transfusion de sang, de concentré de leucocytes et de thrombocytes.

Une dépression accrue de la moelle osseuse, apparaissant au cours d'un traitement en combinaison avec triméthoprim (antagoniste de l'acide folique, contenue dans le co-trimoxazole), a été observée dans des cas isolés. L'application concomitante de triméthoprim et de méthotrexate ne devrait avoir lieu qu'en prenant les mesures de précaution les plus rigoureuses.

Déterminer les taux sériques de méthotrexate immédiatement après la fin du traitement, ainsi qu'après 24, 48 et 72 heures. Selon les valeurs mesurées, on peut conclure à l'apparition de signes toxiques et envisager un ajustement correspondant des doses de folinate de calcium.

Des concentrations plasmatiques de méthotrexate supérieures à 1-2 fois 10⁻⁵ mol/l (24 h après le début de l'administration de méthotrexate), 2 fois 10⁻⁶ mol/l (48 h après le début de l'administration de méthotrexate),

10⁻⁷ mol/l (72 h après le début de l'administration de méthotrexate),

traduisent un risque accru d'intoxication (myélosuppression, mucosite) et exigent une protection prolongée et à fortes doses par le folinate de calcium. En cas d'insuffisance rénale, la posologie du méthotrexate doit être réduite en conséquence.

Lors d'un traitement au méthotrexate à hautes doses, la clairance de la créatinine doit être égale au moins à 75% de la norme (50 ml/min/m² ou 90 ml/min).

Un traitement au méthotrexate à doses moyennement élevées (> 100 mg/m²) ne devrait pas être appliqué si la clairance de la créatinine est réduite au-dessous de 50% de la norme (< 35 ml/min/m² ou < 50 ml/min), sauf si l'on effectue un dosage quotidien de la créatinine sérique, de la concentration sérique du méthotrexate et sous couvert d'une protection de folinate de calcium, jusqu'à l'abaissement de la concentration sérique du méthotrexate à 10⁻⁷ mol/l. Il est recommandé au cours du traitement usuel par le méthotrexate de réduire de moitié la posologie lorsque la créatinine sérique est de l'ordre de 1,2-2 mg/dl et de suspendre la médication lorsque les valeurs de la créatinine sérique dépassent 2 mg/dl.

Les patients non alités doivent faire preuve de prudence dans la circulation routière et lors d'utilisation de machines.

Grossesse et allaitement

Catégorie de grossesse D.

La grossesse et l'allaitement constituent une contre-indication stricte.

Il existe des indices nets témoignant du risque pour le fœtus humain mais le bénéfice thérapeutique pour la mère peut être supérieur au risque encouru pour le fœtus.

Durant le traitement par le méthotrexate, compte tenu des éventuels effets embryotoxiques, foetotoxiques et tératogènes, il faut absolument éviter une grossesse ou conception. Il faut veiller à assurer une contraception sûre. Ces mesures concernent à la fois les hommes et les femmes.

Méthotrexate n'est pas recommandé chez les patientes et patients en âge de procréer, si après avoir pesé soigneusement les indications, le bénéfice thérapeutique potentiel ne justifie pas les risques de mort foetale ou d'anomalies congénitales. Dans le cas où ce médicament est prescrit pendant la grossesse pour une indication antinéoplasique ou que la patiente devienne enceinte au cours de l'administration, elle devrait être informée des risques potentiels encourus par le fœtus.

Le méthotrexate influence aussi bien la spermatogénèse que l'ogénèse, ce qui peut provoquer une baisse de la fertilité. Jusqu'à présent, cet effet semble être réversible après l'arrêt du traitement selon les connaissances scientifiques récentes. Les patients et les

Lysedil®

patientes devront éviter une grossesse durant le traitement et dans les trois mois qui suivent et les patientes devraient avoir au moins un cycle ovulatoire. Une fois le traitement terminé, si le désir de grossesse est exprimé, il faudra s'adresser à une consultation génétique.

Méthotrexate est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent, en raison du risque d'effets secondaires sévères chez le nourrisson.

Effets indésirables

Le patient doit être informé des risques (effets secondaires) possibles au cours du traitement. Il doit observer les contre-indications et les précautions, vu que les réactions toxiques peuvent être graves, voire dans certaines conditions, mortelles.

Même si le traitement est correctement appliqué, les effets secondaires, surtout dans les tissus à prolifération élevée, sont à craindre. En général, l'incidence et la gravité des effets secondaires dépendent du dosage et correspondent très nettement à la baisse du pH urinaire. Le méthotrexate étant éliminé principalement par les reins, il faut s'attendre en cas de troubles de la fonction éliminatoire rénale, à l'apparition de signes toxiques sévères liés à l'augmentation de la concentration sérique.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées et des vomissements, des troubles de la déglutition, une stomatite une pharyngite, une leucopénie et une thrombocytopenie.

Système hématopoïétique

Dépression médullaire primaire avec un maximum 7-10 jours après une perfusion courte ou une injection i.v. en bolus, suivie une semaine plus tard de régénération. Une hémotoxicité prononcée entraîne un état passager d'hypoplasie pouvant aller jusqu'à l'aplasie et accompagné de leucopénie, thrombocytopenie, anémie et hypogammaglobulinémie (rarement en cas de thérapie de choc intermittente). Risque d'hémorragies et de septicémie.

Leucopénie et thrombopénie sont fréquentes, ubiquitaires à des doses relativement élevées ou après traitement chronique avec de faibles doses.

Appareil digestif

Les modifications se manifestent 2-7 jours après un traitement au méthotrexate à hautes doses par des rougeurs et/ou des ulcérations dans la cavité buccale, le pharynx et le tractus gastro-intestinal (mucosites). De plus, on peut observer une perte de l'appétit, des malaises, des nausées et des vomissements. Les ulcérations gastro-intestinales peuvent provoquer des hémorragies et des perforations.

Système urogénital

Un effet néphrotoxique de type d'oligurie, d'anurie, de déséquilibre électrolytique peut survenir par suite de la précipitation du méthotrexate ou de ses métabolites, ou bien en raison des troubles métaboliques des cellules tubulaires. Une augmentation de la créatinine sérique et une chute de la clairance de la créatinine, une cystite, une ulcération de la muqueuse vésicale avec hématurie sont les premiers signes de néphrotoxicité. Des troubles de l'ogénèse et de la spermatogénèse, une oligospermie transitoire, des troubles menstruels et de la fertilité, des avortements, des malformations foetales ont été décrits.

Foie

A des doses élevées de méthotrexate, on peut observer occasionnellement une augmentation transitoire des transaminases sériques et de la phosphatase alcaline, plus rarement une hyperbilirubinémie. Au cours d'une thérapie au long cours, une dystrophie hépatique aiguë, une fibrose périportale, de la stéatose hépatique et une cirrhose peuvent apparaître. Lors d'une thérapie de choc intermittente, suivie de «rescue» (sauvetage) au folinate de calcium, il semble que les effets secondaires précédemment cités n'apparaissent pas.

Poumons

Une pneumonie au méthotrexate (granulomes et infiltrats) ou des fibroses pulmonaires sont rares. Les premiers symptômes sont la toux, la tachypnée et la dyspnée.

On a observé des cas isolés d'infections pulmonaires opportunistes (Pneumocystis carinii, cryptococcose (Cryptococcus), Nocardia, Herpes zoster) associés ou non à une pancytopenie sous traitement avec méthotrexate (à faible ou haute dose).

Système nerveux central

Traitement i.v. à hautes doses de méthotrexate

Neurotoxicité aiguë, dans les 24 heures, avec hébété, léthargie, état confusionnel et rarement convulsions. Les symptômes sont transitoires et imputables selon toute vraisemblance à un oedème cérébral, vite supprimé par l'administration systémique de cortisone.

Neurotoxicité subaiguë, apparaissant au bout de 9-13 jours, avec des épisodes apoplectiformes et aphasie,

hémiparésie, paraplégie et crises convulsives chez peu de patients (le plus souvent après plusieurs cycles thérapeutiques et généralement complètement réversibles).

Neurotoxicité retardée, après des mois jusqu'à des années après l'administration de méthotrexate, sous forme d'encéphalopathie (convulsions, quadriplégie).

Traitement intrathécal de méthotrexate

Neurotoxicité aiguë, dans les 12 heures, due à une arachnoïdite aiguë (méningite chimique, syndrome toxique), avec céphalées, nausées, vomissements, méningisme. Les symptômes s'estompent le plus souvent au bout de 1-2 jours, mais peuvent durer dans de rares cas une semaine ou davantage.

Neurotoxicité subaiguë, dans les jours ou semaines qui suivent le début de l'administration de méthotrexate, à la suite d'une myélopathie ou d'une encéphalopathie, avec prédominance de troubles moteurs (paraplégie), le plus souvent réversibles après suspension du méthotrexate.

Neurotoxicité retardée sous forme de leuco-encéphalopathie.

Peau

Erythème, exanthème, prurit, photosensibilité, alopecie, télangiectasies, ecchymoses, acné, furunculose. Manifestations toxiques sévères: vasculites, éruptions herpétoïformes prononcées, syndrome de Lyell.

Autres effets secondaires

Manifestations allergiques, fièvre, frissons, moindre résistance aux infections, immunosuppression, ostéoporose, troubles métaboliques (diabète sucré).

La prudence est de mise lors d'administration concomitante de méthotrexate et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des effets secondaires graves, y compris des cas de décès (après fortes doses de méthotrexate) ont été rapportés.

Interactions

Une série de médicaments conduisent à des interactions, surtout pharmacocinétiques, lorsqu'ils sont administrés en même temps que le méthotrexate.

Le renforcement de l'action du méthotrexate a été décrit lors de:

l'inhibition de l'excrétion (sécrétion) rénale du méthotrexate par les salicylates, les sulfamides, probénécide, céphalothine, pénicilline, carbénécilline, ticarcilline, acide p-aminohippurique, acide ascorbique et anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que l'ibuprofène.

En principe, les produits qui sont eux aussi soumis à l'excrétion tubulaire entravent l'élimination du méthotrexate, augmentant ainsi sa concentration plasmatique.

Le méthotrexate lié aux protéines plasmatiques peut être déplacé par des médicaments comme les salicylates, le sulfisoxazole, le sulfurazol, la doxorubicine, la bléomycine, la cyclophosphamide, la phénytoïne, les barbituriques, la tétracycline, le chloramphénicol, l'acide p-aminobenzoïque, les antidiabétiques oraux (par ex. chlorpropamide, dérivés de l'aminopyrine), ce qui augmente le taux plasmatique libre de méthotrexate circulant.

L'administration concomitante d'alcaloïdes de vinca, d'épipodophyllotoxine, de probénécide peuvent accroître l'accumulation intracellulaire de méthotrexate et de ses polyglutamates.

Une diminution de l'action du méthotrexate a été signalée lors de:

l'inhibition de l'absorption cellulaire de méthotrexate par les médicaments suivants: corticostéroïdes, l-asparaginase, bléomycine, pénicilline;

l'augmentation de la concentration de la dihydrofolréductase par le triamterène ou l'augmentation de la concentration intracellulaire en purine par l'allopurinol; des préparations vitaminées qui contiennent de l'acide folique ou ses dérivés, en particulier l'acide folinique.

En raison du risque accru de lésions hépatiques, on ne devrait pas administrer simultanément des médicaments à hépatotoxicité connue.

Une dépression accrue de la moelle osseuse, apparaissant au cours d'un traitement en combinaison avec triméthoprime (antagoniste de l'acide folique, contenu dans le co-trimoxazole) a été observée dans des cas isolés (voir «Précautions»).

En cas de traitement préalable, continu et prolongé avec des substances myélotoxiques (sulfonamides, chloramphénicol, dérivés pyrazolés, indométacine, diphenylhydantoïnes), l'action myélosuppressive peut être renforcée.

Il faut s'abstenir de consommer de l'alcool, même en faibles quantités.

Le méthotrexate peut renforcer l'action des anticoagulants oraux coumariniques, tels que l'acénocoumarol et le phénoprocoumon (allongement du temps de prothrombine par dégradation réduite des dérivés de la coumarine).

On ne peut exclure la survenue de troubles neurologiques lors de l'administration parentérale simultanée d'aciclovir et d'application intrathécale de méthotrexate.

Méthotrexate peut entraver la réaction immunologique des vaccins et provoquer de graves complications. Aussi, faut-il s'abstenir de pratiquer des vaccinations pendant le traitement au méthotrexate.

Selon le type et l'intensité de la thérapie immunosuppressive et éventuellement d'autres facteurs, il faut compter 3-12 mois avant que la capacité de réagir normalement aux vaccins soit rétablie. Les patients atteints de leucémie ne doivent pas subir une vaccination à virus vivant avant les 3 mois qui suivent la rémission.

Surdosage

Le folinate de calcium constitue l'antidote spécifique pour neutraliser les effets secondaires toxiques du méthotrexate. Il peut être administré par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse en bolus ou en perfusion.

Cependant, chez les patients qui présentent un syndrome de malabsorption ou d'autres troubles de l'appareil digestif (vomissements, diarrhées, subiléus), l'absorption entérale n'étant pas garantie, la voie d'administration est par principe parentérale.

Des mesures thérapeutiques adjuvantes, telles que transfusion sanguine, dialyse rénale ou autres mesures analogues peuvent être nécessaires.

Protection normale au folinate de calcium dans le cadre de la thérapie au méthotrexate:

a) Comme antidote pour traiter les effets secondaires apparus lors d'un traitement conventionnel au méthotrexate (ulcérations des muqueuses bucco-gastro-intestinales): dès l'apparition des manifestations toxiques, administrer par voie orale, en fonction des doses de méthotrexate reçues, par ex. 7,5-15 mg de folinate de calcium. En présence de troubles de l'appareil digestif, passer à la voie parentérale.

b) Protection au folinate de calcium pour une thérapie au méthotrexate à doses moyennes et élevées: il faut instaurer une protection au folinate de calcium pour une posologie supérieure à 500 mg/m² de surface corporelle, mais l'envisager déjà pour des doses de 100 jusqu'à 500 mg/m² de surface corporelle.

La tolérance aux antagonistes de l'acide folique étant liée à divers facteurs, il n'existe pas de directives strictes pour le calcul des doses de folinate de calcium par rapport à la posologie du méthotrexate. La posologie et la durée des doses de folinate de calcium à adopter seront déterminées en fonction du type et degré de l'administration et de l'apparition des symptômes de toxicité. En général, le folinate de calcium est prescrit à une dose de 6 à 12 mg/m², pour la première fois 2-4 heures (au plus tard 24 heures) après le début de la perfusion de méthotrexate. Cette dose sera administrée ensuite à 3-6 heures d'intervalles durant 72 heures. Des effets secondaires renforcés imposent une thérapie intensive et prolongée. Une application parentérale répétée peut être relayée par l'administration orale.

Remarques particulières

Manipulation des cystostatiques

Les médecins et le personnel soignant doivent éviter tout contact avec la substance ou ses solutions.

Comme pour toute manipulation avec des cytostatiques, la prudence est de rigueur pour le méthotrexate. Il faut se protéger avec des gants, un masque et des vêtements conçus à cet effet. Une bonne évacuation de l'air doit être assurée afin d'éviter à coup sûr le contact avec la peau, les muqueuses et les yeux. Le méthotrexate ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes.

En cas de contact avec la peau, rincer immédiatement avec de l'eau; une sensation de brûlure légère et passagère peut être soignée avec une crème douce. En cas de risque quelconque d'absorption systémique de grandes quantités de méthotrexate, on administrera du folinate de calcium.

Élimination

Les déchets et le matériel contaminé seront traités avec une saumure aqueuse au bicarbonate de soude à env. 4% ou avec une solution aqueuse ammoniacale. La solution optimale serait d'utiliser ensuite un autoclave. La température de combustion devrait atteindre les 1000 °C.

Conservation

La durée de conservation est de 36 mois; observer la date de péremption indiquée sur l'emballage externe.

Mode d'entreposage

Ne pas entreposer les médicaments à une température supérieure à 25 °C.

Comme il est nécessaire de les protéger de la lumière, les garder dans l'emballage externe.

Les médicaments étant destinés à un usage unique, les ampoules entamées et les vials ne peuvent plus être utilisés.

Méthotrexate en solution pour perfusion est stable durant 24 heures, pour autant que la dilution soit faite avec les solutions suivantes: glucose, lévulose, solution lactée de Ringer ou soluté physiologique de Na-Cl.

Numéros OICM
51078.

Mise à jour de l'information
Février 1996.
RL88

Meto Zerok® 25/50/100/200

Sandoz Pharmaceuticals AG

Composition

Principe actif: Metoprololi succinas.

Excipients: Excipients ad compresso obducto.

Propriétés/Effets

Code ATC: C07AB02

Meto Zerok est une formulation à libération contrôlée de principe actif, destinée à une administration quotidienne orale unique.

Le principe actif contenu dans les comprimés retard est le succinate de métoprolol, stocké sous forme d'une multitude de micro-sphères. Chacune de celles-ci est recouverte d'une membrane composée d'un polymère. Après la prise, le comprimé se dissout très vite pour permettre aux petites billes de se distribuer dans tout le système digestif, où le métoprolol est relâché de manière continue pendant 20 heures. Le taux de libération est indépendant de facteurs physiologiques tels que la valeur du pH ou le péristaltisme.

Le métoprolol, le principe actif de Meto Zerok, est un

1-bloquant cardiosélectif. Il est efficace à des doses plus faibles sur les récepteurs

bêta-1, situés principalement dans le cœur, que celles qui seraient nécessaires pour agir sur les récepteurs bêta-2 qui prédominent dans les bronches et les vaisseaux périphériques.

Le métoprolol est dénué d'effet stabilisateur des membranes ou d'activité agoniste partielle (intrinsic sympathomimetic activity = ISA).

Le métoprolol diminue ou inhibe les effets agonistes des catécholamines qui aboutissent à une augmentation de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque, de la force de contraction et de la pression artérielle. Quand les taux d'adrénaline endogène sont élevés, le métoprolol influe moins sur le contrôle de la pression artérielle que ne le font les bêta-bloquants non sélectifs.

Avec la forme galénique Meto Zerok, les concentrations plasmatiques sont plus régulières et l'effet (blocage

?) plus constant sur 24 heures qu'avec les formulations comprimés classiques des bêta1-bloquants, y compris le tartrate de métoprolol. Sous le traitement par Meto Zerok, il n'y a pas d'importants pics de concentration plasmatique, ce qui améliore la bêta-1-sélectivité clinique.

En conséquence, les effets secondaires tels que bradycardie ou fatigue des jambes, qui sont dus aux pics plasmatiques élevés, sont moindres avec Meto Zerok.

En règle générale, les hypertendus qui présentent en même temps une maladie respiratoire obstructive ne doivent pas recevoir

des bêta-bloquants. Dans les cas où les autres médicaments antihypertenseurs tels que diurétiques ne sont pas supportés ou sont inefficaces, on peut cependant prescrire du métoprolol en association avec un agoniste bêta-2 chez les patients présentant une maladie respiratoire obstructive. Dans la fourchette des doses thérapeutiques, le métoprolol neutralise moins l'effet bronchodilatateur des agonistes bêta-2 que ne le fait un bêta-bloquant non sélectif (voir «Mises en garde et précautions»).

Le métoprolol affecte moins la libération d'insuline et le métabolisme glucidique que ne le font les bêta-bloquants non sélectifs. Bien que le métoprolol affecte moins la réaction cardio-vasculaire à l'hypoglycémie que ne le font les bêta-bloquants non sélectifs, la prudence est néanmoins de mise.

La sensibilité à l'insuline peut diminuer sous traitement prolongé par le métoprolol.

Des études de courte durée montrent que le métoprolol peut provoquer une légère augmentation du taux de triglycérides et une diminution du taux sanguin d'acides gras libres. Dans quelques cas, on a observé une légère diminution de la fraction HDL, mais cette diminution était moindre que sous traitement par des bêta-bloquants non sélectifs. Une étude de longue durée, poursuivie pendant plusieurs

années, a montré une diminution significative du taux de cholestérol.

Un traitement par le métoprolol peut améliorer la qualité de vie. On a observé une amélioration de la qualité de vie chez des patients qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Le traitement a également amélioré la qualité de vie chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique.

Effet en cas d'hypertension

Le métoprolol est un antihypertenseur qui agit tant chez le patient debout que couché.

Au début du traitement, le métoprolol provoque d'abord une augmentation de la résistance dans les vaisseaux périphériques.

Sous traitement prolongé, on peut obtenir une diminution de la résistance périphérique totale, par suite de la régression de l'hypertrophie des artères périphériques.

Sous traitement antihypertenseur prolongé par le métoprolol, on a également obtenu une diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche et en même temps une amélioration de la fonction/du remplissage ventriculaires.

On a constaté qu'en cas d'hypertension légère à modérée, le traitement par le métoprolol diminuait le risque de mort par maladie cardio-vasculaire, surtout en raison de la diminution du risque de «mort subite d'origine cardio-vasculaire». Chez ces patients, le traitement diminue aussi le risque d'infarctus du myocarde non mortel ou mortel ou d'accident vasculaire cérébral.

Effet en cas d'angine de poitrine

En cas d'angine de poitrine, le métoprolol diminue la fréquence, la durée et l'intensité des crises angineuses. De plus, il améliore la capacité d'effort physique.

Effet en cas d'insuffisance cardiaque chronique

En cas d'insuffisance cardiaque de classes II et III de la classification de la NYHA avec une fraction d'éjection $\leq 40\%$, l'emploi de Meto Zerok en complément du traitement standard permet d'améliorer le taux de survie et de réduire le nombre d'hospitalisations motivées par une aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Le traitement par Meto Zerok a en outre permis d'atteindre les objectifs suivants:

amélioration de la classe fonctionnelle de la NYHA; amélioration de la qualité de vie.

Effet sur le rythme cardiaque

Le métoprolol permet de réguler la fréquence cardiaque en cas de tachycardies supraventriculaires, de fibrillation auriculaire et d'extrasystoles ventriculaires.

Effet sur les troubles cardiaques fonctionnels avec palpitations

Meto Zerok convient pour le traitement des troubles cardiaques fonctionnels avec palpitations.

On a aussi étudié son effet en cas d'infarctus du myocarde. En cas d'infarctus du myocarde suspecté ou confirmé, le métoprolol diminue la mortalité en réduisant le risque de mort cardiaque subite. Cet effet repose peut-être sur une action préventive contre la fibrillation ventriculaire. Cet effet inhibiteur de la fibrillation s'explique vraisemblablement par un mécanisme double: d'une part, un effet vagal qui a des incidences favorables sur la stabilité électrophysiologique du cœur et, d'autre part, un effet anti-ischémique à médiation sympathique qui améliore la contractilité et la fréquence cardiaque et stabilise la pression artérielle.

Après un traitement précoce aussi bien que plus tardif, on a observé une réduction de la mortalité aussi bien chez les patients exposés à un risque élevé et présentant des antécédents de maladie cardio-vasculaire que chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance cardiaque congestive. On a également constaté que le métoprolol diminuait la fréquence des récidives d'infarctus non mortelles.

Meto Zerok peut être utilisé comme traitement complémentaire en cas d'hyperthyroïdie.

Pharmacocinétique

Absorption/Distribution

Après administration orale, Meto Zerok est presque totalement résorbé. Par suite d'un important effet de premier passage, la biodisponibilité systémique est d'environ 50% après une prise orale unique. La biodisponibilité des formes galéniques Meto Zerok (formes qui libèrent le principe actif de façon prolongée) est réduite de 20-30% comparativement à celle des comprimés classiques. On a cependant montré que cette réduction était dénuée de conséquences cliniques étant donné que, du point de vue de la fréquence cardiaque, «l'aire sous la courbe d'action» («area under the effect curve» = AUEC) est identique avec les deux formulations.

Le taux de liaison du métoprolol aux protéines plasmatiques est faible, d'environ 5-10%.

Un comprimé retard Meto Zerok se compose de plusieurs centaines de micro-sphères contenant du succinate de métoprolol. Chaque micro-sphère est entourée d'une membrane composée d'un polymère, si bien que la libération de succinate de métoprolol est contrôlée.

Le comprimé retard Meto Zerok se dissout rapidement après la prise et les micro-sphères sont libérées dans le tractus gastro-intestinal. Le métoprolol est libéré en continu pendant 20 heures. La demi-vie d'élimination du métoprolol est de 3,5 heures (voir «Métabolisme/Élimination»). C'est pourquoi la concentration plasmatique est stable pendant les 24 heures qui séparent deux

prises successives. La libération du succinate de métoprolol est indépendante du pH et du péristaltisme.

Métabolisme

Le métoprolol subit une dégradation oxydative dans le foie, principalement par CYP2D6. On peut identifier trois principaux métabolites qui sont dénués d'effet pharmacologique.

Une accumulation du principe actif par un ralentissement de la métabolisation est possible lors de prédisposition génétique due à un polymorphisme pour la débrisoquine.

Élimination

En règle générale, on retrouve environ 95% d'une dose orale de métoprolol dans les urines. Environ 5% de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Dans quelques cas isolés, ce pourcentage peut atteindre 30%. La demi-vie plasmatique du métoprolol est en moyenne de 3,5 heures (valeurs extrêmes: 1 et 9 heures). La clairance totale est d'environ 1 litre/minute.

Cinétique pour certains groupes de patients

Patients âgés

La pharmacocinétique du métoprolol est la même chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la biodisponibilité systémique et l'élimination du métoprolol restent inchangées, mais l'excrétion des métabolites est réduite. Chez des patients dont le taux de filtration glomérulaire (TFG) était d'environ 5 ml/min, on a constaté une accumulation significative des métabolites. Toutefois, cette accumulation des métabolites ne renforce pas l'effet bêta-bloquant du métoprolol.

Insuffisance hépatique

Une augmentation du taux de métoprolol inchangé est prévisible lors de cirrhose du foie, suite à la diminution du taux de métabolisation qui résulte de cette pathologie.

Chez des patients présentant une cirrhose du foie grave et une anastomose porto-cave, la biodisponibilité du métoprolol peut être augmentée et sa clairance globale être diminuée. En cas d'anastomose porto-cave, la clairance totale est d'environ 0,3 litre/minute et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC) est six fois plus élevée que chez les sujets sains.

Indications/Possibilités d'emploi

Hypertension artérielle;

angine de poitrine (prophylaxie à long terme);

traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classes II et III selon la classification de la NYHA, en complément du traitement standard;

troubles du rythme cardiaque, particulièrement tachyarythmies supraventriculaires;

troubles circulatoires fonctionnels avec palpitations;

prophylaxie de la migraine.

Posologie/Mode d'emploi

Les comprimés retard de Meto Zerok se prennent une fois par jour avec un verre d'eau. La prise peut se faire pendant ou en dehors de repas. Les comprimés retard de Meto Zerok sont sécables et peuvent être aisément partagés en deux pour une adaptation de la dose. Ils ne doivent être ni écrasés ni mâchés. Les directives posologiques sont les suivantes:

Hypertension

Patients légèrement à moyennement hypertendus: 1 comprimé retard de Meto Zerok 50 une fois par jour le matin.

Pour les patients ne répondant pas à Meto Zerok 50, administrer Meto Zerok 100 ou 200 une fois par jour. Si nécessaire, un autre antihypertenseur peut être ajouté.

Chez des hypertendus recevant un traitement antihypertenseur prolongé par 100-200 mg de Meto Zerok une fois par jour, on a observé une réduction de la mortalité, y compris par mort cardiaque subite, une diminution de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux et des événements coronariens (voir «Propriétés/Effets»).

Angine de poitrine

Mycodermil®

1 comprimé retard de Meto Zerok 100 ou 200 une fois par jour.

Dans les cas graves, la dose peut être augmentée en maintenant une prise unique.

Insuffisance cardiaque chronique

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique et recevant le traitement standard, il faut ajuster la posologie de Meto Zerok cas par cas.

Posologie initiale: 1 comprimé à 25 mg une fois par jour pendant 2 semaines.

En cas d'insuffisance cardiaque de classe III selon la classification de la NYHA, il est recommandé de commencer par 12,5 mg (un demi comprimé à 25 mg) une fois par jour pendant la première semaine de traitement.

On peut ensuite doubler la dose tous les 15 jours en allant jusqu'à une dose maximale de 200 mg une fois par jour.

En traitement au long cours, la dose maximale recommandée est de 200 mg une fois par jour (ou la dose maximale tolérée par le patient).

Lors de chaque augmentation de la dose, il faut soigneusement vérifier la tolérance du traitement. En cas d'hypotension, il faut diminuer le traitement concomitant. La survenue d'une hypotension initiale, en début de traitement, n'indique pas forcément que le traitement sera mal toléré au long cours. Dans un tel cas, le patient doit néanmoins prendre une dose moindre jusqu'à stabilisation de son état.

Troubles du rythme cardiaque

1 comprimé retard de Meto Zerok 100 ou Meto Zerok 200 une fois par jour.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée en maintenant une prise unique.

Troubles circulatoires fonctionnels avec palpitations

1 comprimé retard de Meto Zerok 100 une fois par jour.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée en maintenant une prise unique.

Prophylaxie de la migraine

1 comprimé retard de Meto Zerok 100 ou Meto Zerok 200 une fois par jour.

Le traitement ne devrait pas être interrompu de manière brusque mais doit être diminué progressivement, particulièrement chez les patients souffrant de maladie coronarienne ou après un emploi prolongé (voir «Mises en garde et précautions»).

Directives posologiques particulières

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas de perturbation de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Parce que le taux de liaison du métoprolol aux protéines plasmatiques est faible (5-10%), il n'est normalement pas nécessaire d'ajuster la posologie chez le patient souffrant de légers troubles hépatiques. Cependant, en cas de perturbation grave de la fonction hépatique (p.ex. anastomose porto-cave), il faut ajuster la posologie en conséquence.

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés.

Enfants

Ni la sécurité d'emploi ni l'efficacité n'ont été étudiées chez l'enfant.

Contre-indications

Hypersensibilité connue envers le principe actif métoprolol, autres bêta-bloquants et ses dérivés apparentés, ou à l'un des adjuvants.

Bloc atrio-ventriculaire de 2^{ème} et 3^{ème} degré, insuffisance cardiaque décompensée (oedème pulmonaire, hypoperfusion ou hypotension), traitement inotrope concomitant continu ou intermittent par des agonistes bêta, bradycardie sinusale cliniquement manifeste, syndrome du noeud sinusal, troubles vasculaires artériels périphériques sévères, choc cardiogène, hypotension, bradycardie (pouls à moins de 50 battements/minute), phéochromocytome non traité (voir «Mises en garde et précautions»).

En cas de suspicion d'infarctus du myocarde aigu, les patients ne doivent pas prendre Meto Zerok lorsque la fréquence cardiaque est inférieure à 45 battements/minute, l'intervalle PQ >0,24 sec ou la pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg. Il ne faut pas prescrire Meto Zerok en cas d'insuffisance cardiaque grave (classe IV selon la classification de la NYHA).

Asthme grave ou antécédents de bronchospasme sévère.

Mises en garde et précautions

Les patients traités par des bêta-bloquants ne doivent pas recevoir des antagonistes du calcium du type du vérapamil par voie intraveineuse.

De manière générale, les patients hypertendus présentant simultanément une affection obstructive des

voies respiratoires ne devraient pas recevoir de bêta-bloquants. Dans les cas où des médicaments équivalents tels que les diurétiques par exemple ne sont pas supportés ou inefficaces, Meto Zerok peut être néanmoins administré en raison de sa cardiosélectivité. Dans ces circonstances, il faut choisir la dose efficace la plus petite possible et la posologie du bêta-2 stimulant doit être réajustée.

Une accumulation du principe actif par un ralentissement de la métabolisation est possible lors de prédisposition génétique due à un polymorphisme pour la débrisoquine.

Le métoprolol affecte moins la libération d'insuline et le métabolisme des glucides que ne le font les bêta-bloquants non sélectifs. Contrairement aux bêta-bloquants non sélectifs, le métoprolol ne masque que partiellement les symptômes d'hypoglycémie chez les diabétiques. Il faut néanmoins être prudent. Il faut signaler aux diabétiques que les bêta-bloquants peuvent atténuer la tachycardie qui survient en cas d'hypoglycémie. Les autres signes d'hypoglycémie tels que vertiges ou sueurs ne sont parfois pas notablement inhibés. La transpiration peut même être renforcée.

Chez les patients présentant une décompensation cardiaque, celle-ci devrait être traitée avant et pendant l'administration de métoprolol.

Un trouble de conduction AV de degré modéré peut s'accroître (et aller jusqu'au bloc AV).

Le métoprolol peut aggraver des troubles circulatoires artériels périphériques, essentiellement en raison de son effet hypotenseur.

Lorsque le métoprolol est donné à des patients présentant un phéochromocytome, ceux doivent recevoir simultanément un alpha-bloquant (voir «Contre-indications»).

En cas de cirrhose du foie, la biodisponibilité des bêta-bloquants peut augmenter, ce qui provoque une augmentation des concentrations plasmatiques.

Avant toute intervention chirurgicale, l'anesthésiste doit être informé du traitement par bêta-bloquants.

L'interruption brutale du traitement est dangereuse, surtout chez les patients encourant un risque élevé. Il faut donc éviter d'interrompre brutalement le traitement.

S'il faut arrêter le traitement par Meto Zerok, il faut réduire la dose de métoprolol progressivement, en l'espace d'au moins 2 semaines. Il est recommandé de réduire la dose de moitié à chaque fois (utiliser un comprimé moins fortement dosé). A la dernière étape, prendre un demi comprimé à 25 mg. Il faut prendre la dernière dose (12,5 mg) pendant au moins 4 jours avant d'arrêter complètement le traitement. S'il apparaît des symptômes pendant cette phase d'arrêt progressif du traitement, il faut réduire la dose plus lentement. Un arrêt brutal du traitement peut aggraver une insuffisance cardiaque chronique et augmenter le risque d'infarctus du myocarde et de mort cardiaque subite.

Pendant cette phase, il faut tout particulièrement surveiller les patients atteints de cardiopathie ischémique. Le risque d'événements coronariens, y compris de mort cardiaque subite, peut être augmenté pendant la phase d'arrêt du traitement bêta-bloquant.

Les patients prenant des bêta-bloquants présentent une évolution plus grave du choc anaphylactique.

Interactions

Le métoprolol peut renforcer l'effet d'autres antihypertenseurs. Une prudence particulière doit être observée lors de l'association inaugurale d'un bêta-bloquant avec la prazosine.

Les patients qui prennent simultanément un anti-sympathique, d'autres bêta-bloquants (même sous forme de gouttes oculaires) ou un inhibiteur de la MAO doivent être surveillés.

La nitroglycérine peut augmenter l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants.

Lorsqu'une administration simultanée de clonidine doit être interrompue, le traitement par bêta-bloquants doit être arrêté plusieurs jours auparavant.

Lors de l'administration simultanée d'antagonistes du calcium (type vérapamil, diltiazem) et/ou d'anti-arythmiques, prendre en compte la possibilité d'un effet inotrope et chronotrope négatif. Les patients traités par des bêta-bloquants ne doivent pas recevoir des antagonistes du calcium du type du vérapamil par voie intraveineuse.

Les bêta-bloquants peuvent renforcer les effets inotropes et dromotropes négatifs d'anti-arythmiques (du type quinidine et amiodarone).

Les anesthésiants à inhaler peuvent renforcer l'effet cardio-dépresseur présent lors de bloc bêta. L'association de glucosides digitaliques et de bêta-bloquants peut provoquer une prolongation du temps

de conduction auriculoventriculaire et induire une bradycardie.

Le métoprolol est métabolisé par l'iso-enzyme 2D6 du cytochrome P450. Lors de l'utilisation concomitante de substances qui inhibent ou induisent l'iso-enzyme 2D6, la concentration plasmatique du métoprolol peut donc être modifiée.

Le taux plasmatique du métoprolol peut augmenter lors de l'administration concomitante de substances métabolisées par le CYP2D6, par ex. les anti-arythmiques (par ex. amiodarone, quinidine), les anti-histaminiques (par ex. diphenhydramine), les antagonistes des récepteurs H₂ (par ex. cimétidine), les antidépresseurs (par ex. clomipramine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine [ISRS]), les antipsychotiques (par ex. halopéridol) et les inhibiteurs de la COX-2 (par ex. célécoxib) ainsi que le ritonavir. En conséquence, l'effet hypotenseur de Meto Zerok peut être accentué.

Il faudra tenir compte de ce phénomène lors de l'ajustement posologique de Meto Zerok et veiller aux éventuels effets indésirables comme par ex. l'apparition d'une bradycardie.

La rifampicine peut abaisser la concentration plasmatique du métoprolol, diminuant ainsi l'effet hypotenseur de Meto Zerok.

L'alcool peut augmenter la concentration plasmatique du métoprolol.

Une administration simultanée d'adrénaline ou d'un autre sympathicomimétique (contenu p.ex. dans un antitussif, des gouttes nasales ou oculaires) entraîne des réactions hypertensives moindres avec un bêta-bloquant cardiosélectif qu'avec un bêta-bloquant non cardiosélectif.

La prudence est recommandée en cas de traitement des diabétiques par bêta-bloquants. Il peut s'avérer nécessaire de réajuster le traitement antidiabétique.

Le métoprolol peut diminuer la clairance d'autres médicaments (de la lidocaïne p.ex.).

Surdosage

Symptômes

L'intoxication par surdosage de métoprolol peut entraîner hypotension grave, bradycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque, choc cardiogène, arrêt cardiaque, bronchospasme, troubles de la conscience (voire coma), nausées, vomissements et cyanose.

L'ingestion concomitante d'alcool, d'antihypertenseurs, de quinidine ou de barbituriques aggrave les symptômes.

Les premiers signes de surdosage surviennent dans les 20 minutes à 2 heures qui suivent la prise.

Traitement

L'hospitalisation est toujours nécessaire lors de surdosage d'un bêta-bloquant afin que l'on puisse surveiller les fonctions vitales.

Induction du vomissement ou lavage gastrique.

Administrer un sympathomimétique (par ex. dobutamine, dopamine, adrénaline, noradrénaline) en cas d'hypotension sévère, de bradycardie et de défaillance cardiaque imminente jusqu'à obtention de l'effet désiré. Administrer 0,5-2,0 mg de sulfate d'atropine en i.v. pour bloquer le nerf vague.

Autres mesures: glucagon, 1-10 mg; stimulateur cardiaque endocavitaire par voie veineuse transcutanée. Pour lutter contre le bronchospasme, injecter en i.v. un bêta-2 stimulant (p.ex. terbutaline).

Attention: la dose de l'antidote doit être largement supérieure à la dose thérapeutique recommandée, car les récepteurs bêta sont occupés par suite du blocage bêta.

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'est connue à ce jour.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «Exp.» sur le récipient.

Remarque concernant le stockage

Meto Zerok est à conserver au dessous de 25 °C et hors de la portée des enfants.

Mise à jour de l'information

Octobre 2006.

Mycodermil®

Vifor SA

Antimycotique topique

Composition

1 g de crème contient:

Principe actif: 20 mg de nitrate de fenticonazole.

Excipients: graisse de laine hydrogénée, propylène-glycol, autres excipients.

1 ml de solution contient:

Principe actif: 20 mg de nitrate de fenticonazole.

Excipients: propylèneglycol, autres excipients.

Propriétés/Effets

Mycodermil est un antimycotique dont le principe actif, le fenticonazole, est un dérivé imidazole. Le fenticonazole exerce une activité fongistatique et fongicide contre les dermatophytes, les levures pathogènes ainsi qu'envers les champignons levuriformes et les moisissures. Les tests ont montré que le fenticonazole est efficace sur *Trychophyton mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. terrestre*, *Microsporum canis*, *M. gypseum*, *M. audonii*, *M. fulvum*, *M. cookei*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum candidum*, *Torulopsis glabrata*, *Sporotrichum schenki*, *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *Penicillium crysogenum*.

Le fenticonazole est également efficace contre les bactéries Gram-pos. (staphylocoques, streptocoques).

Jusqu'à présent, on n'a observé aucun signe de sensibilisation, de phototoxicité ou de photoallergie lié au fenticonazole.

Pharmacocinétique

On a mesuré chez l'homme une absorption transdermique non significative (max. 0,5%). Par conséquent, on ne doit pas s'attendre à des effets systémiques.

Indications/Possibilités d'emploi

Dermatoses de localisations diverses, causées par des dermatophytes, telles que *Tinea capitis*, *T. corporis*, *T. cruris*, *T. pedis*, *T. manuum*, *T. faciei*, *T. barbae*, *T. unguium*.

Candidoses, balanite et balanoposthite à *Candida*, péronyxis.

Pityriasis versicolor.

Erythrasma.

Mycoses surinfectées par des bactéries Gram-pos.

Posologie/Mode d'emploi

Appliquer en couche mince 1x/jour sur les parties atteintes préalablement nettoyées et bien séchées.

L'application doit être régulière jusqu'à guérison complète.

En cas de mycose des pieds, il est conseillé, pour éviter les récidives, de poursuivre le traitement pendant 1-2 semaines après la disparition des symptômes.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses composants.

Précautions

Eviter le contact avec les yeux.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C. Les études chez l'animal avec le fenticonazole administré systématiquement à hautes doses montrent une certaine embryotoxicité, typique des imidazoles. La substance ne semble cependant posséder aucune propriété tératogène.

On ne dispose d'aucune expérience chez la femme enceinte. Bien que la résorption percutanée du fenticonazole soit minime, Mycodermil ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Effets indésirables

On a occasionnellement observé des cas de réactions cutanées légères et passagères, telles une légère sensation de brûlure ou des démangeaisons. En cas d'hypersensibilité ou d'apparition d'une résistance, le traitement devrait être interrompu.

Remarques particulières

Conservation

A température ambiante (15-25 °C) jusqu'à la date de péremption figurant sur l'emballage.

Numéros OICM

49586, 49588.

Mise à jour de l'information

Février 1992.

RL88

Indications/Possibilités d'emploi

Contraception orale.

Posologie/Mode d'emploi

Les dragées doivent être prises dans l'ordre indiqué sur la plaquette, si possible à la même heure de la journée et de préférence avec du liquide. Une dragée par jour est prise pendant 21 jours successifs. Il s'ensuit une pause de 7 jours sans prise de dragée avant de commencer la prochaine plaquette. Il se produit habituellement pendant cette pause une hémorragie de privation qui apparaît normalement 2 à 3 jours après la prise de la dernière dragée et peut encore persister alors que la prochaine plaquette est déjà commencée.

Début de la prise

Femmes n'ayant pas pris de contraceptifs hormonaux le mois précédent

Il faut commencer la prise des dragées le 1^{er} jour du cycle (= 1^{er} jour des règles). Il est aussi possible

de commencer du 2^e au 5^e jour, mais il est alors recommandé d'utiliser d'autres méthodes contraceptives non hormonales (à l'exception de la méthode d'abstinence périodique d'Ogino-Knaus et de la méthode des températures), pendant les 7 premiers jours de la prise lors du 1^{er} cycle.

Remplacement d'un autre COC par Myvlar

La prise de Myvlar se fait de préférence le lendemain de la prise de la dernière dragée active du COC précédent, au plus tard cependant le lendemain du dernier jour de l'intervalle habituel sans dragée ou de la phase placebo.

Remplacement d'une préparation progestative seule (minipilule, injection, implant, dispositif intra-utérin délivrant un progestatif [DIU])

Le remplacement de la minipilule peut se faire un jour quelconque, celui d'un implant ou un DIU délivrant un progestatif au plus tôt le jour du retrait et celui d'une préparation injectable au moment où la prochaine injection devrait être faite. Dans tous ces cas, il faut utiliser d'autres méthodes contraceptives non hormonales pendant les 7 premiers jours de la prise des dragées.

Après un avortement dans le 1^{er} trimestre de la grossesse

La prise de Myvlar peut être immédiate. Le recours à d'autres méthodes contraceptives est alors inutile.

Après un avortement dans le 2^e trimestre de la grossesse ou après un accouchement

Il faut commencer la prise de Myvlar au plus tôt entre le 21^e et le 28^e jour après un avortement dans

le 2^e trimestre de la grossesse ou après un accouchement (cf. «Mises en garde et précautions» et «Grossesse/Allaitement»), en raison du risque accru d'affections thromboemboliques pendant cette phase. En cas de début plus tardif, il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes contraceptives non hormonales pendant les 7 premiers jours de la prise des dragées. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu entre-temps, il faut exclure une grossesse avant de commencer la prise ou bien attendre les premières règles.

Conduite à tenir en cas d'oubli de dragée(s)

Si la patiente s'aperçoit dans un intervalle de 12 heures qu'elle a oublié de prendre une dragée à l'heure habituelle, elle devra prendre celle-ci immédiatement. Les dragées suivantes seront à nouveau prises à l'heure habituelle. La protection contraceptive n'est alors pas compromise. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise, il se peut que la protection contraceptive soit réduite. Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de dragée (s):

1. La prise ne doit jamais être interrompue plus de 7 jours.
2. Une prise régulière pendant au moins 7 jours est nécessaire pour réprimer efficacement l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Il en résulte la conduite à tenir suivante, en fonction de la semaine de prise:

1^{ère} semaine de prise

La patiente doit prendre la dragée oubliée dès qu'elle s'en aperçoit - même si cela implique la prise de 2 dragées le même jour. Les dragées suivantes devront à nouveau être prises à l'heure habituelle. Pendant les 7 jours suivants, la patiente devra utiliser une autre méthode contraceptive non hormonale. Si la patiente a eu des rapports sexuels pendant les 7 jours précédents, il faudra tenir compte de l'éventualité d'une grossesse. Plus le nombre de dragées oubliées est grand et plus cet oubli est proche de l'intervalle sans dragée, plus le risque de grossesse est élevé.

2^e semaine de prise

La patiente devra prendre la dragée oubliée dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique la prise de 2 dragées le même jour. Les dragées suivantes devront être prises à l'heure habituelle. A condition que la prise ait été régulière les 7 jours précédents, aucune autre mesure contraceptive n'est nécessaire. Si cela n'a pas été le cas ou si plusieurs dragées ont été oubliées, la patiente devra utiliser d'autres méthodes contraceptives non hormonales pendant les 7 jours suivants.

3^e semaine de prise

Etant donné la proximité de l'intervalle sans dragée, le risque de grossesse est accru. Lorsque la patiente utilise une des possibilités de prise suivantes, il ne lui est pas nécessaire d'utiliser d'autres méthodes contraceptives, pour autant qu'elle ait pris régulièrement les dragées pendant les 7 jours précédents. Dans le cas contraire, il lui faudra suivre la première des deux possibilités et utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivants.

a) La patiente doit prendre la dragée oubliée dès qu'elle s'en aperçoit - même si cela implique la prise de 2 dragées le même jour. Les dragées suivantes devront être prises à l'heure habituelle. Il faut commencer la prise des dragées de la plaquette suivante immédiatement après la fin de cette plaquette, sans respecter l'intervalle sans dragée. Il est improbable qu'une hémorragie de privation

apparaisse avant la fin de la 2^e plaquette, mais la survenue de petites pertes sanglantes ou de saignements intermenstruels peut être plus fréquente.

b) La patiente interrompt la prise des dragées de la plaquette actuelle. La plaquette suivante doit être commencée après une pause de 7 jours au maximum (le jour de l'oubli de la dragée compris). Si l'hémorragie de privation ne se produit pas pendant le prochain intervalle sans dragée, il faut envisager l'éventualité d'une grossesse.

Conduite à tenir en cas de vomissements

En cas de vomissements dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'une dragée, il se peut que la résorption soit incomplète. Dans ce cas, il faut observer les règles de base de la rubrique «Conduite à tenir en cas d'oubli de dragée(s)». Afin que le schéma habituel de prise puisse être conservé, la patiente devra prendre la dragée supplémentaire d'une plaquette de réserve.

S'il est probable que le trouble gastro-intestinal dure un certain temps, il faut envisager l'utilisation d'autres méthodes contraceptives.

Décalage de la menstruation

Report de la menstruation (allongement du cycle)

La prise doit être poursuivie par la plaquette suivante sans respecter l'intervalle entre les 2 plaquettes. La patiente peut ainsi retarder la menstruation aussi longtemps qu'elle le désire (au maximum jusqu'à la fin de la deuxième plaquette). Pendant cette période, de petites pertes sanglantes ou des saignements intermenstruels peuvent se produire. La prise régulière de Myvlar sera alors poursuivie après la pause habituelle de 7 jours.

Avance de la menstruation

Le début de la menstruation peut être avancé à un autre jour de la semaine, en raccourcissant à volonté l'intervalle sans dragée. Plus l'intervalle est court, plus la survenue d'une hémorragie de privation est improbable et plus de petites pertes sanglantes ou des saignements intermenstruels sont fréquents pendant la prise de la plaquette suivante (comme lors du report de la menstruation).

Conduite à tenir en cas d'irrégularités menstruelles

Des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou saignements intermenstruels) peuvent se produire avec tous les COC, en particulier pendant les premiers mois de la prise. En cas de saignements irréguliers, un bilan diagnostique n'est judicieux qu'après une phase d'adaptation d'environ 3 cycles. Si les irrégularités menstruelles persistent ou si elles surviennent pour la première fois après des cycles auparavant réguliers, il faut aussi envisager des causes d'origine non hormonale. Des mesures diagnostiques adéquates permettant d'exclure une grossesse ou une affection maligne sont par conséquent indiquées.

L'hémorragie de privation peut faire défaut pendant l'intervalle sans dragée. Une grossesse est improbable si le COC a été pris conformément aux instructions posologiques. Toutefois avant de poursuivre la prise, il faudra exclure une grossesse si le COC n'a pas été pris selon les instructions avant la première hémorragie de privation manquante ou en cas d'absence de deux hémorragies de privation.

Emploi chez certains groupes de patientes

Insuffisance rénale: Myvlar n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale et aucune

Myvlar®

Berlis AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principes actifs: Gestodenum, Ethinylestradiolum.

Excipients: Excipients pro compresso obducto.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 dragée contient: Gestodenum 0,075 mg, Ethinylestradiolum 0,03 mg.

recommandation posologique ne peut être formulée pour ces patientes.

Insuffisance hépatique: Myvlar est contre-indiqué chez les femmes insuffisantes hépatiques. **Adolescentes:** L'efficacité et la sécurité de Myvlar ont été examinées chez des femmes âgées de 18 ans et plus. Chez les adolescentes (lorsqu'il est indiqué), la posologie recommandée de Myvlar est la même que chez les adultes.

Contre-indications

Il ne faut pas prendre de COC dans les circonstances suivantes ou il faut arrêter ceux-ci immédiatement lorsqu'une des situations ou affections suivantes survient pour la première fois pendant la prise:

suspicion de grossesse ou grossesse confirmée; hypersensibilité à l'un des composants; antécédents ou existence de thromboses artérielles ou veineuses (p.ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ainsi que stades préliminaires d'une thrombose (p.ex. épisodes ischémiques transitoires, angine de poitrine); diabète sucré comportant des altérations vasculaires; la présence d'un facteur de risque sévère ou l'association de plusieurs facteurs de risque de thromboses veineuses ou artérielles peut aussi être considérée comme une contre-indication (cf. «Mises en garde et précautions»); antécédents ou existence d'une affection hépatique sévère, tant que la fonction hépatique ne s'est pas normalisée; antécédents ou existence de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes; présence ou suspicion d'affections malignes des organes génitaux ou des seins, lorsque celles-ci sont hormono-dépendantes; saignements génitaux inexplicables.

Mises en garde et précautions

Le bénéfice de l'utilisation d'un CO doit être mis en balance avec les affections/risques cités ci-dessous - en tenant compte de la gravité de chaque facteur particulier ou de leur association - et doit être discuté avec chaque patiente, avant de décider de l'emploi d'un contraceptif oral (cf. «Contre-indications»).

Il faut informer les patientes que les CO n'offrent aucune protection contre les infections à VIH (SIDA) et autres maladies sexuellement transmissibles.

Avant de commencer la prise d'un CO tel que Myvlar, il faut soigneusement recueillir les antécédents personnels et familiaux et procéder à un examen approfondi, général et gynécologique, afin de dépister les affections justiciables d'un traitement et les situations à risque et afin d'exclure une grossesse.

Ces examens comprennent généralement la prise de la tension artérielle, l'examen des seins, de l'abdomen et des organes pelviens, ainsi qu'un frottis cervical et les principales constantes biologiques.

Durant l'utilisation, il est recommandé de pratiquer des examens de contrôle tous les six mois ou tous les ans. Les contre-indications (p.ex. un épisode ischémique transitoire) ou les facteurs de risque (p.ex. antécédents familiaux de thromboses veineuses ou artérielles, cf. «Facteurs de risque et complications vasculaires») devront être recherchés de nouveau chaque fois, car ceux-ci peuvent apparaître pour la première fois lors de la prise d'un contraceptif oral.

Le médecin doit informer la patiente des premiers signes des affections ci-dessous. La préparation devra être arrêtée le cas échéant, si de tels symptômes apparaissent ou si une de ces affections est suspectée; d'autres méthodes contraceptives devront alors être envisagées avec la patiente.

Motifs imposant l'arrêt immédiat

céphalées apparaissant pour la première fois en présentant un caractère de migraine ou se manifestant de façon répétée avec une intensité inhabituelle;

troubles soudains de la vision, de l'audition, du langage ou autres troubles sensoriels; premiers signes de phénomènes thromboemboliques (cf. «Facteurs de risque et complications vasculaires»);

au moins 4 semaines avant une opération programmée et pendant une immobilisation (p.ex. à la suite d'un accident ou d'une opération);

élévation significative de la tension artérielle (lors de mesures répétées);

apparition d'un ictère, d'une hépatite, d'un prurit généralisé;

fortes douleurs épigastriques ou hépatomégalie; grossesse ou suspicion de grossesse.

Facteurs de risque et complications vasculaires

Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux - y compris Myvlar - présentent un risque légèrement plus élevé d'affections thromboemboliques veineuses ou artérielle, telles qu'infarctus du myocarde,

accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde des jambes ou embolie pulmonaire.

Des thromboembolies veineuses (TEV) peuvent survenir pendant l'utilisation de tous les COC. L'incidence approximative des TEV lors de la prise de CO faiblement dosés en oestrogènes (<50 µg d'EE) s'élève jusqu'à 4 cas pour 10'000 années-femmes, pour environ 2 cas pour 10'000 années-femmes chez les non-utilisatrices. Néanmoins, l'incidence des TEV est beaucoup plus faible lors de la prise d'un COC que pendant une grossesse (6 cas pour 10'000 années-femmes).

Dans une partie des nombreuses études épidémiologiques effectuées sur la fréquence des thromboses/embolies sous contraceptifs oraux chez des femmes en bonne santé et sans facteurs de risque connus de formation de thrombose, le risque d'événements thromboemboliques observé a été environ 2 fois plus élevé sous les préparations combinées contenant du gestodène ou du

désogestrel (CO dits de 3e génération) que sous les CO dits de 2e génération contenant du lévonorgestrel et la même teneur en éthinyloestradiol. Toutes les études n'ont pas pu confirmer cette élévation du risque. On ne dispose d'aucune étude prospective, contrôlée, randomisée sur ce sujet. Des cas isolés de thromboses dans d'autres vaisseaux sanguins, comme p.ex. les veines ou artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienne, ainsi que des thromboses des sinus veineux ont aussi été observés sous COC.

Des cas isolés d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont également été signalés. Le lien avec la prise de COC n'est cependant pas prouvé.

Les symptômes des complications circulatoires veineuses et/ou artérielles peuvent être: douleurs et/ou gonflement d'une seule jambe;

difficultés respiratoires soudaines ou apparition soudaine d'une toux;

violentes douleurs soudaines dans la poitrine, avec ou sans irradiation dans le bras gauche; tous les maux de tête inhabituels, sévères et persistants;

perte de la vision brusque, partielle ou complète ou diplopie, difficulté d'élocution ou aphasie; vertiges;

collapsus avec ou sans convulsions;

sensation de faiblesse ou troubles de la sensibilité très marqués, touchant soudainement une moitié ou un segment du corps;

troubles de la coordination; abdomen «aigu».

Le risque de thromboembolies veineuses ou artérielles augmente avec:

l'âge;

un tabagisme (le risque augmente encore plus avec l'âge et un fort tabagisme; ceci concerne en priorité les complications artérielles). C'est pourquoi il faut conseiller avec insistance aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux, de ne pas fumer, surtout si elles ont plus de 35 ans ou si d'autres facteurs de risque artériels coexistent;

des antécédents familiaux positifs (c.-à-d. des thromboembolies veineuses ou artérielles dans la fratrie ou chez un parent, à un âge jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, il faut prendre l'avis d'un spécialiste avant de commencer la prise d'un contraceptif oral; une adiposité (Body Mass Index >30 kg/m²);

des troubles du métabolisme lipidique (dyslipoprotéinémie);

une hypertension artérielle (cf. «Autres précautions»);

des maladies valvulaires cardiaques;

une fibrillation auriculaire;

une immobilisation prolongée, des grosses opérations, toute opération sur les membres inférieurs ou des accidents graves. Les COC doivent être arrêtés dans ces situations (au moins 4 semaines avant une opération programmée). La prise pourra être recommencée au plus tôt 2 semaines après la récupération complète de la mobilité.

On ignore s'il peut exister un lien entre une maladie variqueuse ou des thrombophlébites superficielles spontanées, et des thromboses veineuses profondes.

Il faut tenir compte du risque thromboembolique accru dans le post-partum (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Les autres affections associées à des conditions circulatoires défavorables sont: diabète sucré;

lupus érythémateux disséminé;

syndrome hémolytique et urémique;

affections intestinales inflammatoires chroniques (iléite régionale de Crohn ou colite ulcéreuse); drépanocytose;

migraine (une augmentation de la fréquence ou de la gravité des crises pendant la prise de contraceptifs oraux peut être considérée comme un symptôme précoce d'une complication cérébro-vasculaire et est un motif imposant l'arrêt immédiat d'un COC).

En présence de facteurs de risque, il est indiqué le cas échéant de faire un bilan complet de la coagulation. Le bilan hémostatique de dépistage peut comporter le dosage du fibrinogène, de l'homocystéine, de l'antithrombine III, de la protéine C et la protéine S ainsi que les tests de résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V-Leiden) et les anticorps anti-phospholipides (compréant anticoagulant de type lupique et anticorps anticardiolipines).

Lors de l'évaluation du rapport risques/bénéfices concernant les complications vasculaires, il faut tenir compte du fait que le risque de thrombose lié à la coexistence de maladies peut être diminué par le traitement adapté de celles-ci et qu'une grossesse fait courir un risque plus élevé que la prise d'un CO.

Affections tumorales

Certaines études épidémiologiques indiquent un risque accru de carcinome du col utérin lors d'une prise à long terme de COC. Il se peut que le comportement sexuel et d'autres facteurs, comme les papillomavirus humains, jouent ici un rôle.

Une métaanalyse de 54 études épidémiologiques a montré que le risque relatif (RR) qu'un cancer du sein soit diagnostiqué, est légèrement augmenté chez les femmes qui prennent des COC (RR = 1,24). Cette augmentation du risque diminue d'une manière continue après l'arrêt des COC et n'est plus détectable au bout de 10 ans. Les cancers du sein étant rares avant l'âge de 40 ans, le nombre supplémentaire de cancers du sein diagnostiqués chez les femmes prenant ou ayant pris récemment un COC, est faible par rapport au risque total de cancer du sein. Ces études ne donnent pas d'indications sur un lien de causalité. L'augmentation du risque observée peut être due aussi bien à un dépistage plus précoce chez les utilisatrices de COC qu'aux effets biologiques des COC ou aux deux facteurs. Les cancers du sein ont été, au moment où le diagnostic a été posé, tendanciellement moins évolués chez les femmes ayant pris un COC que chez les femmes n'en ayant jamais pris.

Dans de rares cas, on a observé à la suite de l'utilisation de principes actifs hormonaux tels que ceux contenus dans Myvlar, des altérations hépatiques bénignes, plus rarement malignes, dont les complications possibles peuvent être à l'origine d'hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Si des douleurs épigastriques intenses, une hépatomégalie ou des signes en faveur d'une hémorragie intra-abdominale apparaissent, il faut inclure l'éventualité d'une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel.

Autres précautions

Les femmes prenant un contraceptif hormonal ne doivent pas être traitées simultanément par des préparations à base de millepertuis (Hypericum) car celui-ci peut compromettre l'action contraceptive. Des saignements intermenstruels et des cas isolés de grossesse non désirées ont été rapportés (cf. «Interactions»).

Chez les femmes présentant une hypertriglycéridémie ou des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, il y a éventuellement lieu de s'attendre à un risque accru de pancréatite pendant la prise de COC.

Bien que de minimes élévations de la tension artérielle soient relativement souvent rapportées lors de l'utilisation de COC, les hypertension cliniquement significatives sont rares. Il n'y a aucun rapport certain entre la prise de COC et une hypertension artérielle. Si une hypertension artérielle cliniquement significative (après des mesures répétées) apparaît pendant la prise d'un COC, celui-ci doit être arrêté. Lorsque cela semble indiqué, on peut envisager de recommencer la prise d'un COC quand les valeurs de la tension artérielle se sont normalisées (sous traitement). Il se peut aussi que les COC aient un effet défavorable sur les maladies suivantes, susceptibles de s'aggraver pendant la grossesse, mais les données disponibles ne permettent pas d'établir un lien de causalité clair:

ictère cholestatique et/ou prurit; cholé lithiase; porphyrie; lupus érythémateux disséminé; syndrome hémolytique et urémique; chorea minor; herpes gestationis; surdité secondaire à une otospongiose. Les COC doivent être arrêtés en cas de réapparition d'un ictère cholestatique, survenu pour la première fois pendant une grossesse ou lors d'une prise antérieure de stéroïdes sexuels. Bien que la prise de COC puisse avoir une incidence sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, une modification du schéma thérapeutique ne semble pas nécessaire chez les diabétiques. Les femmes souffrant d'un diabète devront toutefois être soigneusement surveillées. La prise de COC a été associée avec la survenue d'une iléite régionale de Crohn et d'une colite ulcéreuse.

Chez les femmes prédisposées, la prise de COC peut occasionnellement provoquer un chloasma (pigmentation du visage) qui s'accroît encore lors d'une

exposition solaire intense. Les femmes y étant prédisposées ne devront donc pas s'exposer à un rayonnement UV trop fort.

Interactions

Des interactions avec d'autres médicaments accélérant la clairance des hormones sexuelles peuvent entraîner des saignements intermenstruels et compromettre la protection contraceptive. Ceci est prouvé pour l'hydantoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine et les préparations à base de millepertuis (*Hypericum*; cf. «Mises en garde et précautions»); ceci est suspecté pour l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate et la griséofulvine. Le mécanisme de l'interaction repose sur l'induction du cytochrome 3A4 par ces médicaments. L'induction enzymatique max. est en général observée au bout de 2 à 3 semaines et peut persister pendant au moins 4 semaines après l'arrêt de ces médicaments.

Une diminution de l'action contraceptive des COC a aussi été observée lors d'une association avec certains antibiotiques (p.ex. ampicillines et tétracyclines). Le mécanisme repose peut-être sur une réduction du cycle entérohépatique de l'éthinylestradiol.

Il faut enjoindre les femmes qui sont traitées à court terme par un des médicaments susmentionnés, d'utiliser temporairement, c.-à-d. pendant l'utilisation de la médication associée ainsi que pendant les 7 jours suivant son arrêt, une méthode contraceptive non hormonale en complément de leur COC. En cas d'association avec la rifampicine, cette mesure s'applique pendant 28 jours supplémentaires après l'arrêt. Si le traitement médicamenteux associé est poursuivi au-delà de la fin de la plaquette actuelle de COC, il faut alors commencer la prochaine plaquette de COC sans interruption, donc sans respecter l'intervalle habituel sans dragée.

Les femmes qui prennent un contraceptif hormonal, ne doivent pas être traitées simultanément par des préparations à base de millepertuis (*Hypericum*), car celui-ci peut compromettre l'action contraceptive. Des saignements intermenstruels et des cas isolés de grossesses non désirées ont été rapportés.

Lors d'un traitement à long terme par des médicaments provoquant une induction enzymatique dans le foie, on recommande l'emploi de contraceptifs plus fortement dosés.

Les contraceptifs oraux peuvent aussi influencer l'action pharmacologique d'autres médicaments, dont les analgésiques, les antiépresseurs, les antidiabétiques, les antipaludéens, les benzodiazépines, les β -bloquants, les corticostéroïdes, les anticoagulants oraux et la théophylline. Il n'existe cependant à ce jour aucune preuve que des effets cliniquement significatifs, nécessitant un ajustement de la dose ou une médication alternative, peuvent survenir.

Grossesse/Allaitement

La prise de Myvlar est contre-indiquée au cours de la grossesse. Il convient d'exclure une grossesse avant le début du traitement. Si une grossesse survient ou est suspectée lors de l'utilisation de Myvlar, la prise du médicament doit être arrêtée immédiatement et le médecin consulté.

Des expériences chez l'animal ont mis en évidence un risque foetal. Néanmoins, la plupart des études épidémiologiques effectuées jusqu'à présent n'ont pas démontré clairement d'effets embryotoxiques ou tératogènes par suite de la prise involontaire de combinaisons d'estrogènes et de progestatifs durant la grossesse.

Le médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement car il peut réduire la production de lait et modifier la qualité du lait, et que de faibles quantités de principe actif peuvent passer dans le lait. Des méthodes de contraception non hormonales devront si possible être utilisées jusqu'à ce que la mère ait complètement cessé d'allaiter.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été observé.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus sévères, observés en rapport avec la prise de contraceptifs oraux combinés, sont aussi décrits dans la rubrique «Mises en garde et précautions» (cf. cette rubrique). Les effets indésirables suivants peuvent être plus fréquents lors de la prise de COC. Toutefois, un lien de causalité n'a pas été confirmé ou réfuté pour tous les effets indésirables:

Tractus uro-génital et seins

sensation de tension ou douleurs dans les seins; sécrétion glandulaire; modifications des sécrétions vaginales;

saignements intermenstruels, aménorrhée (occasionnellement); candidose; vaginite, cervicite.

Tractus gastro-intestinal

Vomissements, nausées.

Foie, bile

Tumeurs hépatiques (très rares; cf. «Mises en garde et précautions/affections tumorales»); cholélithiase, ictère cholestatique.

SNC

Céphalées; migraine; état dépressif; modification de la libido.

Système cardiovasculaire

Thrombose veineuse, embolie pulmonaire, accident cérébro-vasculaire, infarctus du myocarde (affections thromboemboliques artérielles et veineuses; cf. «Mises en garde et précautions»); forte élévation de la tension artérielle.

Yeux

Mauvaise tolérance des lentilles de contact; troubles visuels aigus.

Autres

Différentes réactions cutanées; rétention liquidienne, modifications du poids; réactions d'hypersensibilité.

Surdosage

On ne dispose d'aucune déclaration sur des conséquences sévères d'un surdosage. Les symptômes d'un surdosage sont: nausées, vomissements et chez les jeunes filles, saignements vaginaux minimes. Un traitement symptomatique est éventuellement requis.

Propriétés/Effets

Code ATC G03AA10

Mécanisme d'action et pharmacodynamie

L'action contraceptive de Myvlar, comme celle de tous les contraceptifs oraux combinés (COC), repose sur différents facteurs dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et la modification de la glaire cervicale. En outre, l'endomètre offre des conditions défavorables à une nidation en raison des altérations morphologiques et enzymatiques.

Outre leur action contraceptive, les COC possèdent différentes propriétés favorables qui peuvent influencer le choix de la méthode contraceptive, en tenant compte des éventuels effets défavorables (cf. «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»). Les cycles deviennent plus réguliers, les règles souvent moins douloureuses et les saignements plus faibles. Ce dernier point peut diminuer la fréquence d'une carence en fer.

En outre, on a constaté, au moins sous COC fortement dosés (>50 μ g d'éthinylestradiol), un risque moindre de mastopathies fibrokystiques, de kystes ovariens, d'infections du petit bassin (Pelvic Inflammatory Disease), de grossesses ectopiques pendant l'utilisation, ainsi qu'un risque moindre de développement de carcinomes de l'endomètre ou des ovaires pendant et après l'utilisation. Jusqu'à quel point ceci s'applique aussi aux COC faiblement dosés, reste encore à mettre en évidence.

Pharmacocinétique

Gestodène

Absorption

Après administration orale, le gestodène est résorbé rapidement et complètement. Des concentrations sériques maximales de 4 ng/ml sont atteintes environ 1 heure après l'administration d'une dose unique.

La biodisponibilité est d'environ 99%.

Distribution

Le gestodène est lié aussi bien à l'albumine sérique qu'à la sex hormone binding globulin (SHBG). Seuls 1-2% de la concentration sérique totale sont sous forme de stéroïde libre, 50-70% sont liés spécifiquement et avec une forte affinité pour la SHBG. L'augmentation de la concentration de SHBG induite par l'éthinylestradiol influe sur la liaison relative aux protéines sériques, entraînant une augmentation de la liaison à la SHBG et une diminution de la liaison à l'albumine et de la fraction libre. Le volume de distribution du gestodène est de 0,7 l/kg.

Conditions à l'état d'équilibre

La pharmacocinétique du gestodène est influencée par les taux de SHBG qui sont multipliés par trois par l'éthinylestradiol. Lors d'une prise quotidienne, les taux sériques de gestodène quadruplent à peu près, l'état d'équilibre étant atteint dans la deuxième moitié du cycle d'administration.

Métabolisme

Le gestodène est complètement métabolisé dans le foie, par réduction du groupement cétonique 3 et de la double liaison Δ -4, ainsi que par un certain nombre

d'étapes d'hydroxylation. Aucune interaction avec l'éthinylestradiol administré simultanément n'a été constatée.

Elimination

Les concentrations sériques de gestodène diminuent en deux phases, avec une demi-vie terminale est de 12-15 heures. La clairance plasmatique totale est de 0,8 ml/min/kg. Le gestodène est complètement métabolisé. Ses métabolites sont éliminés à 60% dans les urines et à 40% dans la bile, leur demi-vie est d'environ 24 heures.

Ethinylestradiol

Absorption

Après administration orale, l'éthinylestradiol est résorbé rapidement et complètement. Des concentrations sériques maximales d'environ 80 pg/ml sont atteintes 1-2 heures après l'administration d'une dose unique.

La biodisponibilité absolue est d'environ 60%, suite à une métabolisation présystémique (effet de premier passage).

Distribution

L'éthinylestradiol est très fortement mais non spécifiquement lié à l'albumine sérique (environ 98,5%) et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG. Le volume de distribution est d'environ 5 l/kg.

Conditions à l'état d'équilibre

Conformément à la demi-vie terminale variable, les taux sériques d'éthinylestradiol atteignent leur état d'équilibre au bout d'une semaine environ.

Métabolisme

L'éthinylestradiol fait l'objet d'un métabolisme présystémique aussi bien dans la muqueuse de l'intestin grêle que dans le foie. Il subit une conjugaison dans la muqueuse de l'intestin grêle et est dégradé dans le foie par un métabolisme de phase-I (principaux métabolites: 2-hydroxyéthynylestradiol et 2-méthoxyéthynylestradiol) et une conjugaison. Les glucuronides et les sulfoconjugués de l'éthinylestradiol et les métabolites de phase-I sont soumis à un cycle entérohépatique. Le cytochrome 3A4 est fortement impliqué dans le métabolisme.

Elimination

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases, avec une demi-vie terminale d'environ 24 heures. La clairance totale est d'environ 5 ml/min/kg. L'éthinylestradiol est complètement métabolisé, ses métabolites sont éliminés à 40% dans les urines et à 60% dans la bile avec une demi-vie d'environ 24 heures.

Cinétique chez certains groupes de patientes

On ne dispose pas de données sur la pharmacocinétique chez des femmes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique.

Données précliniques

Les études précliniques effectuées avec les contraceptifs oraux combinés sur la toxicité après administration répétée, la génotoxicité et le potentiel carcinogène n'ont montré aucun indice clair de risques particuliers pour l'être humain, même si un risque accru de carcinome hépatique a pu être mis en évidence dans des études épidémiologiques.

Chez les animaux d'expérience, l'éthinylestradiol a déjà présenté un effet embryolétal à une posologie relativement faible; des malformations du tractus urogénital et une féminisation des foetus de sexe masculin ont été observées. Dans les expérimentales animales, les substances progestatives ont présenté un effet embryolétal et à fortes doses, un effet virilisant sur les foetus de sexe féminin. Les études toxicologiques de reproduction chez le rat, la souris et le lapin n'ont montré aucun indice d'action tératogène. Voir la rubrique «Grossesse/Allaitement» pour les expériences chez l'être humain.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes diagnostiques

Les stéroïdes contraceptifs peuvent perturber les résultats de certains tests de laboratoire, tels que les paramètres biochim. du foie, de la thyroïde, de la fonction surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteurs) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, de la coagulation sanguine et de la fibrinolyse. Ces modifications restent en général dans les limites de la normale.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15-25 °C).

Estampille

57418 (Swissmedic).

Noradrénaline Sintetica 0,1%

Titulaire de l'autorisation

Berlis AG, Baar.

Mise à jour de l'information

Mars 2005.

Noradrénaline Sintetica 0,1%

Sintetica SA

OEMéd 9.11.2001

Composition

| | Ampoule | Ampoule | Am- |
|-----------------------------------|---------|---------|-------|
| poule | 1 ml | 4 ml | 10 ml |
| Noradrénaline tartrate | 2,0 mg | 8,0 mg | 20 mg |
| (équivalent à noradrénaline-base) | 1 mg | 4 mg | 10 mg |
| Métabisulfite de sodium (E223) | 1 mg | 4 mg | 10 mg |
| Chlorure de sodium | 8 mg | 32 mg | 80 mg |
| Aqua ad iniectionem | 1 ml | 4 ml | 10 ml |

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution injectable, noradrénaline tartrate 2,0 mg/ml, équivalent à 1,0 mg/ml de noradrénaline-base.

Indications/Possibilités d'emploi

Médicament d'urgence

La noradrénaline est utilisée pour augmenter la pression sanguine en cas d'hypotension aiguë lors de choc, après un arrêt cardiaque ou lors de la réanimation. Elle est utilisée en combinaison avec le remplissage vasculaire et en complément de soutien aux autres dispositions.

La noradrénaline est un vasoconstricteur puissant.

Posologie/Mode d'emploi

Noradrenaline Sintetica 0,1% est administrée par perfusion contrôlée par pompe (Perfusor, pompe à perfusion).

La solution de perfusion est généralement préparée à partir de 4 ml de Noradrenaline Sintetica 0,1% (= 4 mg de noradrénaline-base) dilués dans 1 litre de glucose 5%. La dilution avec NaCl 0,9% n'est pas recommandée.

Avant toute utilisation, vérifier scrupuleusement l'exactitude de la dilution.

La plus petite dose efficace de noradrénaline devrait être administrée pendant le temps nécessaire le plus court possible.

Adultes: dose initiale 8 à 12 µg/minute.

Alternative: 0,5 à 1 µg/minute avec titration croissante jusqu'à obtention de la dose efficace. La dose d'entretien moyenne est de 2 à 4 µg/minute.

La dose peut aller jusqu'à 30 µg/minute chez les patients avec un choc réfractaire. **Enfants:** l'utilisation chez l'enfant n'est pas recommandée.

La pression sanguine doit être contrôlée toutes les 2 minutes jusqu'à atteindre la valeur souhaitée, puis toutes les 5 minutes pendant toute la durée de la perfusion. La pression sanguine doit être réglée jusqu'à une valeur à peine inférieure à la pression normale du patient. Éviter tout arrêt immédiat de l'administration de noradrénaline.

La perfusion doit être réalisée au moyen d'un cathéter veineux.

Contre-indications

La noradrénaline ne doit en aucun cas être employée en cas d'anesthésie effectuées au moyen de cyclopropane ou de gaz anesthésique halogéné (risque d'arythmie).

La préparation est contre-indiquée en combinaison avec un anesthésique local employé pour l'anesthésie des doigts, des orteils, des oreilles, du nez ou des organes génitaux.

Mises en garde et précautions

Une éventuelle hypovolémie doit être corrigée avant toute administration de noradrénaline. En cas d'urgence, l'administration de noradrénaline peut être réalisée en combinaison avec le remplissage vasculaire. La noradrénaline ne doit en aucun cas être administrée comme traitement unique à des patients hypovolémiques. La pression veineuse centrale et la pression artérielle pulmonaire doivent être contrôlées pour éviter une surcharge volumique et la favorisation d'une insuffisance cardiaque. Une administration paraveineuse est à éviter absolument; il existe un risque de nécrose locale. Le libre flux au point de perfusion doit être fréquemment contrôlé, de

même que la veine perfusée doit être surveillée (nécrose des tissus de la zone en cas d'extravasation).

Observer des précautions particulières en cas de:

Patient atteint de maladie coronarienne.

Patient atteint de thrombose périphérique ou mésentérique.

Patient atteint d'hyperthyroïdie.

L'agent auxiliaire bisulfite de sodium peut déclencher des réactions allergiques.

Interactions

Les bêta-bloquants inhibent l'effet cardiostimulant de la noradrénaline.

Certains anesthésiques (par ex. cyclopropane, anesthésique halogéné) augmentent l'excitabilité cardiaque et peuvent déclencher une arythmie en combinaison avec la noradrénaline. Le sulfate d'atropine, les antidépresseurs, certains antihistaminiques, les alcaloïdes de l'ergot de seigle, le méthylidopa, la guanéthidine, le furosémide et autres diurétiques peuvent interagir avec la noradrénaline.

Grossesse/Allaitement

La noradrénaline peut déclencher des contractions de l'utérus. Le médicament ne doit pas être administré pendant une grossesse, sauf en cas de nécessité absolue (urgence). On ignore si la noradrénaline passe dans le lait maternel.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Non pertinent au vu des indications et de l'utilisation.

Effets indésirables

La noradrénaline peut provoquer des maux de tête, des étourdissements, des faiblesses, de la pâleur, des vertiges, des tremblements, des difficultés respiratoires et douleurs thoraciques. Des états de nervosité, d'anxiété et d'insomnie peuvent également apparaître.

La noradrénaline peut entraîner une vasoconstriction périphérique ou viscérale grave, une diminution de la perfusion des organes vitaux, une réduction de la perfusion rénale, une diminution de l'oxygénation tissulaire ainsi qu'une acidose métabolique. Ces effets apparaissent particulièrement chez les patients hypovolémiques.

La noradrénaline augmente la consommation cardiaque en oxygène et le travail cardiaque. Elle peut provoquer palpitations, bradycardie, arythmie (tachycardie, bigéminisme, dissociation auriculo-ventriculaire, fibrillation ventriculaire).

La noradrénaline peut être à l'origine de nécroses tissulaires. Une administration prolongée peut provoquer une diminution du volume plasmatique.

Surdosage

Les signes d'un surdosage ou d'une réaction d'un patient hypersensible peuvent se traduire par des symptômes tels que photophobie, sudation, vomissements, hypertension, crampes et maux de tête sévères.

En cas d'extravasation accidentelle (paraveineuse), 5 à 10 mg de phénothalamine mésoilate (Regitin®) dans 10 à 15 ml de NaCl 0,9% peuvent être infiltrés dans les tissus de la zone concernée.

Propriétés/Effets

Code ATC: C01CA03

La noradrénaline est un vasoconstricteur puissant. Elle est identique à une catécholamine endogène et stimule les récepteurs alpha-adrénergiques. La vasoconstriction ainsi déclenchée provoque une augmentation de la pression sanguine systolique et diastolique. La perfusion rénale, hépatique, de la peau et de la musculature squelettique est simultanément diminuée. Les effets bêta-stimulants agissent comme stimulateur inotrope cardiaque. Peu d'effets bronchodilatateurs.

La noradrénaline n'a aucun effet sur le SNC.

Pharmacocinétique

Absorption

Après injection intraveineuse, l'effet thérapeutique sur la pression sanguine apparaît rapidement. La noradrénaline agit sur une courte durée et l'effet s'arrête 1 à 2 minutes après l'interruption de la perfusion.

Distribution

La noradrénaline est répartie avant tout dans le tissu nerveux sympathique, passe dans le placenta, mais ne traverse en aucun cas la barrière hématoencéphalique.

Métabolisme

La dégradation a lieu dans le foie et dans d'autres tissus sous les effets du catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et du monoaminoxidase (MAO). Les métabolites principaux sont inactifs.

Élimination

La noradrénaline est éliminée au niveau des reins sous forme de conjugués sulfatés et glucuroniques.

Données précliniques

Aucune donnée disponible.

Remarques particulières

Incompatibilités

Éviter tout contact avec des sels de fer, des substances alcalines et des agents oxydants.

Conservation

Les ampoules doivent être conservées à l'abri de la lumière à une température comprise entre 15 ° C et 25 ° C (température ambiante).

Remarques

N'utiliser que des solutions claires et incolores.

Estampille

56548 Swissmedic.

Titulaire de l'autorisation

Sintetica SA, 6850 Mendrisio.

Mise à jour de l'information

Mars 2005.

NuTRiflex® Lipid peri

B. Braun Medical AG

Composition

L'émulsion pour perfusion intraveineuse prête à l'emploi contient, après le mélange des contenus des compartiments:

Ingrédients actifs:

du compartiment supérieur gauche

| | dans | dans | dans |
|---|----------|----------|-----------|
| | 1250 ml | 1875 ml | 2500 ml |
| Glucose monohydraté | 88,0 g | 132,0 g | 176,0 g |
| ≥ glucose anhydre Phosphate monosodique 2H ₂ O | 1,170 g | 1,755 g | 2,340 g |
| Acétate de zinc 2H ₂ O mg | 6,625 mg | 9,938 mg | 13,250 mg |

du compartiment supérieur droit

| | dans | dans | dans |
|--------------------------------|---------|---------|---------|
| | 1250 ml | 1875 ml | 2500 ml |
| Huile de soja | 25,0 g | 37,5 g | 50,0 g |
| Triglycérides à chaîne moyenne | 25,0 g | 37,5 g | 50,0 g |

du compartiment inférieur

| | dans | dans | dans |
|--|------------------|------------------|------------------|
| | 1250 ml | 1875 ml | 2500 ml |
| Isoleucine | 2,34 g | 3,51 g | 4,68 g |
| Leucine | 3,13 g | 4,70 g | 6,26 g |
| Chlorhydrate de lysine | 2,84 g | 4,26 g | 5,68 g |
| ≥ Lysine Méthionine | 2,26 g 1,96 g | 3,39 g 2,94 g | 4,52 g 3,92 g |
| Phénylalanine | 3,51 g | 5,27 g | 7,02 g |
| Thréonine | 1,82 g | 2,73 g | 3,64 g |
| Tryptophane | 0,57 g | 0,86 g | 1,14 g |
| Valine | 2,60 g | 3,90 g | 5,20 g |
| Arginine | 2,70 g | 4,05 g | 5,40 g |
| Chlorhydrate d'histidine monohydraté | 1,69 g | 2,54 g | 3,38 g |
| ≥ Histidine Alanine | 1,25 g 4,85 g | 1,88 g 7,28 g | 2,50 g 9,70 g |
| Acide aspartique | 1,50 g | 2,25 g | 3,00 g |
| Acide glutamique | 3,50 g | 5,25 g | 7,00 g |
| Glycine | 1,65 g | 2,48 g | 3,30 g |
| Proline | 3,40 g | 5,10 g | 6,80 g |
| Sérine | 3,00 g | 4,50 g | 6,00 g |
| Hydroxyde de sodium | 0,800 g | 1,200 g | 1,600 g |
| Chlorure de sodium | 1,081 g | 1,622 g | 2,162 g |
| Acétate de sodium 3H ₂ O | 0,544 g | 0,816 g | 1,088 g |
| Acétate de potassium | 2,943 g | 4,415 g | 5,886 g |
| Acétate de magnésium 4H ₂ O | 0,644 g | 0,966 g | 1,288 g |

| | | | |
|--------------------------|---------|---------|---------|
| Chlorure de | | | |
| calcium 2H2O | 0,441 g | 0,662 g | 0,882 g |
| ----- | | | |
| Teneur en acides | | | |
| aminés (g) | 40 | 60 | 80 |
| Teneur totale | | | |
| en azote (g) | 5,7 | 8,6 | 11,4 |
| Teneur en hydrates | | | |
| de carbone (g) | 80 | 120 | 160 |
| Teneur en lipides (g) 50 | | | |
| | 75 | 100 | |
| ----- | | | |
| Energie lipidique | 1990 | 2985 | 3980 |
| (kJ/kcal) | (475) | (715) | (950) |
| Energie glucidique | 1340 | 2010 | 2680 |
| (kJ/kcal) | (320) | (480) | (640) |
| Energie protéique | 670 | 1005 | 1340 |
| (kJ/kcal) | (160) | (240) | (320) |
| Energie non protéique | 3330 | 4995 | 6660 |
| (kJ/kcal) | (795) | (1195) | (1590) |
| Energie totale | 4000 | 6000 | 8000 |
| (kJ/kcal) | (955) | (1435) | (1910) |
| ----- | | | |
| Osmolalité (mOsm/kg) | 920 | 920 | 920 |
| pH | 5,0-6,0 | 5,0-6,0 | 5,0-6,0 |
| ----- | | | |
| Electrolytes (mmol): | | | |
| Sodium | 50 | 75 | 100 |
| Potassium | 30 | 45 | 60 |
| Magnésium | 3,0 | 4,5 | 6,0 |
| Calcium | 3,0 | 4,5 | 6,0 |
| Zinc | 0,03 | 0,045 | 0,06 |
| Chlorure | 48 | 72 | 96 |
| Acétate | 40 | 60 | 80 |
| Phosphate | 7,5 | 11,25 | 15 |

Excipients

Acide citrique monohydraté, lécithine d'oeuf (3,0/4,5/6,0 g), glycérol, oléate de sodium, eau pour préparations injectables.

Propriétés/Effets

NuTRIflex Lipid peri est une émulsion pour l'administration par voie intraveineuse d'acides aminés, d'hydrates de carbone, de lipides et d'électrolytes.

Pharmacocinétique

Après la perfusion intraveineuse, les composants de la solution NuTRIflex Lipid peri sont immédiatement biodisponibles. Alors qu'une partie des acides aminés est utilisée pour la synthèse des protéines, le reste est catabolisé: une réaction de transamination sépare le groupe aminé; ensuite, le radical carboné est oxydé en CO₂ dans le cycle de l'acide citrique, soit utilisé au niveau du foie où a lieu la synthèse de l'urée.

Le glucose est métabolisé selon les schémas physiologiques connus aboutissant au CO₂ et au H₂O. Une partie du glucose ingéré peut aussi être utilisé pour la synthèse des graisses.

La dose de graisse administrée, ainsi que le nombre de perfusions, la situation métabolique et des facteurs individuels revêtent une grande importance quant à la concentration sérique de triglycérides résultant de la perfusion de NuTRIflex. Une administration appropriée ne devrait en principe pas dépasser 3 mmol/l. Les chaînes de triglycérides sont normalement liées à l'albumine et c'est pourquoi elles ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique intacte ou le liquide céphalorachidien. Il n'y a pas d'information disponible au sujet du passage dans le lait maternel ou dans le placenta. Les lipides sont totalement métabolisés selon les formes physiologiques connues et l'élimination en tant que substrat inchangé n'est pas à prévoir.

Indications/Possibilités d'emploi

Apport des besoins quotidiens en énergie, acides gras essentiels, acides aminés, électrolytes et eau lors de la nutrition parentérale chez des patients avec un catabolisme léger à modérément sévère.

Posologie/Mode d'emploi

Pour infusion intraveineuse. Est particulièrement adapté à la perfusion par voie veineuse périphérique.

La posologie doit être adaptée aux besoins individuels des patients.

La posologie maximale quotidienne est de 40 ml/kg de poids corporel, soit: 1,28 g d'acides aminés/kg de poids corporel et par jour, 2,56 g de glucose/kg de poids corporel et par jour, 1,6 g de lipides/kg de poids corporel et par jour.

Il est recommandé d'administrer NuTRIflex Lipid peri de manière continue. Une augmentation par paliers de la vitesse de perfusion pendant les 30 premières minutes jusqu'à obtention de la vitesse de perfusion désirée permet d'éviter d'éventuelles complications.

La vitesse de perfusion maximale est de 2,5 ml/kg de poids corporel et par heure, soit: 0,08 g d'acides aminés/kg de poids corporel et par heure, 0,16 g de glucose/kg de poids corporel et par heure, 0,1 g de lipides/kg de poids corporel et par heure.

Pour un patient de 70 kg, cela correspond à une vitesse de perfusion de 175 ml par heure. La quantité administrée est alors de 5,6 g/heure d'acides aminés, de 11,2 g/heure de glucose et de 7 g/heure pour les lipides.

Durée d'administration

La durée du traitement pour les indications mentionnées ne doit pas dépasser 7 jours.

Limitations d'emploi

Contre-indications

NuTRIflex Lipid peri ne doit pas être administré dans les cas suivants:

troubles du métabolisme des acides aminés, troubles du métabolisme des lipides, hyperkaliémie; hyponatrémie, métabolisme instable (p.ex. syndrome sévère post-ressif, diabète non stabilisé, coma d'origine inconsciente),

hyperglycémie ne répondant pas à des doses d'insuline allant jusqu'à 6 unités d'insuline/heure,

acidose, cholestase intrahépatique, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère, insuffisance cardiaque avérée, diathèses hémorragiques sévères, phases aiguës de l'infarctus du myocarde et cérébral, accidents thrombo-emboliques aigus, embolie lipidique, diabète insipide non traité.

De par sa composition, NuTRIflex Lipid peri ne doit pas être administré aux nouveau-nés, nourrissons et enfants de moins de 2 ans.

Une prudence particulière s'impose lors de l'administration à des patients souffrant d'une hypersensibilité connue aux protéines de soya et d'oeuf.

Les contre-indications générales de la nutrition parentérale sont:

instabilité hémodynamique avec menace vitale (colapsus et choc), apport cellulaire en oxygène inapproprié, états d'hyperhydratation, troubles des balances électrolytique et hydrique.

Précautions

Une attention particulière est requise en cas d'élévation de l'osmolarité sérique.

Comme pour toute solution de perfusion de grand volume, NuTRIflex Lipid peri doit être administré avec prudence aux patients présentant une altération des fonctions rénale ou cardiaque. Les anomalies des balances hydrique, électrolytique ou acido-basique, p.ex. hyperhydratation, hyperkaliémie, acidose, doivent être corrigées avant le début de la perfusion. Une perfusion trop rapide peut conduire à une surcharge hydrique avec des concentrations sériques en électrolytes pathologiques, une hyperhydratation et un oedème pulmonaire.

La concentration sérique en triglycérides et la glycémie doivent être surveillées pendant la perfusion de NuTRIflex Lipid peri. Une hyperlipidémie à jeun doit être exclue avant le début de la perfusion chez des patients avec des anomalies suspectées du métabolisme des lipides. L'administration de lipides est contre-indiquée en cas d'hyperlipidémie à jeun. La présence d'une hypertriglycéridémie 12 heures après l'administration de lipides indique également une anomalie du métabolisme lipidique.

NuTRIflex Lipid peri doit être administré avec prudence aux patients avec des anomalies du métabolisme lipidique, p.ex. insuffisance rénale, diabète insulino-dépendant, pancréatite, fonction hépatique altérée.

Selon les conditions métaboliques du patient, une hypertriglycéridémie occasionnelle ou une augmentation de la concentration sanguine en glucose peuvent apparaître. Si la triglycéridémie dépasse 3 mmol/l pendant l'administration de lipides, il est recommandé de diminuer la vitesse de perfusion. Si la triglycéridémie reste supérieure à 3 mmol/l, l'administration doit être interrompue jusqu'à normalisation du taux.

Une diminution de la dose ou un arrêt de l'administration est également nécessaire quand la glycémie dépasse 10 mmol/l (180 mg/dl) pendant l'administration des lipides.

Comme toute solution contenant des hydrates de carbone, l'administration de NuTRIflex Lipid peri peut entraîner une hyperglycémie. La glycémie doit être surveillée. En cas d'hyperglycémie, il faut réduire la vitesse de perfusion ou administrer de l'insuline.

De plus, il est nécessaire de contrôler l'ionogramme sérique, la balance hydrique, l'équilibre acido-basique et, en cas de traitement à long terme, la numération sanguine, la coagulation et la fonction hépatique.

L'administration d'électrolytes, de vitamines et d'oligo-éléments peut parfois être nécessaire.

Comme pour toute solution intraveineuse, une asepsie stricte est nécessaire lors de la perfusion de NuTRIflex Lipid peri.

NuTRIflex Lipid peri est une préparation de composition complexe. Ainsi, il est fortement conseillé de ne pas la mélanger à d'autres solutions.

NuTRIflex Lipid peri n'a pas été étudié chez les enfants.

Grossesse et lactation

Catégorie C: il n'existe pas d'études qui évaluent le risque pour le fœtus. De ce fait, NuTRIflex Lipid peri ne devrait être administré pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

L'allaitement n'est pas recommandé en cas de nécessité de nutrition parentérale chez la femme.

Effets indésirables

Les réactions possibles pouvant apparaître rapidement lors de l'administration d'émulsions lipidiques sont: légère augmentation de la température, rougeur, sensation de froid, frissons, perte d'appétit, nausées, vomissements, détresse respiratoire, maux de tête, douleurs dorsales, osseuses, thoraciques ou lombaires, diminution ou augmentation de la tension artérielle (hypotension, hypertension), réactions d'hypersensibilité (p.ex. réactions anaphylactiques, éruptions cutanées).

Les solutions concentrées d'acides aminés peuvent provoquer dans de rares cas des hyperazotémies et des acidoses.

Une diurèse osmotique peut être due à l'osmolarité de la solution.

Des bouffées de chaleur ou une décoloration bleutée de la peau peuvent apparaître comme effets secondaires, à cause d'une diminution de l'oxygène sanguin (cyanose).

En cas d'apparition de ces effets indésirables, il faut interrompre la perfusion, ou, si cela semble approprié, continuer la perfusion avec une posologie inférieure.

Il faut surveiller la possible apparition d'un syndrome de surcharge (overloading-syndrome). Il peut survenir à cause de conditions métaboliques déminées génétiquement, variables selon les individus et à des vitesses de perfusion et des posologies variables en fonction des troubles préexistants.

Le syndrome de surcharge est associé aux symptômes suivants: grossissement du foie (hépatomégalie) avec ou sans jaunisse (ictère), grossissement de la rate (splénomégalie), infiltration graisseuse des organes, paramètres pathologiques de la fonction hépatique, anémie, diminution du nombre de globules blancs (leucopénie), diminution du nombre des plaquettes sanguines (thrombocytopenie), tendance hémorragique et hémorragies, altérations ou diminution des facteurs de coagulation sanguine (temps de saignement, temps de coagulation, temps de prothrombine etc.), fièvre, hyperlipidémie, maux de tête, maux d'estomac, fatigue.

Risque de phlébite: si des signes d'altération de la paroi veineuse, de phlébite ou de thrombose se manifestent, le changement du site de perfusion doit être envisagé.

Bien que tel n'ait pas été le cas sous NuTRIflex Lipid peri, l'administration de MCT en présence de troubles métaboliques diabétiques peut favoriser ou accroître une acidocétose.

Interactions

Une prudence particulière est requise lors de la prise simultanée de:

glucosides cardiaques, diurétiques épargnants du potassium, inhibiteurs de l'ECA.

Des interactions avec d'autres médicaments ne sont pas connues.

Surdosage

Aucun signe de surdosage n'est attendu si NuTRIflex Lipid peri est administré correctement.

Symptômes de surdosage hydrique et électrolytique:

NuTRiflex® Lipid plus

Hyperhydratation hypotonique, déséquilibre électrolytique et oedème pulmonaire.

Symptômes de surdosage en acides aminés:

Pertes rénales d'acides aminés associant des déséquilibres en acides aminés, malaise, vomissements et frissons.

Symptômes de surdosage glucidique:

Hyperglycémie, glycosurie, déshydratation, hyperosmolarité, coma hyperglycémique et hyperosmolaire.

Symptômes de surdosage lipidique:

Un surdosage lipidique peut conduire à un syndrome de surcharge, caractérisé (p.ex.) par les symptômes suivants: fièvre, maux de tête, maux d'estomac, fatigue, hyperlipidémie, hépatomégalie avec ou sans jaunisse, splénomégalie, anomalies pathologiques de la fonction hépatique, anémie, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs, diathèse hémorragique et/ou hémorragie, altération ou diminution des facteurs de coagulation sanguine (temps de saignement, temps de coagulation, temps de prothrombine etc.). La triglycérique plasmatique ne doit pas dépasser 3 mmol/l pendant la perfusion.

En cas de surdosage, un arrêt immédiat de la perfusion est nécessaire. D'autres mesures thérapeutiques peuvent être envisagées en fonction des symptômes et de leur sévérité. Lors de la reprise de la perfusion après diminution des symptômes, il est recommandé d'augmenter graduellement la vitesse de perfusion et de surveiller à intervalles fréquents.

Remarques particulières

Conservation

NuTRiflex Lipid peri ne doit pas être utilisé au-delà de la date d'expiration «Exp.» imprimée sur le récipient.

Après une conservation prolongée, les liposomes de l'émulsion peuvent présenter une certaine sédimentation d'aspect figé et opalin en fonction de leur densité (une émulsion blanche reste visible en surface); celle-ci n'affecte pas la qualité du produit. Bien agiter avant d'effectuer le mélange.

Ladite opalescence ne doit pas être confondue avec une instabilité de l'émulsion: en cas de phase huileuse transparente à la surface de l'émulsion ou de gouttelettes huileuses en suspension, renoncer à utiliser le produit et le jeter.

L'émulsion doit être utilisée immédiatement après le mélange. Elle peut être conservée à 2-8 °C pendant 4 jours, plus 48 heures à 25 °C.

A conserver à l'abri de la lumière et à une température à 25 °C.

Ne pas congeler.

NuTRiflex® Lipid plus

55596.

Mise à jour de l'information

Juillet 2000.

RL88

NuTRiflex® Lipid plus

B. Braun Medical AG

Composition

L'émulsion pour perfusion intraveineuse prête à l'emploi contient, après le mélange du contenu des compartiments:

Ingrédients actifs:

du compartiment supérieur gauche

| | dans 1250 ml | dans 1875 ml | dans 2500 ml |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| Glucose monohydraté | 165,0 g | 247,5 g | 330,0 g |
| ≥ glucose anhydre | 150,0 g | 225,0 g | 300,0 g |
| Phosphate monosodique 2H ₂ O | 2,340 g | 3,510 g | 4,680 g |
| Acétate de zinc 2H ₂ O | 6,580 mg | 9,870 mg | 13,160 mg |

du compartiment supérieur droit

| | dans 1250 ml | dans 1875 ml | dans 2500 ml |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Huile de soja | 25,0 g | 37,5 g | 50,0 g |
| Triglycérides à chaîne moyenne | 25,0 g | 37,5 g | 50,0 g |

du compartiment inférieur

| | dans 1250 ml | dans 1875 ml | dans 2500 ml |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Isoleucine | 2,82 g | 4,23 g | 5,64 g |
| Leucine | 3,76 g | 5,64 g | 7,52 g |
| Chlorhydrate de lysine | 3,41 g | 5,12 g | 6,82 g |
| ≥ Lysine | 2,73 g | 4,10 g | 5,46 g |
| Méthionine | 2,35 g | 3,53 g | 4,70 g |
| Phénylalanine | 4,21 g | 6,32 g | 8,42 g |
| Thréonine | 2,18 g | 3,27 g | 4,36 g |
| Tryptophane | 0,68 g | 1,02 g | 1,36 g |
| Valine | 3,12 g | 4,68 g | 6,24 g |
| Arginine | 3,24 g | 4,86 g | 6,48 g |
| Chlorhydrate d'histidine monohydraté | 2,03 g | 3,05 g | 4,06 g |
| ≥ Histidine | 1,50 g | 2,25 g | 3,00 g |
| Alanine | 5,82 g | 8,73 g | 11,64 g |
| Acide aspartique | 1,80 g | 2,70 g | 3,60 g |
| Acide glutamique | 4,21 g | 6,32 g | 8,42 g |
| Glycine | 1,98 g | 2,97 g | 3,96 g |
| Proline | 4,08 g | 6,12 g | 8,16 g |
| Sérine | 3,60 g | 5,40 g | 7,20 g |
| Hydroxyde de sodium | 0,976 g | 1,464 g | 1,952 g |
| Chlorure de sodium | 0,503 g | 0,755 g | 1,006 g |
| Acétate de sodium 3H ₂ O | 0,277 g | 0,416 g | 0,554 g |
| Acétate de potassium | 3,434 g | 5,151 g | 6,868 g |
| Acétate de magnésium 4H ₂ O | 0,858 g | 1,287 g | 1,716 g |
| Chlorure de calcium 2H ₂ O | 0,588 g | 0,882 g | 1,176 g |
| Teneur en acides aminés (g) | 48 | 72 | 96 |
| Teneur totale en azote (g) | 6,8 | 10,2 | 13,6 |
| Teneur en hydrates de carbone (g) | 150 | 225 | 300 |
| Teneur en lipides (g) | 50 | 75 | 100 |
| Energie lipidique (kJ/kcal) | 1990 (475) | 2985 (715) | 3980 (950) |
| Energie glucidique (kJ/kcal) | 2510 (600) | 3765 (900) | 5020 (1200) |
| Energie protéique (kJ/kcal) | 800 (190) | 1200 (285) | 1600 (380) |
| Energie non protéique (kJ/kcal) | 4500 (1075) | 6750 (1615) | 9000 (2155) |
| Energie totale (kJ/kcal) | 5300 (1265) | 7950 (1900) | 10600 (2530) |
| Osmolarité (mOsm/kg) | 1540 | 1540 | 1540 |
| pH | 5,0-6,0 | 5,0-6,0 | 5,0-6,0 |
| Electrolytes (mmol): | | | |
| Sodium | 50 | 75 | 100 |
| Potassium | 35 | 52,5 | 70 |
| Magnésium | 4,0 | 6,0 | 8,0 |
| Calcium | 4,0 | 6,0 | 8,0 |
| Zinc | 0,003 | 0,0045 | 0,006 |
| Chlorure | 45 | 67,5 | 90 |
| Acétate | 45 | 67,5 | 90 |
| Phosphate | 15 | 22,5 | 30 |
| Excipients | | | |
| Acide citrique monohydraté, lécithine d'oeuf (3,0/4,5/6,0 g), glycérol, oléate de sodium, eau pour préparations injectables. | | | |
| Propriétés/Effets | | | |
| NuTRiflex Lipid plus est une émulsion pour l'administration par voie intraveineuse d'acides aminés, d'hydrates de carbone, de lipides et d'électrolytes. | | | |
| Pharmacocinétique | | | |
| Après la perfusion intraveineuse centrale, les composants de la solution NuTRiflex Lipid plus sont immédiatement biodisponibles. Alors qu'une partie des des | | | |

acides aminés est utilisée pour la synthèse des protéines, le reste est catabolisé: une réaction de transamination sépare le groupe aminé; ensuite, le radical carboné est oxydé en CO₂ dans le cycle de l'acide citrique, soit utilisé au niveau du foie où a lieu la synthèse de l'urée.

Le glucose est métabolisé selon les schémas physiologiques connus aboutissant au CO₂ et au H₂O. Une partie du glucose ingéré peut aussi être utilisé pour la synthèse des graisses.

La dose de graisse administrée, ainsi que le nombre de perfusions, la situation métabolique et des facteurs individuels revêtent une grande importance quant à la concentration sérique de triglycérides résultant de la perfusion de NuTRiflex. Une administration appropriée ne devrait en principe pas dépasser 3 mmol/l. Les chaînes de triglycérides sont normalement liées à l'albumine et c'est pourquoi elles ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique intacte ou le liquide céphalorachidien. Il n'y a pas d'information disponible au sujet du passage dans le lait maternel ou dans le placenta. Les lipides sont totalement métabolisés selon les formes physiologiques connues et l'élimination en tant que substrat inchangé n'est pas à prévoir.

Indications/Possibilités d'emploi

Apport des besoins quotidiens en énergie, acides gras essentiels, acides aminés, électrolytes et eau lors de la nutrition parentérale chez des patients avec un catabolisme modérément sévère.

Posologie/Mode d'emploi

Pour infusion par voie veineuse centrale

La posologie doit être adaptée aux besoins individuels des patients.

La posologie maximale quotidienne est de 40 ml/kg de poids corporel, soit: 1,54 g d'acides aminés/kg de poids corporel et par jour, 4,8 g de glucose/kg de poids corporel et par jour, 1,6 g de lipides/kg de poids corporel et par jour.

Il est recommandé d'administrer NuTRiflex Lipid plus de manière continue. Une augmentation par paliers de la vitesse de perfusion pendant les 30 premières minutes jusqu'à obtention de la vitesse de perfusion désirée permet d'éviter d'éventuelles complications.

La vitesse de perfusion maximale est de 2,0 ml/kg de poids corporel et par heure, soit: 0,08 g d'acides aminés/kg de poids corporel et par heure, 0,24 g de glucose/kg de poids corporel et par heure, 0,08 g de lipides/kg de poids corporel et par heure.

Pour un patient de 70 kg, cela correspond à une vitesse de perfusion de 140 ml par heure. La quantité administrée est alors de 5,4 g/heure d'acides aminés, de 16,8 g/heure de glucose et de 5,6 g/heure pour les lipides.

Durée d'administration

La durée du traitement pour les indications mentionnées n'est pas limitée. Lors de l'administration à long terme de NuTRiflex Lipid plus, il est nécessaire de compléter en oligoéléments et vitamines appropriés.

Limitations d'emploi

Contre-indications

NuTRiflex Lipid plus ne doit pas être administré dans les cas suivants:

troubles du métabolisme des acides aminés, troubles du métabolisme des lipides, hyperkaliémie; hyponatrémie, métabolisme instable (p.ex. syndrome sévère postopératoire, diabète non stabilisé, coma d'origine inconnue), hyperglycémie ne répondant pas à des doses d'insuline allant jusqu'à 6 unités d'insuline/heure, acidose, cholestase intra-hépatique, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère, insuffisance cardiaque avérée, diathèses hémorragiques sévères, phases aiguës de l'infarctus du myocarde et cérébral, accidents thrombo-emboliques aigus, embolie lipidique, diabète insipide non traité.

De par sa composition, NuTRiflex Lipid plus ne doit pas être administré aux nouveau-nés, nourrissons et enfants de moins de 2 ans.

Une prudence particulière s'impose lors de l'administration à des patients souffrant d'une hypersensibilité connue aux protéines de soja et d'oeuf.

Les contre-indications générales de la nutrition parentérale sont:

instabilité hémodynamique avec menace vitale (colapsus et choc), apport cellulaire en oxygène inapproprié, états d'hyperhydratation, troubles des balances électrolytique et hydrique.

Précautions

Une attention particulière est requise en cas d'élévation de l'osmolarité sérique.

Comme pour toute solution de perfusion de grand volume, NuTRIflex Lipid plus doit être administré avec prudence aux patients présentant une altération des fonctions rénale ou cardiaque. Les anomalies des balances hydrique, électrolytique ou acido-basique, p.ex. hyperhydratation, hyperkaliémie, acidose, doivent être corrigées avant le début de la perfusion. Une perfusion trop rapide peut conduire à une surcharge hydrique avec des concentrations sériques en électrolytes pathologiques, une hyperhydratation et un oedème pulmonaire.

La concentration sérique en triglycérides et la glycémie doivent être surveillées pendant la perfusion de NuTRIflex Lipid plus. Une hyperlipidémie à jeun doit être exclue avant le début de la perfusion chez des patients avec des anomalies suspectées du métabolisme des lipides. L'administration de lipides est contre-indiquée en cas d'hyperlipidémie à jeun. La présence d'une hypertriglycéridémie 12 heures après l'administration de lipides indique également une anomalie du métabolisme lipidique.

NuTRIflex Lipid plus doit être administré avec prudence aux patients avec des anomalies du métabolisme lipidique, p.ex. insuffisance rénale, diabète insulino-dépendant, pancréatite, fonction hépatique altérée.

Selon les conditions métaboliques du patient, une hypertriglycéridémie occasionnelle ou une augmentation de la concentration sanguine en glucose peuvent apparaître. Si la triglycéridémie dépasse 3 mmol/l pendant l'administration de lipides, il est recommandé de diminuer la vitesse de perfusion. Si la triglycéridémie reste supérieure à 3 mmol/l, l'administration doit être interrompue jusqu'à normalisation du taux.

Une diminution de la dose ou un arrêt de l'administration est également nécessaire quand la glycémie dépasse 10 mmol/l (180 mg/dl) pendant l'administration des lipides.

Comme toute solution contenant des hydrates de carbone, l'administration de NuTRIflex Lipid plus peut entraîner une hyperglycémie. La glycémie doit être surveillée. En cas d'hyperglycémie, il faut réduire la vitesse de perfusion ou administrer de l'insuline.

De plus, il est nécessaire de contrôler l'ionogramme sérique, la balance hydrique, l'équilibre acido-basique et, en cas de traitement à long terme, la numération sanguine, la coagulation et la fonction hépatique.

L'administration d'électrolytes, de vitamines et d'oligo-éléments peut parfois être nécessaire.

Comme pour toute solution intraveineuse, une asepsie stricte est nécessaire lors de la perfusion de NuTRIflex Lipid plus.

NuTRIflex Lipid plus est une préparation de composition complexe. Ainsi, il est fortement conseillé de ne pas la mélanger à d'autres solutions.

NuTRIflex Lipid plus n'a pas été étudié chez les enfants.

Grossesse et lactation

Catégorie C: il n'existe pas d'études qui évaluent le risque pour le fœtus. De ce fait, NuTRIflex Lipid plus ne devrait être administré pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

L'allaitement n'est pas recommandé en cas de nécessité de nutrition parentérale chez la femme.

Effets indésirables

Les réactions possibles pouvant apparaître rapidement lors de l'administration d'émulsions lipidiques sont: légère augmentation de la température, rougeur, sensation de froid, frissons, perte d'appétit, nausées, vomissements, détresse respiratoire, maux de tête, douleurs dorsales, osseuses, thoraciques ou lombaires, diminution ou augmentation de la tension artérielle (hypotension, hypertension), réactions d'hypersensibilité (p.ex. réactions anaphylactiques, éruptions cutanées).

Les solutions concentrées d'acides aminés peuvent provoquer dans de rares cas des hyperazotémies et des acidoses.

Une diurèse osmotique peut être due à l'osmolarité élevée de la solution.

Des bouffées de chaleur ou une décoloration bleutée de la peau peuvent apparaître comme effets secondaires, à cause d'une diminution de l'oxygène sanguin (cyanose).

En cas d'apparition de ces effets indésirables, il faut interrompre la perfusion, ou, si cela semble approprié, continuer la perfusion avec une posologie inférieure.

Il faut surveiller la possible apparition d'un syndrome de surcharge (overloading-syndrome). Il peut survenir à cause de conditions métaboliques déterminées génétiquement, variables selon les individus et à des

vitesse de perfusion et des posologies variables en fonction des troubles préexistants.

Le syndrome de surcharge est associé aux symptômes suivants: grossissement du foie (hépatomégalie) avec ou sans jaunisse (ictère), grossissement de la rate (splénomégalie), infiltration grasseuse des organes, paramètres pathologiques de la fonction hépatique, anémie, diminution du nombre de globules blancs (leucopénie), diminution du nombre des plaquettes sanguines (thrombocytopenie), tendance hémorragique et hémorragies, altérations ou diminution des facteurs de coagulation sanguine (temps de saignement, temps de coagulation, temps de prothrombine etc.), fièvre, hyperlipidémie, maux de tête, maux d'estomac, fatigue.

Bien que tel n'ait pas été le cas sous NuTRIflex Lipid plus, l'administration de MCT en présence de troubles métaboliques diabétiques peut favoriser ou accroître une acidocétose.

Interactions

Une prudence particulière est requise lors de la prise simultanée de:

glucosides cardiaques, diurétiques épargnants du potassium, inhibiteurs de l'ECA.

Des interactions avec d'autres médicaments ne sont pas connues.

Surdosage

Aucun signe de surdosage n'est attendu si NuTRIflex Lipid plus est administré correctement.

Symptômes de surdosage hydrique et électrolytique: Hyperhydratation hypotonique, déséquilibre électrolytique et oedème pulmonaire.

Symptômes de surdosage en acides aminés:

Pertes rénales d'acides aminés associant des déséquilibres en acides aminés, malaise, vomissements et frissons.

Symptômes de surdosage glucidique:

Hyperglycémie, glycosurie, déshydratation, hyperosmolarité, coma hyperglycémique et hyperosmolaires.

Symptômes de surdosage lipidique:

Un surdosage lipidique peut conduire à un syndrome de surcharge, caractérisé (p.ex.) par les symptômes suivants: fièvre, maux de tête, maux d'estomac, fatigue, hyperlipidémie, hépatomégalie avec ou sans jaunisse, splénomégalie, anomalies pathologiques de la fonction hépatique, anémie, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs, diathèse hémorragique et/ou hémorragie, altération ou diminution des facteurs de coagulation sanguine (temps de saignement, temps de coagulation, temps de prothrombine etc.). La triglycéridémie plasmatique ne doit pas dépasser 3 mmol/l pendant la perfusion.

En cas de surdosage, un arrêt immédiat de la perfusion est nécessaire. D'autres mesures thérapeutiques peuvent être envisagées en fonction des symptômes et de leur sévérité. Lors de la reprise de la perfusion après diminution des symptômes, il est recommandé d'augmenter graduellement la vitesse de perfusion et de surveiller à intervalles fréquents.

Remarques particulières**Conservation**

NuTRIflex Lipid plus ne doit pas être utilisé au-delà de la date d'expiration «Exp.» imprimée sur le récipient.

Après une conservation prolongée, les liposomes de l'émulsion peuvent présenter une certaine sédimentation d'aspect figé et opalin en fonction de leur densité (une émulsion blanche reste visible en surface); celle-ci n'affecte pas la qualité du produit. Bien agiter avant d'effectuer le mélange.

Ladite opalescence ne doit pas être confondue avec une instabilité de l'émulsion: en cas de phase huileuse transparente à la surface de l'émulsion ou de gouttelettes huileuses en suspension, renoncer à utiliser le produit et le jeter.

L'émulsion doit être utilisée immédiatement après le mélange. Elle peut être conservée à 2-8 °C pendant 4 jours, plus 48 heures à 25 °C.

Ne pas congeler.

Numéros OICM 55594.**Mise à jour de l'information**

Juillet 2000.
RL88

NuTRIflex® Lipid special

B. Braun Medical AG

Composition

L'émulsion pour perfusion intraveineuse prête à l'emploi contient, après le mélange du contenu des compartiments:

Ingrédients actifs:

du compartiment supérieur gauche

| | dans 1250 ml | dans 1875 ml | dans 2500 ml |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Glucose monohydraté | 198,0 g | 297,0 g | 396,0 g |
| ≥ glucose anhydre Phosphate monosodique 2H ₂ O | 180,0 g | 270,0 g | 360,0 g |
| Acétate de zinc 2H ₂ O | 3,12 g | 4,68 g | 6,24 g |
| | 8,78 mg | 13,17 mg | 17,56 mg |

du compartiment supérieur droit

| | dans 1250 ml | dans 1875 ml | dans 2500 ml |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Huile de soja | 25,0 g | 37,5 g | 50,0 g |
| Triglycérides à chaîne moyenne | 25,0 g | 37,5 g | 50,0 g |

du compartiment inférieur

| | dans 1250 ml | dans 1875 ml | dans 2500 ml |
|---|------------------|-------------------|-------------------|
| Isoleucine | 4,11 g | 6,16 g | 8,21 g |
| Leucine | 5,48 g | 8,22 g | 10,96 g |
| Chlorhydrate de lysine | 4,98 g | 7,46 g | 9,95 g |
| ≥ Lysine Méthionine | 3,98 g 3,42 g | 5,96 g 5,13 g | 7,95 g 6,84 g |
| Phénylalanine | 6,15 g | 9,22 g | 12,29 g |
| Thréonine | 3,18 g | 4,76 g | 6,35 g |
| Tryptophane | 1,00 g | 1,50 g | 2,00 g |
| Valine | 4,51 g | 6,76 g | 9,01 g |
| Arginine | 4,73 g | 7,09 g | 9,45 g |
| Chlorhydrate d'histidine monohydraté | 2,96 g | 4,44 g | 5,92 g |
| ≥ Histidine Alanine | 2,19 g 8,49 g | 3,29 g 12,73 g | 4,38 g 16,98 g |
| Acide aspartique | 2,63 g | 3,94 g | 5,25 g |
| Acide glutamique | 6,14 g | 9,20 g | 12,27 g |
| Glycine | 2,89 g | 4,33 g | 5,78 g |
| Proline | 5,95 g | 8,93 g | 11,90 g |
| Sérine | 5,25 g | 7,88 g | 10,50 g |
| Hydroxyde de sodium | 1,464 g | 2,196 g | 2,928 g |
| Chlorure de sodium | 0,473 g | 0,710 g | 0,946 g |
| Acétate de sodium 3H ₂ O | 0,313 g | 0,470 g | 0,626 g |
| Acétate de potassium | 4,611 g | 6,917 g | 9,222 g |
| Acétate de magnésium 4H ₂ O | 1,137 g | 1,706 g | 2,274 g |
| Chlorure de calcium 2H ₂ O | 0,779 g | 1,168 g | 1,558 g |
| Teneur en acides aminés (g) | 70 | 105 | 140 |
| Teneur totale en azote | 10 | 15 | 20 |
| Teneur en hydrate de carbone (g) | 180 | 270 | 360 |
| Teneur en lipides (g) | 50 | 75 | 100 |
| Energie lipidique (kJ/kcal) | 1990 (475) | 2985 (715) | 3980 (950) |
| Energie glucidique (kJ/kcal) | 3015 (720) | 4520 (1080) | 6030 (1440) |
| Energie protéique (kJ/kcal) | 1170 (280) | 1755 (420) | 2340 (560) |
| Energie non protéique (kJ/kcal) | 5005 (1195) | 7510 (1795) | 10010 (2390) |

NuTRIflex® Lipid special

| | | | |
|----------------------|---------|---------|---------|
| Energie totale | 6175 | 9265 | 12350 |
| (kJ/kcal) | (1475) | (2215) | (2950) |
| ----- | | | |
| Osmolalité (mOsm/kg) | 2090 | 2090 | 2090 |
| pH | 5,0-6,0 | 5,0-6,0 | 5,0-6,0 |
| ----- | | | |
| Electrolytes (mmol): | | | |
| Sodium | 67 | 100,5 | 134 |
| Potassium | 47 | 70,5 | 94 |
| Magnésium | 5,3 | 7,95 | 10,6 |
| Calcium | 5,3 | 7,95 | 10,6 |
| Zinc | 0,04 | 0,06 | 0,08 |
| Chlorure | 60 | 90 | 120 |
| Acétate | 60 | 90 | 120 |
| Phosphate | 20 | 30 | 40 |

Excipients

Acide citrique monohydraté, lécithine d'oeuf (3,0/4,5/6,0 g), glycérol, oléate de sodium, eau pour préparations injectables.

Propriétés/Effets

NuTRIflex Lipid special est une émulsion pour l'administration par voie intraveineuse d'acides aminés, d'hydrates de carbone, de lipides et d'électrolytes.

Pharmacocinétique

Après la perfusion intraveineuse centrale, les composants de la solution NuTRIflex Lipid special sont immédiatement biodisponibles. Alors qu'une partie des acides aminés est utilisée pour la synthèse des protéines, le reste est catabolisé: une réaction de transamination sépare le groupe aminé; ensuite, le radical carboné est oxydé en CO₂ dans le cycle de l'acide citrique, soit utilisé au niveau du foie où a lieu la synthèse de l'urée.

Le glucose est métabolisé selon les schémas physiologiques connus aboutissant au CO₂ et au H₂O. Une partie du glucose ingéré peut aussi être utilisé pour la synthèse des graisses.

La dose de graisse administrée, ainsi que le nombre de perfusions, la situation métabolique et des facteurs individuels revêtent une grande importance quant à la concentration sérique de triglycérides résultant de la perfusion de NuTRIflex. Une administration appropriée ne devrait en principe pas dépasser 3 mmol/l. Les chaînes de triglycérides sont normalement liées à l'albumine et c'est pourquoi elles ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique intacte ou le liquide céphalorachidien. Il n'y a pas d'information disponible au sujet du passage dans le lait maternel ou dans le placenta. Les lipides sont totalement métabolisés selon les formes physiologiques connues et l'élimination en tant que substrat inchangé n'est pas à prévoir.

Indications/Possibilités d'emploi

Apport des besoins quotidiens en énergie, acides gras essentiels, acides aminés, électrolytes et eau lors de la nutrition parentérale chez des patients avec un catabolisme modérément sévère à sévère.

Posologie/Mode d'emploi

Pour infusion par voie veineuse centrale

La posologie doit être adaptée aux besoins individuels des patients.

La posologie maximale quotidienne est de 35 ml/kg de poids corporel, soit: 2,0 g d'acides aminés/kg de poids corporel et par jour, 5,04 g de glucose/kg de poids corporel et par jour, 1,4 g de lipides/kg de poids corporel et par jour.

Il est recommandé d'administrer NuTRIflex Lipid special de manière continue. Une augmentation par paliers de la vitesse de perfusion pendant les 30 premières minutes jusqu'à obtention de la vitesse de perfusion désirée permet d'éviter d'éventuelles complications.

La vitesse de perfusion maximale est de 1,7 ml/kg de poids corporel et par heure, soit: 0,1 g d'acides aminés/kg de poids corporel et par heure, 0,24 g de glucose/kg de poids corporel et par heure, 0,07 g de lipides/kg de poids corporel et par heure.

Pour un patient de 70 kg, cela correspond à une vitesse de perfusion de 119 ml par heure. La quantité administrée est alors de 6,8 g/heure d'acides aminés, de 17,1 g/heure de glucose et de 4,8 g/heure pour les lipides.

Durée d'administration

La durée du traitement pour les indications mentionnées n'est pas limitée. Lors de l'administration à long terme de NuTRIflex Lipid special, il est nécessaire de compléter en oligo-éléments et vitamines appropriés.

Limitations d'emploi

Contre-indications

NuTRIflex Lipid special ne doit pas être administré dans les cas suivants:

troubles du métabolisme des acides aminés, troubles du métabolisme des lipides, hyperkaliémie; hyponatrémie, métabolisme instable (p.ex. syndrome sévère post-agressif, diabète non stabilisé, coma d'origine inconsciente), hyperglycémie ne répondant pas à des doses d'insuline allant jusqu'à 6 unités d'insuline/heure, acidose, cholestase intra-hépatique, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère, insuffisance cardiaque avérée, diathèses hémorragiques sévères, phases aiguës de l'infarctus du myocarde et cérébral, accidents thrombo-emboliques aigus, embolie lipidique, diabète insipide non traité.

De par sa composition, NuTRIflex Lipid special ne doit pas être administré aux nouveau-nés, nourrissons et enfants de moins de 2 ans.

Une prudence particulière s'impose lors de l'administration à des patients souffrant d'une hypersensibilité connue aux protéines de soya et d'oeuf.

Les contre-indications générales de la nutrition parentérale sont: instabilité hémodynamique avec menace vitale (colapsus et choc), apport cellulaire en oxygène inapproprié, états d'hyperhydratation, troubles des balances électrolytique et hydrique.

Précautions

Une attention particulière est requise en cas d'élévation de l'osmolarité sérique.

Comme pour toute solution de perfusion de grand volume, NuTRIflex Lipid special doit être administré avec prudence aux patients présentant une altération des fonctions rénale ou cardiaque. Les anomalies des balances hydrique, électrolytique ou acido-basique, par exemple hyperhydratation, hyperkaliémie, acidose, doivent être corrigées avant le début de la perfusion. Une perfusion trop rapide peut conduire à une surcharge hydrique avec des concentrations sériques en électrolytes pathologiques, une hyperhydratation et un oedème pulmonaire.

La concentration sérique en triglycérides et la glycémie doivent être surveillées pendant la perfusion de NuTRIflex Lipid special. Une hyperlipidémie à jeun doit être exclue avant le début de la perfusion chez des patients avec des anomalies suspectées du métabolisme des lipides. L'administration de lipides est contre-indiquée en cas d'hyperlipidémie à jeun. La présence d'une hypertriglycéridémie 12 heures après l'administration de lipides indique également une anomalie du métabolisme lipidique.

NuTRIflex Lipid special doit être administré avec prudence aux patients avec des anomalies du métabolisme lipidique, par exemple insuffisance rénale, diabète insulino-dépendant, pancréatite, fonction hépatique altérée.

Selon les conditions métaboliques du patient, une hypertriglycéridémie occasionnelle ou une augmentation de la concentration sanguine en glucose peuvent apparaître. Si la triglycéridémie dépasse 3 mmol/l pendant l'administration de lipides, il est recommandé de diminuer la vitesse de perfusion. Si la triglycéridémie reste supérieure à 3 mmol/l, l'administration doit être interrompue jusqu'à normalisation du taux.

Une diminution de la dose ou un arrêt de l'administration est également nécessaire quand la glycémie dépasse 10 mmol/l (180 mg/dl) pendant l'administration des lipides.

Comme toute solution contenant des hydrates de carbone, l'administration de NuTRIflex Lipid special peut entraîner une hyperglycémie. La glycémie doit être surveillée. En cas d'hyperglycémie, il faut réduire la vitesse de perfusion ou administrer de l'insuline.

De plus, il est nécessaire de contrôler l'ionogramme sérique, la balance hydrique, l'équilibre acido-basique et, en cas de traitement à long terme, la numération sanguine, la coagulation et la fonction hépatique.

L'administration d'électrolytes, de vitamines et d'oligo-éléments peut parfois être nécessaire. Comme pour toute solution intraveineuse, une asepsie stricte est nécessaire lors de la perfusion de NuTRIflex Lipid special.

NuTRIflex Lipid special est une préparation de composition complexe. Ainsi, il est fortement conseillé de ne pas la mélanger à d'autres solutions.

NuTRIflex Lipid special n'a pas été étudié chez les enfants.

Grossesse et lactation

Catégorie de grossesse C: il n'existe pas d'études qui évaluent le risque pour le fœtus. De ce fait, NuTRIflex Lipid special ne devrait être administré pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

L'allaitement n'est pas recommandé en cas de nécessité de nutrition parentérale chez la femme.

Effets indésirables

Les réactions possibles pouvant apparaître rapidement lors de l'administration d'émulsions lipidiques sont: légère augmentation de la température, rougeur, sensation de froid, frissons, perte d'appétit, nausées, vomissements, détresse respiratoire, maux de tête, douleurs dorsales, osseuses, thoraciques ou lombaires, diminution ou augmentation de la tension artérielle (hypotension, hypertension), réactions d'hypersensibilité (par exemple réactions anaphylactiques, éruptions cutanées).

Les solutions concentrées d'acides aminés peuvent provoquer dans de rares cas des hyperazotémies et des acidoses.

Une diurèse osmotique peut être due à l'osmolarité élevée de la solution.

Des bouffées de chaleur ou une décoloration bleutée de la peau peuvent apparaître comme effets secondaires, à cause d'une diminution de l'oxygène sanguin (cyanose).

En cas d'apparition de ces effets indésirables, il faut interrompre la perfusion, ou, si cela semble approprié, continuer la perfusion avec une posologie inférieure.

Il faut surveiller la possible apparition d'un syndrome de surcharge (overloading syndrome). Il peut survenir à cause de conditions métaboliques déterminées génétiquement, variables selon les individus et à des vitesses de perfusion et des posologies variables en fonction des troubles préexistants.

Le syndrome de surcharge est associé aux symptômes suivants: grossissement du foie (hépatomégalie) avec ou sans jaunisse (ictère), grossissement de la rate (splénomégalie), infiltration graisseuse des organes, paramètres pathologiques de la fonction hépatique, anémie, diminution du nombre de globules blancs (leucopénie), diminution du nombre des plaquettes sanguines (thrombocytopénie), tendance hémorragique et hémorragies, altérations ou diminution des facteurs de coagulation sanguine (temps de saignement, temps de coagulation, temps de prothrombine etc.), fièvre, hyperlipidémie, maux de tête, maux d'estomac, fatigue.

Bien que tel n'ait pas été le cas sous NuTRIflex Lipid special, l'administration de MCT en présence de troubles métaboliques diabétiques peut favoriser ou accroître une acidocétose.

Interactions

Une prudence particulière est requise lors de la prise simultanée de:

glucosides cardiaques, diurétiques épargnants du potassium, inhibiteurs de l'ECA.

Des interactions avec d'autres médicaments ne sont pas connues.

Surdosage

Aucun signe de surdosage n'est attendu si NuTRIflex Lipid special est administré correctement.

Symptômes de surdosage hydrique et électrolytique: Hyperhydratation hypotonique, déséquilibre électrolytique et oedème pulmonaire.

Symptômes de surdosage en acides aminés:

Pertes rénales d'acides aminés associant des déséquilibres en acides aminés, malaise, vomissements et frissons.

Symptômes de surdosage glucidique:

Hyperglycémie, glycosurie, déshydratation, hyperosmolarité, coma hyperglycémique et hyperosmolaire.

Symptômes de surdosage lipidique:

Un surdosage lipidique peut conduire à un syndrome de surcharge, caractérisé (p.ex.) par les symptômes suivants: fièvre, maux de tête, maux d'estomac, fatigue, hyperlipidémie, hépatomégalie avec ou sans jaunisse, splénomégalie, anomalies pathologiques de la fonction hépatique, anémie, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs, diathèse hémorragique et/ou hémorragie, altération ou diminution des facteurs de coagulation sanguine (temps de saignement, temps de coagulation, temps de prothrombine etc.). La triglycéridémie plasmatique ne doit pas dépasser 3 mmol/l pendant la perfusion.

En cas de surdosage, un arrêt immédiat de la perfusion est nécessaire. D'autres mesures thérapeutiques peuvent être envisagées en fonction des

symptômes et de leur sévérité. Lors de la reprise de la perfusion après diminution des symptômes, il est recommandé d'augmenter graduellement la vitesse de perfusion et de surveiller à intervalles fréquents.

Remarques particulières

Conservation

NuTRiflex Lipid special ne doit pas être utilisé au-delà de la date d'expiration «Exp.» imprimée sur le récipient.

Après une conservation prolongée, les liposomes de l'émulsion peuvent présenter une certaine sédimentation d'aspect figé et opalin en fonction de leur densité (une émulsion blanche reste visible en surface); celle-ci n'affecte pas la qualité du produit. Bien agiter avant d'effectuer le mélange.

Ladite opalescence ne doit pas être confondue avec une instabilité de l'émulsion: en cas de phase huileuse transparente à la surface de l'émulsion ou de gouttelettes huileuses en suspension, renoncer à utiliser le produit et le jeter.

L'émulsion doit être utilisée immédiatement après le mélange. Elle peut être conservée à 2-8 °C pendant 4 jours, plus 48 heures à 25 °C.

A conserver à l'abri de la lumière et à une température à 25 °C.

Ne pas congeler.

Numéros OICM

55595.

Mise à jour de l'information

Juillet 2000.

RL88

Orelox®

Sanofi-Aventis (Suisse) SA

Céphalosporine orale

Composition

Principe actif: Cefpodoxime (ut c. proxétil).

1 comprimé pelliculé 100 mg contient: Cefpodoximum (ut c. proxétil) 100 mg. Excipients pro compresso obducto.

1 comprimé pelliculé 200 mg contient: Cefpodoximum (ut c. proxétil) 200 mg. Excipients pro compresso obducto.

5 ml (= 1 seringue pleine, graduée jusqu'à 10 kg PC) de suspension reconstituée contiennent: Cefpodoximum (ut c. proxétil) 40 mg, glutamas, aspartamum, saccharosum (600 mg/5 ml corresp. à 2,5 kcal), aromatica, conserv. E 202. Excipients ad granulatum corresp. suspensio.

Propriétés/Effets

Le cefpodoxime proxétil est un antibiotique semi-synthétique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines orales dites de troisième génération, prodrogue du cefpodoxime.

Après administration par voie orale, le cefpodoxime proxétil est absorbé en milieu intestinal et rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques en cefpodoxime, antibiotique bactéricide.

Le mécanisme d'action du cefpodoxime repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes. Le cefpodoxime est stable vis-à-vis de nombreuses bêta-lactamases.

Le cefpodoxime présente une activité bactéricide *in vitro* vis-à-vis de nombreux germes à Gram-positif ou à Gram-négatif.

(µg/ml) CMI 90%

Espèces habituellement sensibles:

Germes à Gram-positif

| | |
|-------------------------------------|-------|
| Streptococcus pneumoniae | 0,03 |
| <=0,06 | |
| Streptococcus pyogenes (groupe A) | 0,015 |
| <=0,06 | |
| Streptococcus agalactiae (groupe B) | 0,06 |
| <=0,25 | |
| Streptocoques des groupes C et G | 0,06 |
| <=0,25 | |
| Streptocoques du groupe F | 0,25 |

Streptocoques non groupables

(S. mitis, S. sanguis, S. salivarius) 0,25

Propionibacterium acnes 0,5

Germes à Gram-négatif

| | |
|------------------------------|--------|
| Haemophilus influenzae* | <=0,06 |
| Haemophilus para-influenzae* | <=0,25 |
| Moraxella catarrhalis* | 0,12-1 |
| Neisseria meningitidis | 0,004 |
| Neisseria gonorrhoeae* | <=0,06 |
| Escherichia coli | 0,72-1 |
| Klebsiella pneumoniae | 0,38-1 |

| | |
|--|----------|
| Klebsiella oxytoca | 0,5 |
| Proteus mirabilis | 0,06-0,1 |
| Salmonella spp. | 1 |
| Shigella spp. | 1 |
| Pasteurella multocida | <=0,06 |
| Citrobacter diversus | 2 |
| Providencia spp. | 2 |
| * souches productrices ou non de bêta-lactamases | |
| Espèces inconstamment sensibles | |
| Staphylocoque aureus meti-S* | 1,5-4 |
| Staphylocoque epidermidis meti-S* | 2 |
| Citrobacter freundii | <=4 |
| Corynebacterium diphtheriae | 1,56 |
| Proteus vulgaris | 4 |
| Enterobacter aerogenes | 2 |
| Enterobacter cloacae | >16 |
| Morganella morganii | 32 |
| Serratia marcescens | >16 |
| Yersinia enterocolitica | 1-4 |
| Acinetobacter lwoffii | 4 |
| Aeromonas hydrophila | 16 |
| Peptostreptococcus | 16 |
| Clostridium perfringens | 16 |
| Fusobacterium spp. | 8 |
| * souches productrices ou non de pénicillinase | |
| Espèces résistantes | |
| Streptocoques du groupe D | >128 |
| Staphylocoque aureus meti-R | >128 |
| Staphylocoque epidermidis meti-R | >128 |
| Staphylococcus saprophyticus | 4 |
| Corynebactéries (groupe JK) | 64 |
| Listeria monocytogenes | 32 |
| Pseudomonas aeruginosa | >128 |
| Pseudomonas spp. | >128 |
| Acinetobacter baumannii | >=64 |
| Clostridium difficile | 64 |
| Bacteroides du groupe fragilis | >256 |

Lorsque, pour une souche donnée, la notion d'une sensibilité constante n'a pas été établie, seule une étude *in vitro* de la souche en cause permet de confirmer si elle est sensible, intermédiaire ou résistante. Les critères de sensibilité recommandés par le «National Committee for Clinical Laboratory Standards» (NCCLS), sont les suivants:

| | Test sur disque (10 µg) | Test de dilution CMI (µg/ml) |
|---------------|----------------------------|---------------------------------|
| | diamètre (mm) | |
| sensible | >=21 | <=2 |
| intermédiaire | 18-21 | 2-4 |
| résistant | <=17 | >=8 |

La souche de référence E. coli ATCC 25922 a une CMI comprise entre 0,25 et 1,0 µg/ml pour une zone d'inhibition de 23-28 mm. Pour S. aureus ATCC 25923, les zones d'inhibition sont comprises entre 19 et 25 mm.

Résistance/résistance croisée

De nombreuses souches résistantes aux pénicillines et quelques souches résistantes aux céphalosporines sont sensibles au cefpodoxime en raison de sa stabilité importante à l'hydrolyse par les β-lactamases.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité absolue du cefpodoxime proxétil, administré par voie orale au sujet à jeun, sous forme d'un comprimé à 100 mg de cefpodoxime, est de 51,5%. La biodisponibilité absolue est augmentée par la prise d'aliments. Il est donc recommandé d'administrer le produit au cours des repas.

Chez l'adulte, après administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg, les concentrations plasmatiques maximales de cefpodoxime (C max) sont de 1,4 mg/l. Après administration d'une dose de

200 mg, les concentrations plasmatiques maximales sont de 2,6 mg/l. Dans les 2 cas (100 ou 200 mg), elles sont atteintes (T max) en 2-3 heures.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, les C max sont multipliées par 2.

En pédiatrie (enfants de 4 à 12 ans), après administration par voie orale d'une dose unique de 5 mg/kg (dose maximale 200 mg), les concentrations plasmatiques maximales de cefpodoxime (C max) sont de 2,6 mg/l. Elles sont atteintes (T max) entre 2 et 4 heures.

Les concentrations plasmatiques résiduelles moyennes observées 8 et 12 heures après administration unique sont respectivement de 0,39 et 0,08 mg/l.

Après administration pendant 14,5 jours de 100 ou 200 mg 2x/jour, les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du cefpodoxime ne sont pas modifiés, traduisant l'absence d'accumulation du principe actif.

Des études ont démontré que l'administration d'un comprimé à 200 mg de cefpodoxime et de deux comprimés à 100 mg de cefpodoxime est bioéquivalente.

Distribution

Le volume de distribution du cefpodoxime est de 30-35 l chez le sujet sain jeune (= 0,43 l/kg).

Fixation aux protéines plasmatiques: le taux de fixation du cefpodoxime est de l'ordre de 40% et se fait principalement sur l'albumine. Cette fixation est de type non saturable.

Diffusion humorale et tissulaire: le cefpodoxime a une bonne diffusion dans le parenchyme pulmonaire, la muqueuse bronchique, le liquide pleural, les amygdales, le liquide interstitiel, les tissus des reins et de la prostate, le liquide vésiculaire. Les concentrations mesurées sont supérieures aux CMI des microorganismes sensibles et correspondent à environ 80% de la concentration plasmatique. Chez l'enfant, la concentration de cefpodoxime dans le liquide de l'oreille moyenne est de 0,1 mg/l 3 à 6 heures après la dernière prise. Le passage du cefpodoxime dans le placenta n'a pas été étudié. Le cefpodoxime passe dans le lait maternel. Chez l'animal (rat) la substance n'est trouvée qu'à l'état de traces dans le fœtus (1-5% de la concentration plasmatique de la mère).

Métabolisme

Après absorption, le métabolite principal est le cefpodoxime, résultant de l'hydrolyse du cefpodoxime proxétil.

Le cefpodoxime est très peu métabolisé. L'isomère delta 2 ainsi que plusieurs produits de dégradation non identifiés et dépourvus d'activité antibiotique ont été retrouvés dans les urines.

Élimination

Après absorption du cefpodoxime proxétil, 80% du cefpodoxime libéré sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination du cefpodoxime est en moyenne de 2,4 h.

Chez l'enfant, la demi-vie d'élimination est en moyenne de 1,8 h.

Cinétique dans des conditions particulières

Les paramètres pharmacocinétiques du cefpodoxime sont très légèrement modifiés chez le sujet âgé à fonction rénale normale. Toutefois, la faible augmentation des concentrations sériques maximales et de la demi-vie d'élimination, ne justifie aucune réduction de posologie dans ce type de population.

En cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations plasmatiques maximales conduit à une diminution de la posologie journalière (schéma d'adaptation de la posologie, cf. Paragraphe «Posologie/Mode d'emploi»).

En cas d'insuffisance hépatique, les faibles modifications cinétiques observées ne justifient pas une adaptation spécifique de la posologie.

Chez l'enfant: l'Orelox Suspension ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 2 mois, en l'absence d'études précises.

Indications/Possibilités d'emploi

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du cefpodoxime.

a) Adultes et adolescents

Chez l'adulte et l'adolescent, l'Orelox est indiqué dans le traitement des infections respiratoires hautes et basses, dues aux germes sensibles et notamment: pneumonies bactériennes; bronchites aiguës et surinfections aiguës des bronchites chroniques; sinusites; angines, pharyngites.

Chez l'adulte, l'Orelox convient également au traitement des infections non compliquées des voies urinaires comme la cystite, la pyélonéphrite et l'urétrite

Paroxétine-Mepha®

gonococcique ainsi que les infections de la peau et des tissus mous.

b) Enfants

Chez l'enfant, l'Orelox Suspension est indiqué dans les infections à germes sensibles suivantes : infections ORL : otites moyennes aiguës, pharyngites, angines, sinusites aiguës ; pneumonies, ainsi que les infections non compliquées des voies urinaires.

Posologie/Mode d'emploi

Dose usuelle chez l'adulte et l'adolescent

200 à 400 mg/jour en 2 prises à 12 heures d'intervalle, au cours d'un repas. La durée d'administration est de 5 à 10 jours selon les indications.

2x200 mg/jour, soit 1 comprimé pelliculé 200 mg matin et soir : pneumonies ; surinfections aiguës des bronchites chroniques ; sinusites ; pyélonéphrite aiguë ; infections de la peau et des tissus mous.

2x100 mg/jour, soit 1 comprimé pelliculé 100 mg matin et soir : bronchites aiguës ; angines, pharyngites ; infections des voies urinaires basses.

Une dose unique de 200 mg suffit pour traiter la gonorrhée non compliquée.

En cas d'infections dues à des germes bêta-hémolytiques, la durée de la thérapie est de 10 jours.

Pédiatrie

5 ml par 5 kg de poids et par jour (soit 8 mg/kg/24 h) en 2 prises à 12 heures d'intervalle, au cours d'un repas. Avec la seringue graduée en kg de poids corporel (jusqu'à 10 kg PC), prélever le volume nécessaire de suspension déterminé en fonction du poids du patient. Tirer le piston de la seringue jusqu'à ce que le niveau de remplissage atteigne la marque correspondant au poids de l'enfant, puis administrer la suspension à l'enfant. Chez l'enfant dont le poids dépasse 10 kg, on répétera le processus jusqu'à ce que la dose totale correspondant à son poids ait été administrée. Rincer la seringue graduée à l'eau après usage.

Pour 200 mg/jour (poids corporel ≥ 25 kg), un comprimé à 100 mg matin et soir peut être utilisé. La durée d'administration est fonction de l'indication et de la sévérité de l'infection.

Préparation de la suspension :

Donner quelques coups légers sur le flacon pour détacher la poudre des parois du récipient.

Avant de reconstituer la suspension, la capsule située à l'intérieur du bouchon et contenant le déshydratant doit être retirée et jetée.

Ajouter exactement 89 ml d'eau du robinet ou remplir prudemment avec de l'eau du robinet jusqu'au trait marqué sur l'emballage.

Bien agiter. Laisser brièvement reposer.

Au besoin, ajouter encore un peu d'eau du robinet jusqu'au trait.

On obtient ainsi 100 ml de suspension prête à l'emploi.

Secouer le flacon avant chaque utilisation.

Pendant la durée du traitement, le flacon doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Sujets à risque

Chez le sujet âgé

Lorsque celui-ci présente une fonction rénale normale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Chez l'insuffisant rénal

Les résultats d'une étude de pharmacocinétique effectuée chez 15 insuffisants rénaux permettent d'établir le schéma de dosage théorique suivant :

Clcr >40 ml/min : pas de modification de la posologie, c'est-à-dire une dose unitaire (soit 1 ou 2 comprimés) toutes les 12 heures, soit 200 ou 400 mg/jour.

Clcr 10 à 40 ml/min : une dose unitaire (soit 1 ou 2 comprimés) toutes les 24 heures, soit 100 ou 200 mg/jour.

Clcr <10 ml/min : l'Orelox n'est, pour le moment, pas indiqué en raison d'un manque de données.

Chez les patients hémodialysés, la dose unitaire sera administrée après chaque séance de dialyse.

Chez l'enfant insuffisant rénal

Clcr >40 ml/min/1,73 m² : pas de modification de la posologie, soit 5 ml par 5 kg de poids par jour en 2 prises à 12 heures d'intervalle.

Clcr 10 à 40 ml/min/1,73 m² : la posologie sera réduite à une prise par jour sans changer la dose unitaire.

Clcr <10 ml/min/1,73 m² : l'Orelox n'est, pour le moment, pas indiqué en raison d'un manque de données.

Chez l'insuffisant hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Allergie connue aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

Infections invasives de la peau et des tissus mous (accompagnées de bactériémie). Cellulite chez le nourrisson (périorbitaire, buccale, sur les membres).

Enfants atteints de phénylcétonurie en raison de la présence d'aspartam (20 mg/5 ml) dans la formule.

Nourrisson âgé de moins de 2 mois.

Précautions

Chez les patients allergiques à d'autres bêta-lactamines, il faut tenir compte de la possibilité d'allergie croisée.

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.

La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10% des cas :

l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients allergiques à la pénicilline : une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration ;

l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration, afin de traiter l'accident anaphylactique possible.

Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces 2 types de bêta-lactamines, peuvent être graves et parfois fatales.

Une réaction d'hypersensibilité nécessite un traitement d'urgence immédiat : position tête en bas, apport suffisant d'oxygène, administration d'adrénaline, corticoïdes.

Après l'administration de divers antibiotiques, on a noté la survenue d'épisodes diarrhéiques sévères ou persistants pendant ou immédiatement après le traitement. Ceci peut être symptomatique d'une colite pseudo-membraneuse dont le diagnostic repose sur la coloscopie.

Cet incident, rare avec les céphalosporines, peut être parfois fatal ; il nécessite l'arrêt immédiat du traitement avec l'Orelox et l'instauration immédiate d'une antibiothérapie spécifique appropriée (vancomycine ou métronidazol). Dans ce cas, l'administration de produits favorisant la stase fécale est formellement proscrite.

En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'adapter la dose quotidienne en fonction de la clairance de la créatinine (cf. Paragraphes « Pharmacocinétique » et « Posologie »).

Effets sur la conduite et l'utilisation de machines : attention au risque de sensation de vertige.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B. L'innocuité du cefpodoxime proxétilel chez la femme enceinte n'a pas été établie ; cependant les études effectuées sur plusieurs espèces animales n'ont pas permis de mettre en évidence un effet tératogène ou foetotoxique. Toutefois l'Orelox ne doit être utilisé pendant la grossesse, surtout au cours des 3 premiers mois, que pour les infections les plus sévères.

Allaitement : Le cefpodoxime proxétilel passe dans le lait maternel. La mère doit soit ne pas utiliser l'Orelox soit elle doit arrêter d'allaiter.

Effets indésirables

Hypersensibilité

Réactions cutanées, prurit, urticaire, purpura, œdèmes angioneurotiques, malaise, bronchospasme, réaction anaphylactique (voir « Précautions »).

Comme c'est le cas pour d'autres céphalosporines, des cas isolés de réactions cutanées avec formation de pustules (érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été rapportés.

Réactions gastro-intestinales

Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée. Des diarrhées graves et persistantes peuvent être symptomatique d'une colite pseudomembraneuse causée par *Clostridium difficile* (voir « Précautions »).

Réactions hépato-biliaires

Élévations modérée et transitoire des transaminases : ASAT, ALAT, phosphatases alcalines et/ou bilirubine.

Réactions hématologiques

Occasionnellement des cas d'éosinophilie, de thrombocytopenie et de leucopénie ont été rapportés, rarement une anémie hémolytique. Ce type de trouble est exceptionnel et réversible après arrêt du traitement. Comme avec les autres bêta-lactamines, des neutropénies et des agranulocytoses peuvent appa-

raître particulièrement après administration prolongée.

Réactions rénales

Manifestations rénales : faible augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Des altérations de la fonction rénale ont pu être observées avec des antibiotiques du même groupe particulièrement quand ils sont administrés avec des aminoglycosides et des diurétiques puissants.

Autres

Céphalées, sensation de vertige, tintement d'oreille, paresthésie, asthénie. Comme pour les autres antibiotiques, l'administration de l'Orelox, en particulier en cas de traitement au long cours, peut provoquer la prolifération de germes non sensibles. Il est important de surveiller le patient. En cas de survenue de telles proliférations, la mise en route d'un traitement approprié s'impose.

Interactions

Interactions médicamenteuses

En pharmacocinétique, il a été montré que l'association de 1 g de probénécide au cefpodoxime proxétilel entraînait une augmentation des concentrations sériques (C max +21%, AUC +31%) en inhibant la sécrétion tubulaire active du cefpodoxime.

Alimentation

La biodisponibilité absolue est augmentée quand le produit est administré au cours du repas (voir « Pharmacocinétique »).

Modification du pH gastrique

Augmentation du pH gastrique : les anti-H₂ et anti-acides entraînent une diminution de la biodisponibilité.

En revanche, **une diminution du pH gastrique** provoque une augmentation de la biodisponibilité.

Surdosage

En l'absence de toute expérience jusqu'à ce jour, le traitement symptomatique habituel sera mis en route. En cas de surdosage, les céphalosporines peuvent provoquer des troubles cérébraux accompagnés de manifestations convulsives. Il existe un risque d'encéphalopathie réversible chez les insuffisants rénaux, en particulier. Il est possible d'abaisser les taux trop élevés de cefpodoxime par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

La recherche d'une glycosurie peut donner un résultat faussement positif par les méthodes réductrices, mais non lorsqu'on emploie les méthodes enzymatiques.

Une positivité du test de Coombs a été décrite avec les céphalosporines.

Informations

A conserver à l'abri de la chaleur et hors de portée des enfants.

Suspension reconstituée : la durée de conservation est de 10 jours au réfrigérateur entre +2 et +8 °C.

Conservation

Observer la date de péremption.

Numéros OICM

51189, 52293.

Mise à jour de l'information

Octobre 1998.

RL88

Paroxétine-Mepha®

Mepha Pharma AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif : Paroxetinum ut Paroxetini hydrochloridum hemihydricum.

Excipients : Excipients pro compresso obducto.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés enrobés (rainurés) à 20 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

Maladies de nature dépressive

Dépresseions endogènes et non endogènes, à la phase aiguë et en traitement d'entretien chez des patients souffrant de récidives.

Traitement des troubles anxieux suivants

Phobie sociale

L'effet à long terme (>12 semaines) n'est pas encore établi.

Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

Une étude contrôlée contre placebo sur une année a pu montrer que l'efficacité de Paroxétine-Mepha se maintient lors du traitement à long terme des troubles paniques.

Troubles anxieux généralisés

Paroxétine-Mepha s'est révélé efficace dans le traitement des troubles anxieux généralisés.

Troubles obsessionnels

Une méta-analyse de deux études contrôlées contre placebo a pu montrer que l'efficacité de Paroxétine-Mepha se maintient lors d'un traitement des troubles obsessionnels allant jusqu'à une année.

Stress post-traumatique

Paroxétine-Mepha s'est avéré efficace dans le traitement du stress post-traumatique chez des patients de 18 ans et plus. Son effet à long terme (>12 semaines) n'est pas confirmé (v. «Propriétés/ Effets»).

Posologie/Mode d'emploi**Posologie usuelle****Dépressions**

La dose initiale recommandée est de 20 mg par jour (1 comprimé à 20 mg), en prise matinale unique. Il peut s'avérer nécessaire d'augmenter cette dose chez certains patients.

Si un patient ne répond pas à ce traitement après 3 semaines, il est possible d'augmenter la dose à 30 mg (1½ comprimé) ou 40 mg (2 comprimés).

Au cours des 2 à 3 premières semaines de traitement, et aussi souvent que cliniquement indiqué par la suite, contrôler la dose de Paroxétine-Mepha, comme celle de tous les antidépresseurs, et la corriger si nécessaire.

Traitement des troubles anxieux**Phobie sociale**

La dose journalière recommandée est de 20 mg. Chez les patients ne répondant pas à cette dose après 3 semaines, il est possible de l'augmenter jusqu'à la dose journalière maximale de 50 mg, par paliers hebdomadaires ne dépassant pas 10 mg.

Ni l'efficacité ni la nécessité d'un traitement de plus de 12 semaines ne sont confirmées.

Troubles paniques

Il est bien connu qu'au début d'un traitement des troubles paniques, il est possible que la symptomatologie s'aggrave. Pour limiter au maximum cette aggravation, il est recommandé d'administrer une dose initiale faible de Paroxétine-Mepha, soit 10 mg. Cette dose initiale sera augmentée chaque semaine de 10 mg jusqu'à la dose standard recommandée de 40 mg.

Chez les patients ne répondant pas à cette dose, il est possible de l'augmenter jusqu'à une dose journalière maximale de 60 mg.

Troubles anxieux généralisés

La dose journalière recommandée est de 20 mg. Chez les patients ne répondant pas à cette dose, il est possible de l'augmenter par paliers hebdomadaires de 10 mg jusqu'à la dose journalière maximale de 50 mg.

Troubles obsessionnels

Dans les troubles obsessionnels, la dose initiale recommandée est de 20 mg par jour, qui sera augmentée par étapes hebdomadaires de 10 mg jusqu'à la dose standard de 40 mg. Si la réponse est insuffisante, cette dose peut être augmentée jusqu'à une dose journalière maximale de 60 mg.

Stress post-traumatique

La dose journalière recommandée est de 20 mg. Chez les patients ne répondant pas à cette dose, il est possible si nécessaire de l'augmenter par paliers hebdomadaires de 10 mg. Ne pas dépasser la dose journalière maximale de 50 mg.

Informations générales**Durée du traitement**

Il est recommandé de poursuivre le traitement suffisamment longtemps; plusieurs mois de traitement sont souvent nécessaires.

Mode d'administration correct

Il est recommandé de prendre Paroxétine-Mepha en une seule fois, le matin, avec des aliments. Il faut avaler les comprimés sans les croquer.

Si le médicament est pris le matin, il n'y a pas de perturbation de la qualité ou de la durée du sommeil. De plus, le sommeil s'améliore généralement avec la réponse au traitement.

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par la paroxétine

Un arrêt brutal du traitement doit être évité (v. «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»). Au cours des études cliniques, pendant la période de réduction progressive de la posologie, la dose journalière a été diminuée par paliers de 10 mg chaque semaine. Si des symptômes très gênants surviennent lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement, il est possible d'envisager de reprendre la dernière dose prise et de la diminuer ensuite à un rythme plus progressif.

Instructions spéciales pour le dosage**Patients âgés**

Chez les patients âgés, les concentrations plasmatiques sont plus élevées (v. «Pharmacocinétique»). La dose ne devrait pas dépasser 20 mg par jour.

Enfants et adolescents (7 à 17 ans)

La paroxétine ne doit pas être utilisée chez l'enfant et l'adolescent, car au cours d'études cliniques contrôlées un risque accru de comportement suicidaire et hostile a été constaté. De plus, aucune preuve valide de l'efficacité de la paroxétine n'a été fournie dans ces études pour le traitement des dépressions (v. «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»).

Enfants de moins de 7 ans

Paroxétine-Mepha ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 7 ans, car ni sa sécurité ni son efficacité n'ont été examinées dans cette classe d'âge.

Insuffisance rénale ou hépatique

Chez les patients en insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), ou en insuffisance hépatique grave, les concentrations plasmatiques sont plus élevées. Chez de tels patients, la dose doit donc être limitée à sa marge inférieure recommandée.

Contre-indications

Hypersensibilité connue ou suspectée à l'égard d'un des constituants de Paroxétine-Mepha. Paroxétine-Mepha ne doit pas être administré en même temps que des inhibiteurs de la MAO, ni pendant les deux semaines suivant leur interruption. Les inhibiteurs de la MAO doivent de même ne pas être administrés avant l'échéance de deux semaines suivant l'interruption d'un traitement par Paroxétine-Mepha (v. «Interactions»).

Paroxétine-Mepha ne doit pas se prendre en association à la thioridazine. La paroxétine inhibe l'isoenzyme 2D6 du cytochrome hépatique P450. L'inhibition du CYP2D6 peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de thioridazine (v. «Interactions»). L'administration de thioridazine seule peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc associé à de graves arythmies ventriculaires telles que torsades de pointe et mort subite.

Paroxétine-Mepha ne doit pas se prendre en association au pimozide (v. «Interactions»).

Mises en garde et précautions**Enfants et adolescents (moins de 18 ans)**

Le traitement par antidépresseurs d'enfants et d'adolescents souffrant de graves troubles dépressifs et d'autres troubles psychiatriques est grevé d'un risque accru d'idées et de comportements suicidaires. La paroxétine ne doit pas être utilisée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Au cours des études cliniques chez des enfants et adolescents, des comportements suicidaires (tentatives de suicide et pensées suicidaires) et hostiles (plus particulièrement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés chez les patients traités par paroxétine que chez ceux traités par placebo. De plus, dans ces études, aucune preuve suffisante de son efficacité n'a été démontrée et les données à long terme chez l'enfant concernant la croissance, la maturation, ainsi que le développement cognitif et comportemental manquent (v. «Effets indésirables»).

Aggravation clinique et risque de suicide chez l'adulte

Le risque de comportement suicidaire peut être accru lors d'un traitement par la paroxétine chez les adultes jeunes, en particulier ceux souffrant d'un épisode dépressif majeur (*Major Depressive Disorder*, MDD). Lors de l'analyse d'études contrôlées contre placebo chez des adultes souffrant de troubles psychiatriques, un comportement suicidaire a été observé plus fréquemment chez les jeunes adultes (définis de façon prospective comme âgés de 18 à 24 ans) sous traitement avec paroxétine que ceux sous placebo (17/776 [2,19%] versus 5/542 [0,92%]), cette différence n'étant toutefois pas statistiquement significative. Dans les groupes d'âge plus âgés (âge entre 25 et 64 ans et plus de 65 ans), une telle augmentation n'a pas été observée. Chez les adultes souffrant de MDD (tous les groupes d'âge), une augmentation statistiquement significative de la fréquence des comportements suicidaires a été mise en évidence chez les patients traités par la paroxétine en comparaison avec les patients traités par placebo (11/3455 [0,32%] versus 1/1978 [0,05%]); il s'agissait pour tous les événements de tentatives de suicide). La plupart de ces tentatives de suicide lors d'un traitement par la paroxétine (8 de 11) ont toutefois été répertoriées chez des jeunes adultes âgés de 18 à 30 ans. Ces données de patients souffrant de MDD suggèrent que la fréquence plus élevée de comportements suicidaires observée chez les jeunes adultes souffrant de divers troubles psychiatriques pourrait également s'étendre aux patients âgés de

plus de 24 ans. Chez les patients souffrant d'une dépression, une aggravation des symptômes dépressifs et/ou l'apparition de pensées et comportements suicidaires (suicidalité) peuvent survenir, indépendamment du fait que les patients prennent ou non des médicaments pour le traitement de la dépression. Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission significative. L'expérience clinique générale avec tous les traitements antidépresseurs montre que le risque suicidaire peut encore augmenter au stade initial de la période de rétablissement. Les autres troubles psychiatriques pour lesquels la paroxétine est prescrite peuvent être associés à un risque accru de comportement suicidaire et ces maladies peuvent également survenir en même temps qu'un épisode dépressif majeur (MDD).

De plus, il existe un risque plus élevé de pensées ou comportements suicidaires chez les patients avec des antécédents de comportements ou pensées suicidaires, chez les jeunes adultes ainsi que les patients ayant déjà des idées suicidaires prononcées avant le début du traitement. Tous les

patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement afin de détecter toute aggravation clinique (y compris le développement de nouveaux symptômes) et tendance suicidaire, tout particulièrement au début d'un nouveau cycle de traitement ou lors d'un changement de dose (augmentation ou réduction).

Les données concernant le risque de comportement suicidaire sont insuffisantes chez les patients n'ayant encore jamais été traités par médicaments. Par conséquent, ces patients devront être surveillés de façon très attentive pendant le traitement.

Les patients (et ceux qui les suivent) devront être avertis de la nécessité d'une surveillance, de l'aggravation de la situation (y compris de l'apparition de nouveaux symptômes) et/ou de l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires, de pensées d'auto-agression et demander une assistance médicale immédiatement si de tels symptômes surviennent.

Il faut savoir que l'apparition de quelques symptômes, dont agitation, akathisie ou manie peuvent tout aussi être bien imputés à la maladie de base qu'au traitement médicamenteux (v. sous «akathisie» et «manie» et troubles bipolaires; «Effets indésirables»).

Il faut envisager de changer de traitement, voire d'interrompre ce médicament chez les patients présentant une détérioration de leur état (y compris apparition de nouveaux symptômes) et/ou des idées ou comportements suicidaires, surtout si de tels symptômes sont marqués, surviennent abruptement ou ne correspondent pas à la symptomatologie initiale du patient.

Akathisie

La paroxétine peut être associée à l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une excitation interne et une agitation psychomotrice, telle que l'incapacité de rester assis ou debout calmement, en général associée à une détresse subjective. Ces symptômes surviennent surtout dans les premières semaines de traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de la posologie peut être préjudiciable.

Syndrome sérotoninergique/Syndrome neuroleptique malin

Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou un syndrome de type neuroleptique malin peuvent survenir lors du traitement par paroxétine, en particulier lorsqu'elle est associée à des médicaments sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques, ainsi qu'aux inhibiteurs de la MAO et aux sels de lithium (v. «Contre-indications» et «Interactions»). Ces syndromes pouvant mener à des états où le pronostic vital est menacé, le traitement par paroxétine devra être interrompu si de tels cas se présentent (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome accompagnée éventuellement de paramètres vitaux fluctuant rapidement, modifications de l'état psychique incluant obnubilation, irritabilité, agitation extrême pouvant aller jusqu'au délire et au coma) et un traitement symptomatique de soutien devra être instauré. En raison du risque de syndrome sérotoninergique, la paroxétine ne doit pas être utilisée en association à des précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane, l'oxitriptan) (v. «Interactions»).

Manie et trouble bipolaire

Avant d'initier un traitement par un antidépresseur, il s'agit d'examiner les patients pour savoir s'ils présentent un risque de troubles affectifs bipolaires. Dans ce contexte, il faut bien savoir que l'utilisation de la paroxétine n'est pas approuvée dans le traitement de la dépression bipolaire. Comme tous les antidépresseurs, la paroxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécé-

dents d'épisodes maniaques. La paroxétine doit être arrêtée chez les patients entrant dans une phase maniaque.

Insuffisance hépatique ou rénale

La prudence est de mise chez les patients présentant des dysfonctionnements graves du foie ou des reins (v. aussi «Pharmacocinétique», «Posologie/Mode d'emploi»).

Diabète

Chez les patients diabétiques, sous traitement par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), les glycémies peuvent être modifiées. Les doses d'insuline et/ou d'antidiabétiques oraux devront être ajustées le cas échéant.

Épilepsie

Il n'existe que très peu de données sur l'emploi de paroxétine chez les épileptiques. Paroxétine-Mepha doit être utilisé avec prudence chez les épileptiques.

Convulsions

Chez les patients traités par paroxétine, l'incidence des crises convulsives est inférieure à 0,1%. Il faut interrompre le traitement par Paroxétine-Mepha chez les patients chez lesquels des crises convulsives surviennent.

Traitement par électrochocs

Il n'y a que peu d'expérience clinique de l'utilisation simultanée de paroxétine et de la sismothérapie.

Glaucome

Comme avec d'autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), quelques cas de mydriase ont été occasionnellement décrits. Il faut donc utiliser Paroxétine-Mepha avec prudence en cas de glaucome à angle fermé.

Hyponatrémie

Des hyponatrémies se sont rarement présentées (principalement chez des patients âgés), réversibles après l'arrêt de paroxétine. Une attention particulière devra être portée aux patients présentant un risque d'hyponatrémie, p.ex. ceux prenant d'autres médicaments ou ayant une cirrhose hépatique. L'hyponatrémie est généralement réversible après l'arrêt de la paroxétine.

Hémorragies

Il existe des rapports faisant état d'hémorragies cutanées ou muqueuses (y compris hémorragies gastro-intestinales) au cours du traitement par paroxétine. Le risque peut être plus élevé chez les patients âgés.

La prudence est de rigueur chez les patients traités simultanément par ISRS et anticoagulants oraux, par médicaments inhibant la fonction plaquettaire ou autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (p.ex. antipsychotiques atypiques tels que clozapine, phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, acide acétylsalicylique, AINS, inhibiteurs de la COX-2), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent à des saignements.

Problèmes cardiaques

Paroxétine n'a montré aucune modification cliniquement significative de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque ni de l'ECG dans les études déjà effectuées. Mais il s'agit malgré cela de respecter les mesures de précaution d'usage, surtout chez des patients souffrant de problèmes cardiaques ou tensionnels.

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques, p.ex. avec bronchospasme, oedème angioneurotique et urticaire, ont été décrites.

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par paroxétine

À l'arrêt du traitement par Paroxétine-Mepha, des symptômes de sevrage peuvent survenir, particulièrement si l'arrêt de paroxétine est brutal (v. «Effets indésirables»). Dans les études cliniques chez l'adulte, des effets indésirables observés lors de l'arrêt du traitement sont survenus chez 30% des patients traités par la paroxétine contre 20% des patients ayant reçu un placebo. La survenue de tels symptômes de sevrage n'est pas équivalente à une addiction ni à une dépendance médicamenteuse.

Le risque de symptômes de sevrage peut être fonction de plusieurs facteurs incluant la durée du traitement, la posologie et la rapidité de la diminution de la dose.

Vertiges, troubles sensitifs (incluant paresthésies et sensations de type décharge électrique et bourdonnements d'oreille), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, tremblement, confusion, hypersudation, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels ont été rapportés. Ces symptômes sont pour la plupart d'intensité légère à modérée, mais peuvent être plus marqués chez

certain patients. Ils surviennent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement et peuvent ainsi être distingués

des symptômes récidivants de la maladie, qui apparaissent plus tardivement et lentement. Dans quelques très rares cas, de tels symptômes ont été rapportés chez des patients ayant accidentellement omis de prendre une dose. Généralement ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent en l'espace de 2 semaines même si, chez certaines personnes, ils peuvent se prolonger (2 à 3 mois, voire plus, après l'arrêt du traitement). Il est donc recommandé d'interrompre le traitement en diminuant progressivement la dose de paroxétine sur une période de plusieurs semaines ou plusieurs mois, selon les besoins du patient (v. «Symptômes de sevrage après l'arrêt du traitement de paroxétine» - «Posologie/Mode d'emploi»).

Interactions

Médicaments sérotoninergiques

Comme avec les autres ISRS, l'association de paroxétine à des médicaments sérotoninergiques (par exemple, IMAO, L-tryptophane, triptans, tramadol, linézolide, ISRS, lithium et préparations à base de millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut déclencher des effets associés à la 5-HT (syndrome sérotoninergique: v. «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»).

Inhibiteurs de la MAO

Paroxétine-Mepha ne doit pas être administré parallèlement à des inhibiteurs de la MAO, ni au cours des deux semaines suivant leur interruption. Passé ce délai, le traitement doit être mis en route prudemment, et la dose augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal. Les inhibiteurs de la MAO doivent de même ne pas être administrés dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement de Paroxétine-Mepha (v. «Mises en garde et précautions»).

Lithium

Une étude chez des patients dépressifs stabilisés sous lithium n'a révélé aucune interaction pharmacocinétique entre paroxétine et lithium.

L'expérience clinique relativement modeste sur l'administration simultanée de Paroxétine-Mepha et de lithium fait qu'il faut être prudent lors de la prescription d'une telle association à cause de l'éventuel déclenchement d'un syndrome sérotoninergique.

L-tryptophane

Il ne faut pas prescrire en même temps Paroxétine-Mepha et un médicament à base de tryptophane, car des effets indésirables (p.ex. syndrome sérotoninergique) ont été signalés lors de l'utilisation simultanée de tryptophane et d'autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (v. «Mises en garde et précautions»).

Pimozide

Dans une étude avec le pimozide à faible dose (2 mg), les concentrations de pimozide ont été augmentées lors de l'administration parallèle de paroxétine (augmentation de l'AUC de 2,5 fois et de la Cmax de 1,6 fois). Le mécanisme de cette interaction est inconnu, mais en raison des marges thérapeutiques étroites du pimozide, et de son effet connu dans le sens d'un allongement de l'intervalle QT, l'administration simultanée de pimozide et de paroxétine est contre-indiquée (v. «Contre-indications»).

Enzymes du métabolisme des médicaments

Le métabolisme et la pharmacocinétique de Paroxétine peuvent être modifiés par l'inhibition ou l'induction des enzymes métabolisant les médicaments.

Lorsque la paroxétine est administrée avec un médicament connu pour son effet inhibiteur enzymatique (cimétidine), utiliser les doses inférieures des marges posologiques. Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire lorsque la paroxétine est utilisée en association à un inducteur enzymatique connu (p.ex. carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne). Tout ajustement posologique consécutif doit être effectué en fonction des effets cliniques (efficacité et tolérance).

Fosamprénavir/Ritonavir

L'administration simultanée de fosamprénavir/ritonavir avec paroxétine a provoquée la réduction significative des taux plasmatiques de paroxétine. Toute adaptation posologique doit être déterminée en fonction de l'effet clinique (efficacité et tolérance).

Procyclidine

La prise quotidienne de paroxétine augmente significativement les taux plasmatiques de procyclidine. Si des effets anticholinergiques sont constatés, réduire la dose de procyclidine.

Anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, acide valproïque)

Leur administration concomitante ne semble pas avoir d'influence sur le profil pharmacocinétique/ pharmacodynamique chez les patients épileptiques.

Des données pharmacocinétiques montrent qu'il est inutile d'ajuster la dose de paroxétine en cas d'administration simultanée de diazépam.

Inhibition de l'enzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique

Comme d'autres antidépresseurs, y compris d'autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la paroxétine inhibe l'enzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique, qui est responsable du métabolisme de la débrisoquine et de la spartéine. L'inhibition du CYP2D6 peut ainsi augmenter les concentrations plasmatiques des principes actifs administrés simultanément et métabolisés par cet isoenzyme. Dont certains antidépresseurs tricycliques (p.ex. amitriptyline, clomipramine, nortriptyline, imipramine et désipramine), les neuroleptiques dérivés de la phénothiazine (p.ex. perphénazine et thioridazine, v. «Contre-indications»), la rispéridone, l'atomoxétine, certains anti-arythmiques de classe 1C (p.ex. propafénone et flécaïnone), le métoprolol et la codéine. Il n'est pas recommandé d'utiliser la paroxétine en association au métoprolol lorsqu'il est administré dans l'insuffisance cardiaque, en raison d'un index thérapeutique étroit du métoprolol dans cette indication.

Neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques

Du fait que l'emploi simultané de Paroxétine-Mepha et de neuroleptiques ou d'antidépresseurs tricycliques n'a pas été étudié, de telles associations doivent être prescrites avec prudence.

Anticoagulants

Des données provisoires indiquent qu'il pourrait y avoir une interaction pharmacodynamique entre paroxétine et les anticoagulants oraux (warfarine), caractérisée par des saignements plus marqués malgré un temps de prothrombine inchangé. La paroxétine doit donc être prescrite avec une prudence toute particulière à des patients recevant des anticoagulants oraux (v. «Mises en garde et précautions»).

Antirhumatismaux non stéroïdiens/acide acétylsalicylique

Des interactions pharmacodynamiques peuvent se produire entre paroxétine et antirhumatismaux non stéroïdiens/acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de ces médicaments peut accroître le risque hémorragique (v. «Mises en garde et précautions»).

La prise concomitante d'aliments ou d'antiacides ne modifie ni la résorption ni la pharmacocinétique de paroxétine.

Bien que paroxétine ne potentialise pas l'amputation des facultés intellectuelles et motrices par l'alcool, l'alcool est à éviter pendant un tel traitement.

Paroxétine n'a aucun effet, ou pratiquement aucun sur la pharmacocinétique de nombreux médicaments, dont digoxine, propranolol et warfarine.

Il n'existe que peu d'expérience clinique de l'utilisation simultanée de paroxétine et d'un traitement par électrochocs.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Des études chez l'animal n'ont pas montré de preuves directes de tératogénéité. De nouvelles études épidémiologiques sur l'utilisation d'antidépresseurs au cours du premier trimestre de la grossesse rapportent un risque plus élevé de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (par exemple, anomalies du septum interventriculaire et du septum auriculaire), associé à l'utilisation de la paroxétine. Les données suggèrent que le risque d'avoir un nouveau-né présentant une malformation cardiovasculaire à la suite d'une exposition maternelle à la paroxétine est d'environ 1/50, par rapport à une fréquence attendue pour de telles malformations d'environ 1/100 enfants dans la population générale (cf. «Propriétés/Effets»).

Paroxétine-Mepha ne devrait pas être nouvellement prescrit chez les femmes qui envisagent prochainement de devenir enceintes ou celles qui sont déjà enceintes. Le médecin devra envisager l'option de traitements alternatifs chez les femmes enceintes et déjà traitées avec la paroxétine et ne continuera à prescrire la paroxétine que si cela est absolument nécessaire. Si une décision est prise en faveur de l'arrêt du traitement par la paroxétine chez une femme enceinte, le médecin devra consulter les paragraphes «Posologie/Mode d'emploi - Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par la paroxétine» et «Mises en garde et précautions - Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par paroxétine». Une interruption brutale du traitement doit également

être évitée lors de la grossesse.

Des naissances prématurées chez des femmes enceintes prenant de la paroxétine ou d'autres ISRS ont été rapportées. Aucune relation de cause à effet avec le traitement médicamenteux n'a cependant pu être établie.

Les nouveau-nés doivent rester sous observation si l'utilisation de la paroxétine est poursuivie jusque dans les derniers mois de grossesse (surtout au troisième trimestre). Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après l'administration de paroxétine à la mère pendant le troisième trimestre de la grossesse: détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température corporelle, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie ou hypotonie musculaire, hyperreflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, somnolence, troubles du sommeil et pleurs permanents. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques, soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes ont été observés immédiatement ou très peu de temps (moins de 24 h) après l'accouchement. Dans une étude épidémiologique, l'emploi des ISRS (y compris paroxétine) après les 20 premières semaines de grossesse était associé à un risque plus élevé d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né. Le risque absolu parmi les femmes qui avaient pris des ISRS en fin de grossesse s'élevait à environ 6 à 12 cas pour 1000 femmes en comparaison à 1 à 2 cas pour 1000 femmes dans la population générale.

Allaitement

De faibles quantités de paroxétine diffusent dans le lait maternel. Dans les études publiées, les concentrations sériques chez les nourrissons allaités étaient indétectables (<2 ng/ml) ou très faibles (<4 ng/ml). Aucun signe d'effet médicamenteux n'a été observé chez ces nourrissons. Néanmoins, le traitement par la paroxétine est déconseillé pendant l'allaitement. Si l'administration de ce médicament est indispensable, il faut cesser l'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Du fait que somnolence et vertige peuvent se produire sous traitement de Paroxétine-Mepha, il faut recommander aux patients d'être prudents lors de la conduite d'un véhicule automobile et de l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables de Paroxétine-Mepha peuvent diminuer en intensité et en incidence au cours du traitement.

La convention suivante a été établie pour la classification des effets indésirables: très fréquents (?/10), fréquents (?/100, <1/10), occasionnels (?/1000, <1/100), rares (?/10 000, <1/10000), très rares (<1/10 000).

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Occasionnels: saignements anormaux, principalement cutané et muqueux (essentiellement ecchymoses).

Très rares: thrombocytopenie.

Troubles du système immunitaire

Très rares: réactions allergiques de type oedème de Quincke, urticaire ou érythèmes cutanés.

Troubles endocriniens

Très rares: syndrome de sécrétion inadéquate d'hormone anti-diurétique (SI-ADH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: valeurs de cholestérol augmentées, perte d'appétit (4-8% contre placebo 2%). **Rares:** hyponatrémie.

De rares cas d'hyponatrémie, parfois avec oedème cérébral, obnubilation, troubles de la conscience ou crises convulsives, ont été signalés, mais se sont avérés réversibles à l'arrêt de Paroxétine-Mepha. Certains cas étaient vraisemblablement liés à une sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique. La plupart des cas signalés ont été observés chez des patients âgés, traités simultanément par diurétiques et autres médicaments.

Troubles psychiatriques

Très fréquents: somnolence (20-22% contre placebo 5-9%), insomnie (13-21% contre placebo 7-16%).

Fréquents: agitation.

Occasionnels: obnubilation, hallucinations.

Rares: réactions maniaques, agitation, anxiété, dépersonnalisation, crises paniques, akathisie (v. «Mises en garde et précautions»).

Ces symptômes peuvent également être dus à la pathologie sous-jacente.

Troubles du système nerveux

Fréquents: vertiges (10-11% contre placebo 6-7%), tremblements (9-10% contre placebo 1-2%). **Occasionnels:** syndromes extrapyramidaux.

Rares: convulsions cloniques, akathisie.

Très rares: syndrome sérotoninergique (symptômes: agitation, obnubilation, diaphorèse, hallucinations, hyperreflexie, myoclonie, frissons, tachycardie et tremblements). Des troubles extrapyramidaux incluant des dystonies oro-faciales ont été rarement rapportés. La plupart de ces phénomènes ont été observés chez des patients ayant de véritables troubles moteurs ou traités par neuroleptiques.

Obnubilation, réactions maniaques et manifestations épileptiques (crises convulsives) ont rarement été observées.

Troubles oculaires

Occasionnels: vision trouble, mydriase.

Rares: glaucome aigu.

Troubles cardiaques

Occasionnels: tachycardie sinusale, modifications de l'ECG.

Rares: bradycardie.

Troubles fonctionnels vasculaires

Occasionnels: vasodilatation, hypotension, hypertension, syncopes.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents: bâillements.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents: nausées (23-25% contre placebo 7-11%).

Fréquents: constipation (5-12% contre placebo 2-8%), diarrhée (9% contre placebo 6-8%), sécheresse buccale (9-18% contre placebo 3-11%).

Très rares: hémorragies gastro-intestinales.

Troubles hépato-biliaires

Rares: ascension des enzymes hépatiques.

Très rares: hépatopathies (telles qu'hépatite, parfois associée à un ictère et/ou une insuffisance hépatique).

De rares cas d'ascension passagère des enzymes hépatiques ont été rapportés. Depuis l'introduction de Paroxétine-Mepha, de rares rapports font état d'hépatopathies, comme hépatite, parfois associée à un ictère et/ou une insuffisance hépatique (<0,01%). Bien qu'aucun rapport causal n'ait pu être démontré, interrompre Paroxétine-Mepha dès l'apparition de troubles de la fonction hépatique.

Troubles respiratoires de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: hypersudation (9-12% contre placebo 2-3%).

Occasionnels: éruption cutanée, prurit.

Très rares: réactions de photosensibilisation.

Affections musculo-squelettiques

Rares: arthralgie, myalgie.

Troubles fonctionnels des reins et des voies urinaires excrétrices

Occasionnels: rétention urinaire, incontinence urinaire.

Troubles fonctionnels des organes de reproduction et du sein

Très fréquents: troubles des fonctions sexuelles:

Troubles de l'éjaculation (13-28% contre placebo 0-1%), diminution de la libido (3-12% contre placebo 0-1%), dysfonction sexuelle chez la femme (1-9% contre placebo 0-1%).

Rares: hyperprolactinémie/galactorrhée.

Très rares: priapisme.

Troubles généraux

Fréquents: asthénie (13-22% contre placebo 6-14%), prise de poids.

Très rares: oedèmes périphériques.

Occasionnellement, la prise de Paroxétine-Mepha peut entraîner une prise ou une perte de poids. Paroxétine-Mepha a moins tendance à provoquer sécheresse buccale, constipation et somnolence que les antidépresseurs tricycliques.

A l'arrêt du traitement peuvent fréquemment survenir des symptômes de sevrage (v. «Mises en garde et précautions»).

Symptômes de sevrage

Fréquents: vertige, troubles sensitifs, troubles du sommeil, états anxieux, céphalées. **Occasionnels:** agitation, nausée, tremblements, obnubilation, hypersudation, instabilité émotionnelle, troubles visuels, palpitations, irritabilité, diarrhée.

A l'arrêt du traitement de Paroxétine-Mepha, particulièrement s'il est brutal, les symptômes suivants peuvent survenir: vertige, troubles sensitifs (incluant paresthésies, sensations à type de décharge électrique et bourdonnements d'oreille et sensations de type décharge électrique), troubles du sommeil (incluant rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées, céphalées, tremblements, obnubilation, diarrhée, hypersudation, palpitations, instabilité émo-

tionnelle, irritabilité et troubles visuels. Chez la majorité des patients concernés, ces événements ne sont que d'intensité légère à modérée et spontanément résolutoires. Chez certains patients ils peuvent être graves et persister plus longtemps. Il est donc recommandé de diminuer lentement et très progressivement les doses de Paroxétine-Mepha lorsque le traitement n'est plus nécessaire (v. «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

Effets indésirables au cours des études cliniques chez l'enfant et l'adolescent (7-17 ans) Dans les études cliniques à court terme (jusqu'à 10-12 semaines) chez l'enfant et l'adolescent, les effets indésirables suivants ont été observés chez au moins 2% des patients traités par paroxétine et sont survenus au moins deux fois plus fréquemment dans le groupe de patients traités par paroxétine que dans le groupe placebo: augmentation des comportements suicidaires (incluant tentatives de suicide et pensées suicidaires), comportements d'auto-agression et augmentation de l'agressivité/hostilité. Pensées suicidaires et tentatives de suicide ont été principalement observées au cours des études cliniques chez des adolescents atteints d'épisodes dépressifs majeurs (*Major Depressive Disorder*, MDD). L'hostilité a notamment été observée chez des enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs (*Obsessive-Compulsive Disorder*, OCD), particulièrement chez ceux de moins de 12 ans. Ont été également observés plus souvent dans le groupe paroxétine que dans le groupe placebo: diminution de l'appétit, tremblement, hypersudation, hypercinsésie, agitation, labilité émotionnelle (incluant pleurs et labilité d'humeur).

Dans les études incluant un schéma d'arrêt progressif du traitement, (diminution de la dose journalière de 10 mg/jour à intervalles hebdomadaires jusqu'à une dose de 10 mg/jour), les symptômes suivants ont été décrits durant la phase de réduction de la posologie ou à l'arrêt du traitement, chez au moins 2% des patients et au moins deux fois plus fréquemment que dans le groupe placebo: labilité émotionnelle (incluant pleurs, labilité d'humeur, auto-agression, pensées suicidaires et tentative de suicide), nervosité, sensations vertigineuses, nausées et douleurs épigastriques (v. «Mises en garde et précautions»).

Surdosage

Les expériences cliniques montrent une relative sécurité en cas de surdosage de Paroxétine-Mepha. Les expériences de cas de surdosage de paroxétine ont montré qu'en plus des incidents décrits au chapitre «Effets indésirables», les symptômes suivants ont été signalés: vomissement, dilatation des pupilles, fièvre, variations de la tension artérielle, céphalées, contractions musculaires incontrôlées, agitation, anxiété et tachycardie.

Les patients ont pour la plupart récupéré sans séquelles majeures, même ceux qui avaient pris des doses unitaires allant jusqu'à 2000 mg (100 fois la dose standard). Certains cas de coma et de modifications de l'ECG ont été décrits, de même que de très rares décès, chez des patients qui avaient pris de la paroxétine en même temps que d'autres substances psychotropes et éventuellement de l'alcool. Des cas de surdosage de paroxétine seule (jusqu'à 850 mg) et en association à d'autres substances sont connus.

Il n'y a aucun antidote spécifique. Le traitement est le même que pour un surdosage d'antidépresseurs. Après vidange gastrique par lavage, il est possible d'administrer 20-30 g de charbon activé toutes les 4-6 heures pendant les premières 24 heures. Surveiller attentivement les fonctions vitales.

Propriétés/Effets

Code ATC: N06AB05

La paroxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Son effet antidépresseur et son efficacité dans le traitement des troubles paniques et obsessionnels devraient être attribués à son inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) dans les neurones cérébraux. La paroxétine n'est chimiquement pas apparentée aux autres antidépresseurs existants, tricycliques, tétracycliques et autres.

Les principaux métabolites de la paroxétine sont pratiquement inactifs pharmacologiquement, et ne devraient donc pas intervenir dans son effet thérapeutique.

Ses effets anticholinergiques sont moins marqués que ceux des antidépresseurs tricycliques, aussi bien en expérimentation animale que dans les études cliniques.

La paroxétine a un effet sélectif: les études in vitro ont montré que son affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} est inférieure à celle pour les récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2D}. Les études in vitro ont montré que son affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} est inférieure à celle pour les récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2D}.

P

Pravastatine Streuli

λα 5-HT₂ et de l'histamine (H1), est plus faible que celle des autres antidépresseurs. Les études ont montré que la paroxétine a une tendance très faible à atténuer l'effet antihypertenseur de la guanéthidine.

Comme pour d'autres antidépresseurs, l'amélioration de la situation se manifeste en général après une semaine. La supériorité par rapport au placebo peut être démontrée lors de la deuxième semaine. Les études dans lesquelles les patients ont reçu de la paroxétine pendant jusqu'à une année ont montré que Paroxétine-Mepha peut prévenir la réapparition des symptômes dépressifs, de même que celle de nouveaux épisodes.

Stress post-traumatique

Dans une étude sur la prévention des récurrences chez des patients ayant répondu à un traitement initial d'une durée de 12 semaines par paroxétine, aucune différence dans les proportions de récurrences n'a été observée entre les patients randomisés sous paroxétine et ceux sous placebo pendant les 24 semaines supplémentaires sous le traitement d'étude. L'efficacité de la paroxétine au-delà d'une durée de traitement initiale de 12 semaines n'est pas confirmée.

Dans une étude épidémiologique rétrospective récente des Etats-Unis, réalisée chez 5956 petits enfants dont les mères avaient reçu pendant le premier trimestre de grossesse la paroxétine ou un autre antidépresseur, un risque plus élevé de malformations congénitales majeures de tous types a été mis en évidence pour la paroxétine par rapport aux autres antidépresseurs (odds ratio 1,8; intervalle de confiance à 95% 1,2-2,8). De plus, un risque plus élevé de malformations cardiovasculaires a été déterminé pour la paroxétine par rapport aux autres antidépresseurs (odds ratio 1,5; intervalle de confiance à 95% 0,8-2,9). Ces données ne tiennent pas compte des femmes qui avaient reçu en plus des antidépresseurs des médicaments tératogènes. Les anomalies du septum interventriculaire constituaient la plus grande partie des malformations cardiovasculaires. La prévalence des malformations congénitales de tous types et celle des malformations cardiovasculaires chez ces petits enfants étaient de 4% resp. 1,5% dans le cas de la paroxétine et de 2% resp. 1% pour les autres antidépresseurs. Dans la population totale, ces fréquences s'élèvent à 3% (malformations congénitales de tous types) resp. 1% (malformations cardiovasculaires) (Centers for Disease Control and Prevention, USA, und Metropolitan Atlanta Birth Congenital Defects Program Data [MACDP]).

Les petits enfants de 6896 femmes ayant été en contact avec des antidépresseurs en début de grossesse (5123 femmes exposées à des ISRS dont 815 femmes exposées à la paroxétine) ont été examinés dans une étude se basant sur les données du registre de déclaration suédois. Un risque plus élevé de malformations cardiovasculaires a été mis en évidence chez les petits enfants ayant été exposés à la paroxétine par rapport au collectif total du registre (odds ratio 1,8; intervalle de confiance à 95% 1,1-2,8). La fréquence des malformations cardiovasculaires à la suite d'une exposition à la paroxétine en début de grossesse était de 2% par rapport à 1% pour le collectif total du registre. Aucune augmentation du risque global de malformations congénitales n'a été mise en évidence chez les petits enfants ayant été exposés à la paroxétine.

Pharmacocinétique

Résorption

La paroxétine est bien résorbée après administration orale, et subit un métabolisme de premier passage (first pass). La biodisponibilité absolue de la paroxétine est variable en raison de son métabolisme de premier passage, qui peut être saturé. La résorption et la pharmacocinétique de la paroxétine ne sont pas influencées par la prise simultanée de nourriture.

Après des doses journalières de 20 mg à l'état d'équilibre (steady state), la C_{max} a été de 12-90 ng/ml (en moyenne 41 ng/ml) et le T_{max} de 3-7 heures (en moyenne 5 heures).

Distribution

La paroxétine est extensivement distribuée dans les tissus (volume de distribution moyen: 10-20 l/kg); 1% seulement reste dans le plasma. Environ 95% de la paroxétine présente dans le plasma à des doses thérapeutiques sont liés aux protéines. Elle diffuse en quantité minime dans le lait maternel, de même que chez les foetus en expérimentation animale.

Elimination

La paroxétine est métabolisée en très grande partie par le foie. 64% d'une dose de paroxétine sont éliminés dans l'urine (en général moins de 2% sous forme non métabolisée). Les 36% restant sont éliminés dans les selles (1% au maximum sous forme non métabolisée).

La demi-vie d'élimination est variable (6-71 heures) à l'état d'équilibre, mais elle est généralement d'un jour. Les concentrations systémiques à l'état d'équilibre sont atteintes entre 7 et 14 jours après le début du traitement. La pharmacocinétique ne semble pas changer en traitement à long terme. La paroxétine est partiellement métabolisée par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450, qui est en relation avec le polymorphisme de la spartéine/débrisoquine (environ 10% des Blancs sont des «poor metabolisers» de la spartéine et de la débrisoquine). Du fait que cet enzyme peut être saturé, et que la quantité de paroxétine est augmentée dans l'organisme après prises à répétition, sa clairance est diminuée. La saturation de cet enzyme donne une augmentation plus que proportionnelle des concentrations plasmatiques de paroxétine à l'approche de l'état d'équilibre (steady state). Mais cela n'a une importance que chez les personnes qui ont des concentrations plasmatiques initiales particulièrement basses. A l'état d'équilibre, alors que l'enzyme 2D6 du cytochrome P450 est pratiquement saturé, la clairance de la paroxétine est déterminée par d'autres enzymes P450, pour lesquels aucune saturation ne peut être démontrée, contrairement au P4502D6. En résumé: toute variation non linéaire des concentrations plasmatiques en relation avec une augmentation de la dose après avoir atteint l'état d'équilibre est généralement minime, et se limite à des personnes présentant des concentrations faibles aux doses faibles. L'élimination des métabolites est biphasique, déterminée au départ par le métabolisme de premier passage ('first pass') et ensuite par l'élimination systémique.

Cinétique pour certains groupes de patients

Des concentrations plasmatiques de paroxétine plus élevées se rencontrent chez des personnes âgées (en moyenne environ 75%) et des personnes en insuffisance rénale ou hépatique grave. Aucune corrélation n'a en outre été découverte entre les concentrations plasmatiques de paroxétine et l'effet clinique (pas plus pour les effets indésirables que pour l'efficacité).

Données précliniques

Carcinogénicité

Les études sur 2 ans chez la souris et la rate n'ont révélé aucun potentiel carcinogène pour la paroxétine.

Génotoxicité

Les études in vitro et in vivo n'ont révélé aucun indice en faveur d'effets génotoxiques.

Toxicité sur la reproduction

Les études de reproduction chez le rat n'ont révélé aucun effet cliniquement significatif de la paroxétine sur la fertilité masculine et féminine. Les études chez le lapin et le rat à des doses 6 à 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée en clinique n'ont fourni aucun élément en faveur d'une tératogénicité.

Mais dans les études chez le rat, en analogie à d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), il y a eu une augmentation du nombre de mort-nés, un poids à la naissance plus bas et une augmentation de la mortalité néonatale. L'importance clinique de ces résultats est inconnue.

Remarques particulières

Conservation

Paroxétine-Mepha doit être conservé à température ambiante (15-25 °C), hors de portée des enfants et ne doit être utilisé que jusqu'à la date d'échéance imprimée («EXP»).

Estampille

56751 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Mepha Pharma SA, Aesch/BL.

Mise à jour de l'information

Mai 2006.

Pravastatine Streuli

Streuli Pharma AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: Pravastatinum natrium.

Excipients: Excipients pro compresso.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés divisibles de 10 mg, 20 mg et 40 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

Cardiopathie coronarienne lors d'hypercholestérolémie, lorsqu'un régime diététique s'est prouvé insuffisant.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (de type IIa, IIb et III selon Fredrickson), lorsqu'un régime diététique s'est prouvé insuffisant.

Posologie/Mode d'emploi

Avant le traitement par Pravastatine Streuli, le patient sera mis sous un régime pauvre en cholestérol qui devrait être poursuivi durant la thérapie.

Avant l'instauration du traitement par Pravastatine Streuli, il faudrait de plus exclure toute autre maladie de base ou affection qui pourrait provoquer des troubles du métabolisme lipidique (p.ex. obésité, diabète sucré insuffisamment contrôlé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémie, maladies obstructives du foie, traitements concomitants, alcoolisme); de plus, un profil lipidique sera établi.

Posologie usuelle

La posologie initiale est en général de 10 mg en une seule prise par jour le soir. Une adaptation de la posologie devrait être effectuée individuellement - au plus tôt après 4 semaines (effet maximal) et selon les taux des lipides. Une seule application avant le coucher est aussi efficace que deux applications pendant la journée et est légèrement plus efficace que la prise matinale (peut-être parce que la synthèse du cholestérol se fait principalement durant la nuit; voir aussi «Pharmacocinétique: Absorption»).

La posologie de maintien est en général de 10 à 40 mg en une seule prise par jour le soir avant le coucher (exceptionnellement 2 prise matin et soir).

Instructions posologiques spéciales

Personnes sous ciclosporine: Chez les sujets traités à la ciclosporine seule ou en association, on devrait commencer le traitement par une dose initiale quotidienne de 10 mg de Pravastatine Streuli. L'augmentation de la posologie devrait se faire avec prudence. La plupart des personnes traitées par une association ciclosporine/Pravastatine Streuli ont reçu une posologie maximale de 20 mg par jour; voir aussi «Interactions».

Personnes âgées et patients avec insuffisance rénale: Parce que les données disponibles sont limitées, on recommande d'administrer des doses plus faibles aux sujets âgés (>65 ans) et aux patients avec insuffisance rénale.

Patients avec maladie hépatique: Voir «Contre-indications», «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables».

Traitement associé à l'acide nicotinique, au probucol, au gemfibrozil et aux résines échangeuses d'ions: Les études pharmacocinétiques portant sur les interactions pharmacocinétiques associant Pravastatine Streuli à l'acide nicotinique, au probucol et au gemfibrozil n'ont révélé aucune affection de la biodisponibilité de la pravastatine; voir aussi «Interactions».

L'effet de Pravastatine Streuli (abaissement du taux de cholestérol total et du LDL cholestérol) peut être potentialisé par l'administration concomitante d'une résine échangeuse d'ions qui lie les acides biliaires (colestyramine, colestipol). Dans ce cas, Pravastatine Streuli devrait être administré au moins une heure avant ou plus de quatre heures après la résine; voir aussi «Interactions».

Mode d'administration

Les comprimés Pravastatine Streuli sont avalés sans les mâcher, avec du liquide; ils sont pris le soir avant le coucher et indépendamment d'un repas.

Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'un des constituants des comprimés.

Maladie hépatique active et élévation persistante inconnue des transaminases (SGOT [ASAT], SGPT [ALAT]), >3 fois la valeur normale supérieure), cholestase (voir aussi «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables: Foie»).

Enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Grossesse, allaitement (voir aussi «Grossesse/Allaitement»).

Mises en garde et précautions

Foie

Pravastatine Streuli devrait être utilisé avec prudence lorsque l'anamnèse révèle une maladie hépatique ou une forte consommation d'alcool (voir «Effets indésirables: Foie»). Comme avec d'autres agents hypolipémiants, il faudrait contrôler régulièrement les valeurs hépatiques (transaminases) durant le traitement par Pravastatine Streuli. On surveillera particulièrement attentivement les sujets dont les transaminases s'élèvent au cours du traitement; chez ces pa-

tients, il faudrait immédiatement répéter les analyses et les effectuer plus fréquemment. Au cas où l'alanine aminotransférase (ALAT, SGPT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT, SGOT) progresseraient à plus de 3 fois la valeur normale ou persisteraient, on devrait arrêter le traitement. Voir aussi «Contre-Indications» et «Effet indésirables: Foie».

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Lors d'hypercholestérolémie familiale homozygote qui survient rarement, il manque aux sujets des récepteurs cellulaires des LDL, d'où l'effet plus faible d'un inhibiteur de la HMG-CoA réductase. On ne dispose pour ces cas d'aucune expérience clinique avec Pravastatine Streuli.

Personnes âgées et personnes avec insuffisance rénale

Voir aussi «Posologie/Mode d'emploi: Instructions posologiques spéciales».

Muscles du squelette

Myopathie/Rhabdomyolyse

Le risque d'une myopathie et d'une rhabdomyolyse pourrait être accru lors du traitement associé aux inhibiteurs du cytochrome P-450 (en particulier l'isoenzyme 3A4) ou lors du traitement associé aux fibrates ou à la ciclosporine (voir aussi «Interactions»).

Les patients qui subissent des troubles musculaires (douleurs, crampes ou faiblesse) inexplicables au cours du traitement devraient immédiatement consulter leur médecin afin qu'il puisse prendre les mesures nécessaires; voir aussi le chapitre suivant «Contrôle et interprétation du taux de la créatine kinase».

Contrôle et interprétation du taux de la créatine kinase

Il n'est pas recommandé de faire des contrôles de routine du taux de la créatine kinase (CK) ou d'autres enzymes musculaires chez les patients asymptomatiques recevant un inhibiteur de la HMG-CoA réductase. Cependant, avant l'administration d'un inhibiteur de la HMG-CoA réductase, on recommande de mesurer la CK chez les personnes particulièrement prédisposées et les patients qui ont subi des symptômes musculaires sous le traitement par un inhibiteur de la HMG-CoA réductase (voir description ci-dessous). Au cas où la valeur initiale de la CK serait significativement élevée (>5 fois la limite supérieure de la norme), on recommande de mesurer la créatine kinase encore une fois environ 5 à 7 jours plus tard afin de confirmer les résultats. Le taux mesuré sera évalué en relation avec d'autres facteurs potentiels qui pourraient provoquer des troubles musculaires passagers (p. ex. efforts physiques intenses, traumatisme musculaire).

Avant le traitement: La prudence s'impose chez les patients avec une prédisposition (p.ex. insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents de toxicité musculaire sous traitement par des

inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ou par des fibrates, maladie musculaire héréditaire ou prédisposition pour une maladie musculaire en raison d'anamnèse familiale, abus d'alcool). Dans ces cas, on devrait mesurer la CK avant l'instauration du traitement. Un contrôle de la CK avant la thérapie sera aussi envisagé chez les patients âgés de plus de 70 ans, particulièrement lorsqu'ils ont d'autres prédispositions. Au cas où la CK serait significativement élevée (valeur initiale >5 fois la limite supérieure de la norme) on renoncera au traitement et on mesurera la CK encore une fois 5 à 7 jours plus tard. La valeur initiale de la créatine kinase pourrait être utile comme référence au cas où le taux augmenterait plus tard durant la thérapie par l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase.

Durant le traitement: Les patients devraient être avisés d'informer leur médecin immédiatement de tous les troubles musculaires (douleurs, tensions, faiblesse, crampes) d'étiologie inconnue. Dans ces cas, on procédera au contrôle de la CK. Si celle-ci est significativement élevée (>5 fois la limite supérieure de la norme), il faudrait arrêter le traitement par l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase. L'arrêt du traitement sera également envisagé si les symptômes musculaires sont sévères et posent une gêne quotidienne pour le patient, même au cas où la CK serait ≤5 fois de la norme. Si les symptômes régressent et le taux de la CK se normalise, on pourrait envisager la réintroduction du traitement par l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase, tout en utilisant la dose la plus basse et en surveillant le patient de près. Si l'on suspecte le patient d'avoir une maladie musculaire héréditaire, on ne recommandera pas la ré-introduction du traitement par l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase.

Interactions

Inhibiteurs des isoenzymes 3A4 du cytochrome P-450 (p.ex. itraconazole, diltiazem, ciclosporine) Des études *in vitro* ont démontré que la pravastatine ne présente qu'une faible affinité pour le cytochrome P-450 3A4. Donc, le métabolisme par l'isoenzyme 3A4

du cytochrome P-450 ne joue aucun rôle important (voir aussi «Pharmacocinétique: Métabolisme»). Chez des volontaires sains, on n'a pas trouvé d'interactions significatives entre Pravastatine Streuli et l'itraconazole ou le diltiazem.

Divers investigateurs n'ont observé aucune élévation des taux plasmatiques de la ciclosporine lorsque celle-ci a été associée à pravastatine.

Par contre, deux études portées sur des transplantés cardiaques et rénaux ont révélé des taux élevés de pravastatine (5 fois supérieures à la valeur AUC). Aucun cas de myopathie n'a été observé dans les études cliniques incluant 100 sujets transplantés (76 transplantations du cœur et 24 transplantations du rein) sous traitement par l'association pravastatine (10-40 mg par jour) et ciclosporine sur une période de 2 années au maximum; certains patients ont même reçu un immunosuppresseur additionnel (voir aussi «Effets indésirables: Muscles du squelette»).

Antipyrines (phénytoïne, quinidine, etc.)

La clairance des antipyrines, qui se fait par le système du cytochrome P-450, n'a pas été modifiée par l'administration simultanée de pravastatine. D'autre part, pravastatine ne semble pas entraîner une induction des enzymes hépatiques intervenant dans le métabolisme de ces substances. Par conséquent, des interactions avec d'autres substances métabolisées par le système du cytochrome P-450 sont improbables.

Résines échangeuses d'ions liant les acides biliaires (colestyramine, colestipol) Lorsque pravastatine a été administré au moins 1 heure avant ou 4 heures après la colestyramine, ou 1 heure avant le colestipol et un repas standard, on n'a observé aucune réduction cliniquement significative de la biodisponibilité ou de l'effet clinique du médicament (voir «Posologie/Mode d'emploi: Instructions posologiques spéciales»). La biodisponibilité de la pravastatine se trouve diminuée lors de l'administration simultanée (diminution de l'AUC: 40-50%).

Dérivés coumariniques (warfarine)

Lors d'une étude portée sur des volontaires âgés sous traitement par la warfarine, l'administration concomitante de pravastatine (40 mg par jour) n'a entraîné aucun effet cliniquement significatif sur le temps de prothrombine.

Acide nicotinique

Les observations faites sur un nombre restreint de patients sous le traitement associant pravastatine et l'acide nicotinique n'ont révélé aucun cas de myopathie.

Acide acétylsalicylique et antacides (1 heure avant l'administration de Pravastatine Streuli), cimétidine, gemfibrozil, acide nicotinique ou probucol

Aucune influence sur la biodisponibilité de la pravastatine.

Erythromycine/clarithromycine

Dans une étude d'interaction avec l'érythromycine, une augmentation statistiquement significative de l'AUC (70%) et de la C_{max} (121%) a été observée pour la pravastatine; dans une étude avec la clarithromycine, ces paramètres de la pravastatine ont été statistiquement augmentés de 110% (AUC) et de 127% (C_{max}). Aucune élévation de la demi-vie (T_{1/2}) n'a été observée.

Ces altérations modérées de la biodisponibilité de la pravastatine pourraient être le résultat d'une accélération de la vidange gastrique provoquée par des «mycines», mais cela ne semble pas être cliniquement significative.

Fibrates

Une étude réalisée avec un nombre limité de patients sous traitement associant pravastatine (40 mg par jour) et le gemfibrozil (1200 mg par jour) n'a révélé aucun cas de myopathie, bien qu'on ait observé parfois des élévations de la CK et des symptômes musculosquelettiques (p.ex. douleurs musculaires). En général, la co-administration de Pravastatine Streuli avec des fibrates devrait être évitée. La monothérapie par des fibrates est occasionnellement associée à des myopathies.

Antifongiques de la classe des dérivés azolés

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et les antifongiques de la classe des dérivés azolés inhibent la biosynthèse du cholestérol à différents niveaux. Chez les patients recevant de la ciclosporine et nécessitant un traitement systémique par un agent azolé, il faudrait interrompre l'administration de Pravastatine Streuli temporairement. Les patients qui ne reçoivent pas de ciclosporine devraient être surveillés attentivement lorsqu'ils sont mis sous traitement systémique par un antifongique azolé.

Autres thérapeutiques

On ne connaît aucune interaction cliniquement significative entre pravastatine et les agents thérapeutiques

suivants: diurétiques, antihypertenseurs, glucosides digitaliques, inhibiteurs de l'ECA, anticalciques, bêta-bloquants et nitroglycérine.

Grossesse/Allaitement

Pravastatine Streuli est contre-indiquée pendant la grossesse (voir aussi «Contre-indications»). L'athérosclérose est un processus chronique, et une interruption du traitement hypolipémiant chez la femme enceinte n'a qu'une légère influence, à long terme, sur l'hypercholestérolémie primaire. Le cholestérol et ses dérivés sont essentiels pour le développement du fœtus (y compris la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). Comme les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase pourraient également inhiber la synthèse d'autres dérivés bioactifs du cholestérol, on ne peut pas exclure une affection du fœtus lors du traitement par ces agents durant la grossesse. On connaît quelques cas de malformations congénitales chez des nourrissons dont les mères, lorsqu'elles étaient enceintes, avaient pris un inhibiteur de la HMG-CoA réductase. Durant la thérapie par Pravastatine Streuli, des mesures anticonceptionnelles fiables s'imposent chez les femmes en âge de procréer.

Lorsqu'une patiente tombe enceinte au cours de la thérapie par Pravastatine Streuli, il faut arrêter le traitement et informer la patiente sur le risque pour le fœtus.

Allaitement

Bien que seules de petites quantités de pravastatine passent dans le lait maternel, il faudrait renoncer à l'allaitement de l'enfant au cours du traitement par Pravastatine Streuli, en raison d'effets indésirables potentiels pour le nourrisson.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Au cas où des effets indésirables surviendraient, ceux-ci pourraient influencer la capacité de réaction, les aptitudes à conduire un véhicule, à utiliser des outils et des machines.

Effets indésirables

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées ouvertes, le traitement par pravastatine a été arrêté chez environ 2% des patients, en raison d'effets indésirables associés au médicament. Des myalgies, myopathies, rhabdomyolyses, polyneuropathies et arthralgies ont été rapportées lors du traitement par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (voir aussi ci-dessous «Muscles du squelette» et chapitre «Mises en garde et précautions»).

Foie

De rares cas d'hépatite ont été rapportés.

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ont été mis en rapport avec une élévation des taux sériques des enzymes hépatiques. On a occasionnellement observé chez les patients traités par pravastatine une élévation des transaminases sériques à moins de 3 fois la valeur normale supérieure. La signification clinique de cette élévation, qui survient généralement durant les premiers mois du traitement, n'est pas connue à ce jour. Dans le cadre d'études cliniques, on a observé chez 0,5% (6 sur 1139) des patients une élévation marquée (plus de 3 fois la valeur normale supérieure) et persistante des taux enzymatiques; aucun symptôme clinique d'une maladie hépatique ne s'est manifesté et les valeurs élevées se sont normalisées après l'arrêt du traitement (à l'exception de deux patients). Voir aussi «Contre-Indications» et «Mises en garde et précautions: Foie».

Pancréas

On a observé des cas isolés de pancréatite lors du traitement par pravastatine. Aucun lien de cause à effet avec le principe actif n'a été mis en évidence.

Muscles du squelette

Des myalgies non compliquées ont été observées lors du traitement par pravastatine (même incidence que lors du traitement par placebo). Dans le cadre d'études cliniques, on a observé chez moins de 0,1% des patients des myopathies (définition: douleur ou faiblesse musculaire accompagnée d'une élévation de la créatine kinase à 10 fois la valeur normale supérieure) qui ont été en corrélation possible avec pravastatine.

Une rhabdomyolyse accompagnée d'une dysfonction rénale, suite à une myoglobulinurie, a été observée très rarement sous le traitement par pravastatine.

La rhabdomyolyse est un effet indésirable qui pourrait mettre la vie du patient en danger. Le risque de rhabdomyolyse est accru lorsque certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont co-administrés avec des fibrates, des immunosuppresseurs (y compris la ciclosporine), l'érythromycine ou la niacine (acide nicotinique).

Pravastatine Streuli

Oeil

Chez 820 patients sous traitement par pravastatine (durée du traitement jusqu'à un an ou plus) on n'a observé aucun signe d'opacification du cristallin.

Dans une étude contrôlée par placebo et menée sur env. 300 patients, l'opacification du cristallin a été évaluée après 6 et 12 mois:

| | Pravastatine Nombre de patients (%) | Placebo/contrôle Nombre de patients (%) |
|------------------|---|---|
| Amélioration | 29 (14%) | 13 (14%) |
| Aucun changement | 142 (70%) | 64 (68%) |
| Aggravation | 31 (15%) | 16 (17%) |
| Total | 202 | 92 |

La différence entre les patients du groupe pravastatine et du groupe placebo ne s'est pas révélée statistiquement significative.

Peau

Le traitement par pravastatine s'est accompagné d'éruptions cutanées (peu intenses dans la plupart des cas) et de prurit. La posologie et la durée du traitement n'ont pas pu être mises en relation avec ces effets indésirables.

Réactions d'hypersensibilité

Sous le traitement par pravastatine, on peut rarement observer des réactions d'hypersensibilité accompagnées de l'un ou plusieurs des symptômes suivants: oedème de Quincke, réactions anaphylactoïdes (chute de la pression sanguine), dermatomyosite.

Résultats des examens de laboratoire

Élévation des taux des transaminases et du taux de la créatine kinase: voir «Foie» et «Muscles du squelette».

Effets indésirables observés au cours des études à long terme, contrôlées par placebo Dans les 7 études de morbidité et de mortalité en double aveugle, randomisées et contrôlées par placebo, incluant plus de 21'400 patients traités par la pravastatine (n= 10'764) ou placebo (n= 10'719), la tolérance et l'innocuité de pravastatine ont été comparables par rapport au placebo. Plus de 19'000 patients ont été traités pendant 4,8 à 5,9 ans (durée médiane); les autres patients ont été traités durant une période de 2 ans ou plus.

Tableau des effets indésirables observés chez ≥1% des patients (causalité probable, possible ou incertain)

| Partie du corps | Pravastatine (n= 10'764) % | Placebo (n= 10'719) % |
|--|----------------------------------|-----------------------------|
| Troubles gastrointestinaux | | |
| Dyspepsie/aigreurs | 3,5 | 3,7 |
| Douleurs abdominales | 2,4 | 2,5 |
| Nausées/vomissements | 1,6 | 1,6 |
| Flatulence | 1,2 | 1,1 |
| Constipation | 1,2 | 1,3 |
| Troubles musculosquelettiques | | |
| Douleurs musculosquelettiques (y compris arthralgie) | 6,0 | 5,8 |
| Crampes musculaires | 2,0 | 1,8 |
| Myalgie | 1,4 | 1,4 |
| Organes respiratoires | | |
| Dyspnée | 1,6 | 1,6 |
| Infections des voies respiratoires supérieures | 1,3 | 1,3 |
| Toux | 1,0 | 1,0 |
| Système nerveux | | |
| Obnubilation | 2,2 | 2,1 |
| Maux de tête | 1,9 | 1,8 |
| Troubles du sommeil | 1,0 | 0,9 |
| Dépression | 1,0 | 1,0 |
| Angoisse/nervosité | 1,0 | 1,2 |

| | | |
|--|----------------------------------|-----------------------------|
| Troubles cutanés | | |
| Eruptions cutanées (rash) | 2,1 | 2,2 |
| Troubles cardiaques | | |
| Angine de poitrine | 3,1 | 3,4 |
| Troubles rénaux et urinaires | | |
| Troubles de la miction (y compris dysurie, nocturie) | | |
| | 1,0 | 0,8 |
| Troubles oculaires | | |
| Troubles visuels (y compris vision floue) | | |
| diplopie) | 1,6 | 1,3 |
| Troubles généraux | | |
| Fatigue | 3,4 | 3,3 |
| Douleur thoracique | 2,6 | 2,6 |
| Partie du corps | | |
| | Pravastatine (n= 10'764) % | Placebo (n= 10'719) % |
| Troubles gastrointestinaux | | |
| Diminution de l'appétit | 0,3 | 0,3 |
| Troubles musculosquelettiques | | |
| Faiblesse musculaire | 0,1 | <0,1 |
| Système nerveux | | |
| Paresthésies | 0,9 | 0,9 |
| Vertige | 0,4 | 0,4 |
| Insomnie | 0,3 | 0,2 |
| Troubles de mémoire | 0,3 | 0,3 |
| Tremblement | 0,1 | 0,1 |
| Neuropathie (y compris neuropathie périphérique) | 0,1 | 0,1 |
| Troubles cutanés | | |
| Prurit | 0,9 | 1,0 |
| Dermatite | 0,4 | 0,5 |
| Sécheresse de la peau | 0,2 | 0,1 |
| Altérations au niveau du cuir chevelu et des cheveux (y compris alopecie) | | |
| | 0,1 | 0,1 |
| Urticatoire | 0,1 | 0,1 |
| Troubles oculaires | | |
| Opacité du cristallin | 0,5 | 0,4 |
| Système immunitaire | | |
| Allergie | 0,1 | 0,1 |
| Oedèmes au niveau de la tête et de la gorge | 0,1 | 0,1 |
| Troubles endocriniens | | |
| Dysfonction sexuelle | 0,7 | 0,7 |
| Troubles de la libido | 0,3 | 0,3 |
| Troubles généraux | | |
| Troubles de la gustation | 0,1 | 0,1 |
| Fièvre | 0,2 | 0,2 |
| Flushing | 0,1 | 0,1 |

Tableau des effets indésirables observés chez <1,0% (incidence totale) des patients; ces effets ont également été observés lors du traitement par d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et dans

l'expérience postmarketing

Autres effets indésirables observés dans l'expérience postmarketing Très rarement on a rapporté les effets suivants sans avoir établi un lien de cause: oedème de

Quincke, ictère (y compris ictère cholestatique), hépatite et nécroses hépatiques fulminantes, symptômes similaires au lupus érythémateux, pancréatite et thrombocytopenie.

Traitement associé à la colestyramine, au colestipol, à l'acide nicotinique et au probucol Pravastatine a été co-administré avec la colestyramine, le colestipol, l'acide nicotinique et le probucol. On n'a observé ni d'effets indésirables spécifiques provoqués par une telle association, ni d'effets autres que ceux relatifs aux substances en monothérapie.

Surdosage

Il n'y a que de données limitées en ce qui concerne les effets d'un surdosage. En cas de surdosage, on recommande d'initier une thérapie symptomatique tout en surveillant les paramètres de laboratoire et, si nécessaire, de prendre des mesures de soutien supplémentaires.

Propriétés/Effets

Code ATC: C10AA03

Inhibiteur de la HMG-CoA réductase (statine).

Pravastatine Streuli, avec le principe actif pravastatine, appartient à la famille des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Pravastatine inhibe de manière compétitive la HMG-CoA réductase, l'enzyme qui catalyse l'étape déterminant la vitesse de la biosynthèse du cholestérol. L'effet hypolipémiant repose sur deux mécanismes: d'une part, l'inhibition de la HMG-CoA réductase entraîne une diminution modérée du pool intracellulaire de cholestérol (d'où l'augmentation compensatoire des récepteurs des LDL à la surface des cellules) et une stimulation de la clairance et du catabolisme des LDL circulants; d'autre part, la pravastatine entrave la néosynthèse des LDL par une inhibition de la synthèse hépatique des VLDL, pré-curseurs des LDL. Les essais *in vitro* et l'expérimentation animale ont montré que la pravastatine hydrophile agit très sélectivement sur les tissus hépatique et iléal, c'est-à-dire les tissus où la synthèse du cholestérol est la plus prononcée. Contrairement à d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la pravastatine ne manifeste qu'une activité faible, voire nulle, dans les autres tissus (p.ex. le cristallin, les testicules, les muscles). Chez les animaux on n'a pas trouvé de pravastatine dans le liquide cébrospinal. Pravastatine n'a aucun effet négatif sur les taux plasmatiques de lipoprotéine (a) et de fibrinogène, deux marqueurs de risque biochimiques indépendants bien connus de la maladie coronaire.

Etude clinique sur l'hypercholestérolémie primaire

Relation dose-effet de Pravastatine*, administration 1 fois par jour avant le coucher:

| Posologie | Cholestérol total | LDL-C | HDL-C | TG |
|-----------|-------------------|-------|-------|------|
| 10 mg | -16% | -22% | +7% | -15% |
| 20 mg | -24% | -32% | +2% | -11% |
| 40 mg | -25% | -34% | +12% | -24% |

* Ecart de la valeur de base au bout de 8 semaines de traitement.

Un effet thérapeutique peut être constaté en l'espace d'une semaine, l'effet maximal étant souvent atteint au bout de 4 semaines de traitement et maintenu pendant des traitements prolongés.

Autres études cliniques

Chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie modérée et d'une maladie cardiovasculaire induite par l'athérosclérose et chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde et présentant un taux de cholestérol moyen (normal), pravastatine a inhibé la progression de l'athérosclérose tout en réduisant la fréquence des accidents cardiovasculaires.

Lors de l'étude WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention Study), on a étudié 6595 patients masculins (45 à 64 ans) atteints d'hypercholestérolémie moyenne à sévère (cholestérol total de 7,0 ± 0,6 mmol/l) et sans antécédents d'infarctus du myocarde.

Outre un traitement standard et des conseils diététiques, les patients ont reçu pendant une durée médiane de 4,8 ans, soit pravastatine (n= 3302) à raison de 40 mg 1 fois par jour, soit un placebo (n= 3293).

Résultats obtenus de l'étude WOSCOP

Réduction P

Paramètre d'évaluation primaire:

Mort due à une coronaro-

| | | |
|--|--|--|
| pathie ou infarctus du myocarde non mortel | -31% | <0,001 |
| ----- | | |
| Mortalité cardiovasculaire (y compris accident vasculaire cérébral) | -32% | 0,03 |
| ----- | | |
| Mortalité totale* | -24% | 0,04 |
| ----- | | |
| By-pass ou angioplastie coronarienne transluminale percutanée | -37% | 0,009 |
| ----- | | |
| Coronarographie | -31% | 0,007 |
| ----- | | |
| Mortalité non cardiovasculaire | -11% | p= 0,54 (non significatif) |
| ----- | | |
| * compte tenu des facteurs de risque. L'effet s'est manifesté déjà durant les premiers 6 mois du traitement. Pravastatine a réduit le risque d'effets coronariens sévères dans une mesure similaire, sur tout le spectre des valeurs initiales du LDL cholestérol et indépendamment des groupes d'âge étudiés. PLAC-I (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries) et PLAC II (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Carotid Arteries) sont des études randomisées, en double aveugle, et contrôlées par placebo, qui ont été menées chez des sujets hypercholestérolémiques. | | |
| ----- | | |
| Résultats obtenus des études PLAC-I et PLAC-II | | |
| | PLAC-I | PLAC-II |
| ----- | | |
| Coronaropathie Angiographie | Etat après infarctus du myocarde ou coronaropathie angiographique et sclérose carotidienne | |
| ----- | | |
| Nombre de patients | 408 | 151 |
| ----- | | |
| Posologie | 40 mg | 10-40 mg |
| ----- | | |
| Infarctus du myocarde* | Placebo: 10,5% Pravastatine: 2,7% p= 0,006 | Placebo: 13,3% Pravastatine: 2,7% p= 0,018 |
| ----- | | |
| Infarctus du myocarde non mortel et mortalité totale | Placebo: 11,6% Pravastatine: 4,4% p= 0,02 | Placebo: 17,1% Pravastatine: 6,7% p= 0,049 |
| ----- | | |
| * Fréquence sur 3 ans, d'après la méthode de Kaplan-Meier. | | |
| Lors de l'étude CARE (Cholesterol and Recurrent Events), on a traité pendant une durée moyenne de 4,9 ans, avec 1x 40 mg de pravastatine par jour, 4159 hommes et femmes qui, après un infarctus du myocarde, ont présenté un taux de cholestérol total inférieur à 6,2 mmol/l (c'est-à-dire un taux de cholestérol normal après un infarctus du myocarde). Le taux initial moyen du cholestérol total était de 5,4 mmol/l. Il en résultait donc, pour les femmes que pour les hommes, une réduction significative du risque de ce paramètre d'évaluation. | | |
| ----- | | |
| Résultats obtenus de l'étude CARE | | |
| | Réduction P | |
| ----- | | |
| Paramètre d'évaluation primaire: | | |
| Mort due à une coronaropathie ou infarctus du myocarde non mortel | -24% | 0,003 |

By-pass ou angioplastie coronarienne transluminale percutanée -27% <0,001

Accident vasculaire cérébral -31% 0,03

Une analyse multivariée des résultats de l'étude CARE a révélé que le taux des LDL (réduction au niveau d'environ 3,2 mmol/l) est un indicateur significatif mais non linéaire pour la fréquence d'événements coronariens. A condition qu'un taux des LDL d'environ 3,2 mmol/l est atteint (observé chez plus de 90% des patients traités par pravastatine dans l'étude CARE), des doses inférieures à 40 mg de Pravastatine par jour pourraient éventuellement réduire le risque d'effets coronariens.

Pharmacocinétique

Absorption

La pravastatine représente la forme active de la substance thérapeutique. Après l'administration par voie orale, le sel de pravastatine est rapidement absorbé, les taux sanguins maximaux étant atteints 1 à 1,5 h après l'application. Sur la base du taux de récupération urinaire de substance marquée avec un traceur radioactif, on a calculé qu'en moyenne 34% de la pravastatine administrée par voie orale sont absorbés; la biodisponibilité absolue est d'environ 17%. L'effet hypolipémiant de la pravastatine ne dépend pas de la présence ou de l'absence d'aliments dans le tube digestif. C'est pourquoi la diminution de la biodisponibilité de la pravastatine (observée dans les études de pharmacocinétique) est sans signification clinique.

Les taux sériques de la pravastatine (AUC = area under the curve, Cmax = concentration sérique maximale et Cmin = concentration minimale au steady-state) sont directement proportionnels à la dose administrée.

Une seule prise quotidienne de pravastatine avant le coucher, malgré une biodisponibilité systémique diminuée, est légèrement plus efficace qu'une prise quotidienne matinale.

Distribution

Le volume de distribution de la pravastatine au steady-state est de 0,5 l/kg (VDss). En raison de l'absorption hépatique extensive de la pravastatine et de sa métabolisation, les valeurs des concentrations plasmatiques ne reflètent que de façon limitée l'effet hypolipémiant du médicament. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50%; une petite quantité de la dose administrée par voie orale passe dans le lait maternel.

Des études *in vitro* ont démontré que la pravastatine est absorbée de façon plus significative par les hépatocytes que par d'autres cellules.

Métabolisme

Dans le foie, la pravastatine subit un effet de premier passage extensif (env. 66% de la dose absorbée par voie orale).

Le métabolite principal de la pravastatine est le 3-alpha-hydroxy-isomère. Celui-ci développe 1/10 à 1/40 de l'activité inhibitrice de la pravastatine sur la HMG-CoA réductase.

La pravastatine n'est pas significativement métabolisée par le système du cytochrome P450 et n'est pas un substrat ni un inhibiteur de la P-glycoprotéine.

Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique (T 1/2β) de la pravastatine, après administration par voie orale, est de 1,5 à 2 h. Environ 20% de substance marquée avec un traceur radioactif sont éliminés dans les urines et 70% dans les selles. Après l'application (par voie intraveineuse) de principe actif marqué avec un traceur radioactif aux sujets bien portants, la clairance corporelle totale s'est répartie comme suit: excrétion rénale 47% et voies d'élimination non rénales 53% (p.ex. excrétion biliaire et biotransformation).

Aucune accumulation des taux sanguins n'a été observée lorsque la substance a été administrée une ou deux fois par jour.

Cinétique pour certains groupes de patients

Lors d'insuffisance rénale ou hépatique, une accumulation du principe actif ne peut être exclue, bien que les deux voies d'élimination de la pravastatine semblent permettre une excrétion suffisante par un mécanisme compensatoire.

Les patients souffrant de cirrhose du foie d'origine alcoolique ont présenté une diminution de la clairance hépatique et une augmentation de l'AUC et des taux des métabolites de la pravastatine; par effet compensatoire, l'excrétion rénale a été augmentée.

Une augmentation de l'AUC a également été constatée chez les patients âgés (>65 ans). Il n'y a pas de données en ce qui concerne les insuffisants rénaux.

Données précliniques

Chez les souris, la pravastatine n'a montré aucun potentiel cancérigène aux doses de 10 à 100 mg/kg/jour, alors que des doses de 250 et de 500 mg/kg/jour (environ 155 fois la dose humaine maximale en mg/kg) ont augmenté de façon statistiquement significative l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles et les mâles. De plus, l'incidence des adénomes pulmonaires a été significativement augmentée chez les femelles lorsqu'elles ont reçu ces dernières doses. Chez les mâles des rats, la pravastatine a augmenté de façon statistiquement significative l'incidence des carcinomes hépatocellulaires aux doses de 100 mg/kg/jour (environ 60 fois la dose humaine maximale en mg/kg). De telles altérations n'ont pas été observées chez les mâles recevant la pravastatine aux doses de ≤40 mg/kg/jour (25 fois la dose humaine maximale en mg/kg) ou chez les femelles recevant la pravastatine à n'importe quelle dose.

Des études génotoxicologiques avec la pravastatine n'ont montré aucun potentiel mutagène.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques concernant le stockage

Conserver les comprimés Pravastatine Streuli dans l'emballage original, à la température ambiante (15 à 25 °C), à l'abri de l'humidité et de la lumière et hors de la portée des enfants.

Stampille

57534 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

G. Streuli & Co. AG, 8730 Uznach.

Mis à jour de l'information

Juin 2004.

Procaine-Pénicilline Streuli

G. Streuli & Co. AG

Pénicilline parentérale à administrer par voie intramusculaire

Composition

1 ml contient:

Principe actif: Benzylpenicillinum procainum 300 000 U.I.

Lecithinum; Polyvidonum K 17; Natrii hydroxidum; Acidum citricum monohydricum; Natrii edetas; Simeithiconum; Conserv.: Alcohol benzylicus 5 mg; E 218 1 mg; Aqua ad suspensionem.

Propriétés/Effets

La pénicilline G, contenue sous forme de sel de procaine dans une suspension aqueuse, est une pénicilline retard qui ne peut être utilisée que par voie parentérale, étant donné sa résistance aux acides. Du fait des effets anesthésiques locaux propres à la procaine, l'injection intramusculaire est moins douloureuse. La pénicilline G exerce une activité bactéricide en inhibant la synthèse des parois cellulaires bactériennes en phase de prolifération.

Le benzylpénicillinate de procaine se prête uniquement au traitement des infections dues à des germes hautement sensibles (voir chapitre «Indications»), des concentrations sériques de pénicilline relativement faibles pouvant être obtenues. Si des concentrations sériques élevées de pénicilline sont nécessaires (par exemple dans les méningites purulentes) il convient d'utiliser une pénicilline soluble, injectable par voie intraveineuse. Si l'on souhaite obtenir des concentrations sériques initialement élevées de pénicilline, on peut associer la procaine-pénicilline à une pénicilline soluble injectable par voie intraveineuse.

Le spectre d'activité *in vitro* est le suivant: (1 µg = 1,67 U.I./1 U.I. = 0,6 µg)

Germes CMI90 (µg/ml)

Germes sensibles:

(CMI90: 0,001-0,5 µg/ml)

Staphylococcus pyogenes (A) 0,004-0,03 (-0,15) µg/ml

Streptococcus pneumoniae 0,006-0,06 µg/ml

Neisseria gonorrhoeae 0,006-0,06-1,5 (-3) µg/ml

Treponema pallidum < 0,1 µg/ml

Germes éventuellement sensibles:

Staphylocoques



Procaïne-Pénicilline Streuli

| | | | |
|---------------------|--------------|----------|---------------|
| dorés | (0,006-) | 0,03-0,3 | - > 100 µg/ml |
| Streptococcus | | | |
| viridans | 0,004-0,06 | 1,5 (-6) | µg/ml |
| Clostridiaceae | 0,02-0,3-0,6 | (-6) | µg/ml |
| Bacilles du charbon | 0,02-0,3-0,6 | (-1,5) | µg/ml |
| Germes résistants: | | | |
| Streptococcus | | | |
| faecalis (D) | (0,15-) | 1,5-3-6 | µg/ml |
| Pseudomonas | | | |
| aeruginosa | > 100 | | µg/ml |
| Klebsiella | | | |
| pneumoniae | > 100 | | µg/ml |
| Souches de protéus | (6-) | 30 | - > 100 µg/ml |
| Haemophilus | | | |
| influenzae | (0,3-) | 3 > 30 | µg/ml |
| E. coli | > 30 | | µg/ml |
| Salmonelles | 3 | - > 100 | µg/ml |

Tests de sensibilité

Il est recommandé de procéder à une étude de la sensibilité dans les infections provoquées par des germes modérément sensibles ou lorsque la sensibilité des germes est incertaine. La sensibilité à la pénicilline-procaïne peut être déterminée à l'aide de méthodes standardisées telles celles recommandées par le Comité National des Normes des Laboratoires Biologiques (National Committee for Clinical Laboratory Standards - NCCLS) sur disques (disques revêtus de pénicilline) ou par dilution. Le NCCLS recommande les paramètres suivants comme critères de la sensibilité.

| | |
|--|------------------------------|
| | Tests sur disques (10 µg/ml) |
| | Diamètre d'inhibition (mm) |

| | | | |
|------|------------------|---------------------------|-----------|
| tant | germes sensibles | sensibilité intermédiaire | résistant |
|------|------------------|---------------------------|-----------|

| | | | |
|---|------|-------|------|
| pour les staphylocoques | > 29 | - | < 28 |
| pour les streptocoques (en dehors des entérocoques) | > 28 | 20-27 | < 19 |
| pour les entérocoques | > 15 | - | < 14 |
| pour L. monocytogenes | > 20 | - | < 19 |

| | |
|--|-------------------|
| | Tests de dilution |
| | CMI (µg/ml) |

| | | |
|---|----------|-----------|
| | sensible | résistant |
| pour les staphylocoques lactamases | < 0,1 | Bêta- |
| pour les streptocoques (en dehors des entérocoques) | < 0,12 | > 4 |
| pour les entérocoques | - | > 16 |
| pour L. monocytogenes | < 2 | > 4 |

Résistance

Pour les staphylocoques et les gonocoques, on observe un accroissement des souches résistantes. La fréquence de la résistance primaire aux staphylocoques est très variable (30-50-80%) en fonction des centres; elle est encore minime pour les pneumocoques et les gonocoques, mais la tendance au développement d'une résistance est croissante. Les souches multi-résistantes de pneumocoque sont non seulement résistantes à la benzylpénicilline, mais également aux tétracyclines, au chloramphénicol, à l'érythromycine, à la clindamycine et en partie également à la rifampicine. Les gonocoques résistants à la benzylpénicilline, originaires de l'Est de l'Asie sont également le plus souvent insensibles aux tétracyclines, à l'érythromycine et à la spectinomycine. Une résistance secondaire se développe rarement pendant le traitement et se manifeste progressivement une résistance à plusieurs paliers (par mutation,

par sélection de variantes résistantes, par induction de pénicillinases). Du fait des bêta-lactamases, produites par certaines bactéries, le cycle bêta-lactame de la pénicilline subit un clivage hydrolytique, d'où la formation de composés inactifs de pénicilloyle.

Il existe une résistance croisée entre la benzylpénicilline et les «pénicillines orales» (par exemple la phénoxyéthylpénicilline).

La prise simultanée d'antibiotiques bactériostatiques tels que les tétracyclines ou le chloramphénicol entraîne un antagonisme de l'activité de cette association.

Il existe une résistance croisée avec d'autres pénicillines; une allergie croisée avec les céphalosporines peut se voir. La pénicilline G n'est pas résistante à la pénicillinase.

Pharmacocinétique

L'administration orale n'est pas judicieuse du fait de l'absence de stabilité aux acides.

Absorption

La pénicilline G-procaïne, difficilement soluble et administrée par voie intramusculaire, passe très lentement du site d'injection intramusculaire dans la circulation sanguine et est transformée par hydrolyse en pénicilline G. Cette association d'une hydrolyse et d'une absorption lente donne lieu à des concentrations sanguines bien plus faibles, mais également nettement plus prolongées que pour les autres pénicillines utilisées par voie parentérale. On obtient des concentrations sériques maximales de pénicilline G en 1 à 4 heures. Des concentrations efficaces sont encore retrouvées 1 à 2 jours plus tard.

Après injection intramusculaire de procaïne-pénicilline, on observe les relations suivantes entre les doses, les concentrations sériques maximales de pénicilline et la durée d'action:

| Dose | Concentrations sériques maximales | Concentrations sériques au bout de 24 heures |
|--------------|-----------------------------------|--|
| 300 000 U.I. | 1,5 U.I./ml | 0,2 U.I./ml |
| 600 000 U.I. | 1,6 U.I./ml | 0,3 U.I./ml |
| 4 Mio. U.I. | 6-8 U.I./ml | 0,2 U.I./ml |

Pour une dose de 300 000 U.I., on obtient des concentrations sériques maximales en 1 à 3 heures.

Distribution

Liaison aux protéines plasmatiques: approximativement 60% (liaison à l'albumine).

Volume de distribution: 0,3 l/kg (environ 0,75 l/kg chez l'enfant).

La benzylpénicilline présente une bonne diffusion tissulaire rénale, pulmonaire, hépatique, muqueuse, cutanée, prostatique, biliaire, lymphatique et dans la synoviale. La diffusion dans les muscles, les os, le tissu nerveux et cérébral est médiocre. Le passage dans le liquide céphalo-rachidien est minime, mais nettement accru lors d'une méningite.

La benzylpénicilline traverse la barrière placentaire. On retrouve dans la circulation foetale 10 à 30% des concentrations plasmatiques maternelles. Des concentrations élevées sont également atteintes dans le liquide amniotique. Le passage dans le lait maternel est en revanche minime (5 à 10% des concentrations plasmatiques).

Métabolisme

Une quantité de 16 à 30% d'une dose de pénicilline G administrée est métabolisée dans le foie par hydrolyse du cycle bêta-lactame en acide pénicilloïque. Il s'agit là du métabolite principal, inactif sur le plan microbiologique.

Une fraction plus faible est transformée en acide 6-aminopénicilloïque.

Il semble en outre que le principe actif est hydroxylé dans une mesure minime en un ou plusieurs métabolites.

Élimination

Etant donné que la pénicilline G est lentement absorbée après administration intramusculaire de procaïne-pénicilline G, l'excrétion urinaire est relativement prolongée.

La demi-vie sérique de la pénicilline G est de 0,4 à 0,9 heures. L'excrétion se fait presque complètement par voie rénale (avant tout par sécrétion tubulaire), à savoir pour 60% et plus sous une forme inchangée (Q_o = 0,4). Environ 32% sont éliminés par voie biliaire.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

L'excrétion de la pénicilline est ralentie chez les nourrissons, les sujets âgés et les insuffisants rénaux.

L'administration orale de probénécide inhibe la sécrétion tubulaire de pénicilline G et prolonge ainsi les concentrations sériques du principe actif.

La pénicilline G est épurée par hémodialyse. La dialyse péritonéale est moins efficace.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement parentéral des infections, dues à des pneumocoques sensibles à la pénicilline, à Streptococcus, à des staphylocoques résistants à la pénicilline, à Tréponema pallidum et à Neisseria gonorrhoeae.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie habituelle

Adultes: 300 000 à 600 000 U.I. de procaïne-pénicilline 1 à 2 fois par jour par voie intramusculaire.

Instructions posologiques particulières

Posologie lors d'une gonorrhoe: 4 à 4,8 millions d'U.I. de procaïne-pénicilline par voie intramusculaire pendant 3 jours (répartis sur des sites d'injection bilatéraux) + 1 g de probénécide (par exemple Benemid®) par voie orale.

Posologie dans la syphilis:

a) Syphilis débutante (syphilis primo-secondaire et latente précoce jusqu'à la fin de la première année après le contage): 600 000 à 1,2 million d'U.I./jour de procaïne-pénicilline pendant au moins 10 jours par voie intramusculaire.

b) Autres stades de la syphilis y compris la syphilis tardive: 600 000 à 1,2 million d'U.I./jour de procaïne-pénicilline pendant 3 semaines par voie intramusculaire.

Administrer aux insuffisants rénaux la même posologie initiale qu'aux patients présentant une fonction rénale normale. Réduire la posologie d'entretien ou allonger l'intervalle entre les doses en fonction du taux de filtration glomérulaire ou de la créatininémie.

Mode d'emploi approprié

Procéder à une injection intramusculaire profonde de la procaïne-pénicilline G. Ce médicament ne devra en aucun cas être administré par voie intraveineuse, intravasculaire ou intra-artérielle.

Injecter le produit lentement, à vitesse constante, pour éviter que l'aiguille ne se bouche.

Arrêter immédiatement l'injection, si le patient se plaint de douleurs. La dose administrée peut être injectée dans deux sites différents chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Ne pas utiliser la benzylpénicilline:

chez les patients présentant une allergie confirmée aux pénicillines du fait du risque de choc anaphylactique. Lors d'une hypersensibilité simultanée aux céphalosporines, il convient de tenir compte d'une éventuelle allergie croisée, rare, à la benzylpénicilline. Il convient d'être particulièrement prudent chez les patients qui présentent un asthme, un rhume des foies, une urticaire etc., car ces patients courent un risque accru de réaction allergique.

Il convient d'être prudent lorsqu'on utilise des doses élevées (> 10 millions d'U.I.) lors d'une insuffisance rénale et lors d'une tendance aux convulsions (risque de neurotoxicité). Ne pas administrer de la benzylpénicilline potassique dans les insuffisances rénales sévères (troubles électrolytiques).

Mesures de précaution

On a rapporté la survenue de réactions allergiques (anaphylactiques) sévères et parfois létales chez les patients traités par la pénicilline. Un choc anaphylactique exige le traitement habituel par de l'adrénaline, des corticoïdes, des anti-histaminiques et nécessite une surveillance soignée des patients.

La pénicilline devra être utilisée avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents d'asthme, de rhume des foies, d'urticaire ou d'autres allergies. Avant traitement, l'absence de l'hypersensibilité à la pénicilline (épidermo-réaction) devra être contrôlée chez de tels patients. Il convient d'arrêter immédiatement la pénicilline, s'il se produit une réaction allergique.

Un traitement par les antibiotiques peut entraîner la prolifération de germes non sensibles. La surveillance constante des patients est de ce fait indispensable. S'il apparaît lors d'un traitement une nouvelle infection bactérienne ou fongique, il convient d'arrêter le médicament et de mettre en oeuvre des mesures appropriées.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de risque lors de la grossesse B.

Les études de la reproduction animale n'ont montré aucun risque pour le foetus, mais on ne dispose pas d'études contrôlées chez les femmes enceintes. Dans ces conditions, il convient de ne pas administrer la procaïne-pénicilline G pendant la grossesse.

La procaine-pénicilline G est excrétée dans le lait maternel. Tout comme pour les autres pénicillines, on peut observer parfois une diarrhée et une candidose chez le nourrisson nourri au sein. L'éventualité d'une sensibilisation du nourrisson devra également être envisagée. Il convient de ce fait d'être prudent lorsqu'on administre la procaine-pénicilline G.

Effets indésirables

Tout comme pour les autres pénicillines (en particulier lors de l'administration parentérale de doses élevées), on peut observer les effets indésirables suivants:

Réactions d'hypersensibilité

Exanthèmes morbilliformes, prurit, urticaire, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, épidermolyse nécroscante suraiguë, érythème noueux, oedème de Quincke, vascularite, purpura, occlusions artérielles, asthme, infiltrats pulmonaires avec éosinophilie, maladie sérique, fièvre médicamenteuse, réactions anaphylactiques. La fréquence des réactions allergiques décrites varie entre < 1 à 10%. Un choc anaphylactique est observé chez 1 à 5 sur 10 000 patients traités par la pénicilline.

Effets sur le sang et les constituants sanguins

Eosinophilie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, pancytopenie, anémie hémolytique, thrombopénie, troubles de la coagulation sanguine, positivité du test de Coombs direct chez approximativement 3% des patients recevant 10 millions d'U.I. ou plus par jour.

Effets sur la fonction rénale

On observe très rarement la survenue d'une néphropathie interstitielle après l'administration de doses élevées de pénicilline pendant une durée prolongée. En dehors d'une protéinurie et d'une hématurie, il existe le plus souvent une fièvre, une éosinophilie et des exanthèmes. Il peut se développer une insuffisance rénale sévère avec anurie.

Effets sur la fonction hépatique

On a rapporté dans des cas isolés la survenue d'une hépatite et/ou d'une choléstase. Ces manifestations ont été observées dans les suites ou en association avec un choc, des exanthèmes, une dermatite exfoliatrice, une fièvre et/ou une éosinophilie ou une maladie sérique.

Effets sur tractus gastro-intestinal

Glossite, stomatite, langue noire pileuse, nausées, vomissements, diarrhée. S'il apparaît une diarrhée sévère et persistante, il convient de penser à l'éventualité d'une colite pseudo-membraneuse qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Mettre en route un traitement approprié (par exemple par Vancomycine® orale à la dose de 250 mg 4 fois par jour) après l'arrêt de la pénicilline. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués.

Effets sur le système nerveux

Obnubilation, hallucinations, hyperélectibilité ostéodendineuse et myoclonies. Celles-ci peuvent évoluer vers des crises convulsives localisées, puis généralisées et vers un coma. Les réactions neurotoxiques lors de l'administration de doses élevées de pénicilline sont rares; sont exposés à ce risque les patients qui reçoivent des doses de pénicilline supérieures à 40 à 60 millions d'U.I./jour. Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère, il convient de s'attendre à des réactions neurotoxiques à partir d'une posologie de 20 millions d'U.I./jour.

Réaction d'Herxheimer

On peut observer le développement d'une réaction d'Herxheimer au début du traitement d'une syphilis (le plus souvent 2 à 12 heures après l'administration de la première dose); il se développe une fièvre, des frissons et une activation des lésions syphilitiques.

Réactions locales

Réactions douloureuses lors de l'administration intramusculaire, irritation de la paroi veineuse pouvant aller jusqu'à une thrombophlébite en cas d'administration intraveineuse.

Troubles provoqués par une administration non appropriée

L'administration intravasculaire accidentelle de procaine-pénicilline G ou benzathine-pénicilline G peut donner lieu à une paralysie par myélite transverse, à une grangrène des doigts, des orteils ou de certaines parties des membres et également à des nécroses ou à un oedème au niveau du site de l'injection. L'injection dans un nerf ou à proximité immédiate d'un nerf peut entraîner des lésions neurologiques persistantes.

Interactions

L'administration simultanée de benzylpénicilline et d'antibiotiques bactériostatiques (par exemple les tétracyclines, les sulfamides, le chloramphénicol) ne permet pas aux germes d'évoluer vers le stade de croissance et de devenir ainsi sensibles à la pénicilline.

Les germes n'entrant pas en phase de croissance pendant le traitement survivent sous forme de germes «persistants» (insensibles, mais non résistants à la pénicilline).

Le probénécide inhibe l'excrétion rénale de la pénicilline et prolonge ainsi la demi-vie d'élimination de ce produit. Lors d'une administration répétée de pénicilline, il se produit alors une élévation des concentrations plasmatiques de pénicilline (accumulation volontaire).

Une prolongation de la demi-vie d'élimination est également possible lors de l'administration simultanée de salicylés, d'indométacine, de phénylbutazone et de sulfapyrazone.

L'administration simultanée de doses élevées de pénicilline G et d'anticoagulants peut donner lieu à des complications hémorragiques.

Les pénicillines peuvent abaisser de façon transitoire les taux plasmatiques d'oestrogènes et de progestatifs. L'efficacité des contraceptifs oraux n'est donc plus garantie.

En cas de diarrhée, l'absorption d'autres médicaments administrés par voie orale peut être réduite.

Surdosage

La toxicité minimale de la pénicilline G permet une large variation des posologies, si bien qu'un surdosage est peu probable, si la fonction rénale est normale.

On a observé dans des cas rares des signes neurotoxiques (altération de l'EEG, myoclonies, convulsions). Les signes neurotoxiques surviennent en général 8 à 72 heures après le début d'un traitement par la pénicilline G et régressent dans la plupart des cas dans les 12 à 72 heures qui suivent l'arrêt du médicament.

Les anticonvulsivants (diazépam, phénobarbital, phénytoïne) peuvent encore majorer ces symptômes.

Remarques particulières

Incompatibilités

La pénicilline est instable en présence d'acides, d'alcalins, d'agents d'oxydation, d'alcools, d'ions de métaux lourds et aux températures élevées. Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution de pénicilline; rincer soigneusement à l'aide d'un soluté aqueux à usage injectable les aiguilles entrées en contact avec l'alcool, avant d'injecter la pénicilline.

La pénicilline G est incompatible avec tous les solutés à perfuser dont le pH est nettement acide ou alcalin (pH < 5 ou > 8).

Action sur les méthodes à visée diagnostique

Les dosages suivants peuvent donner lieu à des faux positifs:

Recherche d'une glucosurie à l'aide de méthodes non enzymatiques, dosage de l'urobilinogène, dosage des acides aminés à l'aide de ninhydrine, dosage de la protéinurie par une méthode de précipitation, réactif de Folin-Ciocalteu de Lowry ou réaction du biuret.

Un dédoublement de la fraction albumine peut être simulé lors du recours à une méthode d'électrophorèse pour doser l'albumine.

On peut observer des taux élevés de 17-cétostéroïdes lors du dosage hormonal urinaire.

Conservation/Stockage

N'utiliser le médicament que jusqu'à la date figurant sur le récipient sous la mention «EXP».

Conserver le produit dans son emballage d'origine au réfrigérateur (à une température comprise entre 2 et 8 °C).

Ne pas congeler ce médicament.

Numéros OICM

32434.

Mise à jour de l'information

Janvier 1994.

RL88

Prodafem® Pfizer AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: acétate de médroxyprogestérone.

Excipients

Les comprimés à 2,5 mg contiennent (color.): E110 jaune-orangé S, excip. pro compresso. *Les comprimés à 5 mg contiennent (color.):* E132 indigotine, excip. pro compresso. *Les comprimés à 10 mg contiennent excip. pro compresso.*

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés à 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement hormonal substitutif: en complément d'un traitement par oestrogènes pendant les phases de préménopause et de postménopause.

Troubles vasomoteurs dus à la ménopause chez des patientes qui présentent une contre-indication aux oestrogènes.

Saignements dysfonctionnels dus à un déséquilibre hormonal (par ex. en phase de préménopause) lorsque les causes organiques ont été écartées.

Diagnostic: Pour le diagnostic des aménorrhées primaires et secondaires (test à la progestérone. Avant d'effectuer ce test, le test immunologique de grossesse doit être négatif).

Posologie/Mode d'emploi

Traitement hormonal substitutif

Indications posologiques pour l'administration séquentielle de Prodafem en combinaison avec des oestrogènes

a) Administration cyclique de Prodafem et d'oestrogènes

Dans les 10 à 12 derniers jours d'un traitement oestrogénique de 3 semaines, on administre également 1 comprimé de Prodafem dosé à 5 ou 10 mg par jour, puis on observe une pause d'une semaine.

b) Administration séquentielle de Prodafem et administration continue d'oestrogènes

En cas de traitement oestrogénique continu, on administre également 1 comprimé de Prodafem à 5 ou 10 mg par jour pendant les 10 à 12 premiers jours du mois.

L'administration séquentielle de Prodafem entraîne des saignements entre le 3^e et le 7^e jour suivant l'arrêt de Prodafem.

Indications posologiques pour l'administration continue de Prodafem en combinaison avec des oestrogènes

On associe un traitement oestrogénique continu à l'administration également continue de 1 comprimé de Prodafem à 2,5 ou 5 mg par jour.

Dans ce modèle, il n'y a plus de saignements réguliers, ils cessent d'ailleurs complètement au bout de quelques mois. L'application de ce modèle est conseillée au plus tôt 3 ans après l'installation de la ménopause.

Les études cliniques contrôlées utilisant cette posologie ont été réalisées essentiellement en combinaison avec des oestrogènes conjugués; les données cliniques concernant le traitement à long terme ne sont pas encore suffisantes.

Troubles vasomoteurs

(Pour les patientes présentant une contre-indication aux oestrogènes.)

1 ou 2 comprimés de Prodafem à 10 mg par jour.

Mérorragies fonctionnelles

(Après exclusion d'une éventuelle cause organique.)

L'administration de 1 comprimé de Prodafem à 5 ou 10 mg par jour pendant 10 jours entraîne la disparition progressive des pertes de sang. Une hémorragie de privation apparaît entre le 3^e et le 7^e jour après l'arrêt du médicament. Pendant les 2 ou 3 cycles suivants, on administre 1 comprimé de Prodafem à 5 ou 10 mg par jour à partir du 16^e e jour et pendant 10 jours; puis on arrête le traitement afin d'observer si des menstruations apparaissent spontanément.

Diagnostic des aménorrhées primaires et secondaires

(Après exclusion d'une grossesse.)

1 comprimé de Prodafem à 5 ou 10 mg par jour pendant 10 jours. Si au départ la phase folliculaire endométriale a eu lieu, grâce à un taux normal en oestrogènes naturels, l'arrêt du médicament devrait provoquer des saignements dans les 3 à 7 jours. Ceci indique que l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien, qui comprend l'endomètre, est intact.

Contre-indications

Prodafem est contre-indiqué dans les cas suivants: thrombophlébite, troubles thromboemboliques, accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou antécédents de ces pathologies,

grossesse ou suspicion de grossesse, ainsi que pour effectuer un test de grossesse, fausse couche ou avortement incomplet,

néoplasie ou suspicion de néoplasie du sein ou des organes génitaux,

hémorragies génitales inexplicables, altérations de la fonction hépatique,

hypersensibilité connue à l'acétate de médroxyprogestérone ou à l'un des composants du médicament, porphyrie.

Mises en garde et précautions

Avant un traitement avec Prodafem, les patientes doivent faire l'objet d'un examen médical attentif, en particulier de la poitrine, des ovaires et de l'utérus.



Prodafem®

Un frottis Pap doit être effectué. Etant donné que des cas isolés de thromboembolie peuvent survenir au cours d'un traitement combinant oestrogènes et progestatifs (voir « Effets indésirables »), il est nécessaire d'être attentif afin d'en reconnaître les premiers signes. En cas d'apparition de tels symptômes, interrompre immédiatement le traitement. La patiente doit être instruite de consulter immédiatement le médecin si elle constate des symptômes d'un événement thromboembolique (p.ex. jambe enflée et douloureuse, douleurs thoraciques soudaines, difficultés respiratoires).

Le traitement doit être interrompu chez les patientes présentant une diminution brutale de l'acuité visuelle, une exophtalmie, une diplopie, des premières manifestations de céphalées de type migraine ou des céphalées inhabituellement fortes. Les patientes doivent alors faire l'objet d'un examen ophtalmologique attentif afin d'écartier la possibilité d'un œdème papillaire du nerf optique ou de lésions vasculaires de la rétine avant de continuer le traitement.

En cas d'apparition d'hémorragies vaginales d'origine inconnue, il faut envisager l'éventualité d'une cause organique et vérifier le diagnostic en conséquence.

De même, on interrompra le traitement et on pratiquera un examen complet en cas d'apparition de troubles des fonctions hépatique ou biliaire (voir « Effets indésirables »).

Chez certaines patientes recevant un traitement combinant des oestrogènes et des progestatifs, la tolérance au glucose peut diminuer. Le mécanisme de ce processus n'est pas élucidé. Ceci est à prendre en compte pour l'ensemble des patientes et en particulier pour les patientes diabétiques. L'administration de progestatifs, en particulier à fortes doses, peut entraîner une rétention hydrique et une augmentation pondérale. Les patientes présentant une pathologie qui pourrait être aggravée par ce phénomène (par ex. asthme, migraines, insuffisances cardiaque ou rénale, épilepsie) doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Les patientes ayant des antécédents de dépression doivent être surveillées attentivement pendant le traitement. Il arrive que certaines patientes se plaignent d'une humeur dépressive rappelant le syndrome prémenstruel. En cas d'apparition de dépressions graves, interrompre le traitement. Si l'administration concomitante d'un oestrogène est envisagée, on consultera l'information professionnelle de ce produit, notamment la partie consacrée aux restrictions d'emploi. Lors d'un traitement postménopausique au long cours combinant des oestrogènes et des progestatifs, il convient de tenir compte en particulier de l'accroissement du risque de cancer du sein ainsi que du risque d'événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et thromboemboliques. Les effets d'un traitement au long cours par l'acétate de médroxyprogestérone sur le fonctionnement de l'hypophyse, des ovaires, de l'utérus, des glandes surrénales et du foie n'ont pas encore été analysés systématiquement.

Prodafem ne peut se substituer aux oestrogènes habituellement utilisés pour empêcher l'apparition ou endiguer la détérioration d'une ostéoporose postménopausique.

Chez les patientes manifestant des réactions d'hypersensibilité aux colorants azoïques, à l'acide acétylsalicylique et aux autres inhibiteurs des prostaglandines, on utilisera les comprimés à 2,5 mg avec beaucoup de précautions (voir « Effets indésirables »).

Le traitement par Prodafem peut masquer l'apparition de la ménopause chez les femmes en phase de préménopause.

L'utilisation continue de Prodafem dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif peut provoquer des spotting qui s'estompent au fur et à mesure du traitement.

Lorsque des biopsies endométriales ou endocervicales sont envoyées à l'anatomopathologiste, celui-ci doit être informé du traitement par progestatifs.

On recommandera à la patiente de ne pas consommer d'alcool ou de nicotine de manière abusive.

Diminution de la densité minérale osseuse

Les injections d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) abaissent les taux sériques des oestrogènes et sont associées à une perte significative de masse osseuse (densité minérale osseuse = BMD), car le métabolisme osseux s'ajuste à la diminution des taux d'oestrogènes.

Plusieurs études ont trouvé une diminution sensible de la BMD (partiellement lentement réversible) chez des adolescentes et des jeunes femmes ayant reçu une injection de MPA en suspension (dépôt) à des fins de contraception. On ne dispose pas d'études contrôlées chez les femmes qui reçoivent le MPA dans le cadre de l'indication « troubles vasomoteurs dus à la ménopause chez des patientes qui pré-

sentent une contre-indication aux oestrogènes ». On peut néanmoins admettre l'existence d'une action négative du MPA sur le métabolisme osseux dans ce groupe d'âge qui se trouve en phase critique sur le plan de la densité minérale osseuse. Chez les femmes qui présentent des facteurs de risque pour une ostéoporose (p.ex. une maladie du métabolisme ou une malabsorption, un abus chronique d'alcool ou de nicotine, un risque marqué d'ostéoporose dans les antécédents familiaux ou l'existence de traitements au long cours avec d'autres médicaments susceptibles de diminuer la masse osseuse, notamment les antiépileptiques ou les corticostéroïdes), l'administration de MPA peut constituer un risque supplémentaire. Il est recommandé de veiller chez toutes les femmes à des apports suffisants en calcium et en vitamine D. La BMD doit être contrôlée régulièrement. Il faut dans tous les cas soigneusement évaluer le rapport bénéfice/risque avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers.

Interactions

L'association avec l'aminoglutéthimide peut diminuer de manière significative la biodisponibilité de l'acétate de médroxyprogestérone.

Certains autres médicaments administrés en parallèle peuvent diminuer l'efficacité des hormones en accélérant leur transformation enzymatique (par ex. les barbituriques; les antibiotiques comme la rifampicine; les antiépileptiques comme la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone) ou en affectant la flore intestinale (par ex. l'ampicilline et les tétracyclines).

Grossesse/Allaitement

La prise de Prodafem est contre-indiquée pendant la grossesse. Une grossesse doit être exclue avant le début de la prise du médicament. Si une grossesse est constatée ou suspectée pendant l'utilisation de Prodafem, la patiente devra arrêter immédiatement la prise du médicament et consulter son médecin.

L'état actuel des données sur l'utilisation de Prodafem pendant la grossesse n'est pas suffisant pour permettre d'en estimer les effets indésirables. Des études épidémiologiques approfondies n'ont pas révélé d'accroissement du risque de lésions congénitales chez les enfants dont les mères avaient pris des contraceptifs oraux avant d'être enceintes et n'ont pas montré d'effets tératogènes lorsque les contraceptifs oraux étaient pris par erreur pendant la grossesse. Des expériences chez l'animal n'ont pas davantage fourni de données suffisantes sur d'éventuels effets nocifs de Prodafem. L'utilisation de monosubstances à base d'un progestatif n'a pas montré d'effet négatif sur la quantité et la qualité de lait maternel. Les données disponibles sur les monosubstances à base de progestatif n'indiquent pas l'existence d'un risque pour des nourrissons allaités.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée. Le traitement par l'acétate de médroxyprogestérone peut provoquer une somnolence, une fatigue et des vertiges (voir « Effets indésirables »).

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont classés plutôt en fonction de leur gravité que de leur fréquence; ils apparaissent occasionnellement ou rarement en relation avec l'administration de progestatifs:

Système immunitaire

Anaphylaxie et réactions anaphylactoïdes.

Le colorant azoïque jaune orangé S (E110) contenu dans Prodafem comprimés 2,5 mg peut déclencher des réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau et des organes respiratoires, en particulier chez les patientes souffrant d'asthme, d'urticaire chronique ou d'hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Système cardio-vasculaire

Accidents thromboemboliques tels qu'une thrombophlébite, une embolie pulmonaire, une thrombose des vaisseaux de la rétine et du mésentère, une sténose des vaisseaux coronaires et des accidents vasculaires cérébraux (en particulier chez les patientes sous traitement associant oestrogènes et progestatifs).

Système nerveux central

Nervosité, insomnies, somnolence, fatigue, dépression, vertiges, céphalées.

Peau et muqueuses

Urticaire, prurit, rash, acné, hirsutisme, alopecie, chloasma.

Tube digestif

Nausées, vomissements, ictère cholestatique.

Appareil génital et mammaire

Tension mammaire et mastodynies, galactorrhée, métrorragies, cycle irrégulier, aménorrhée chez les patientes présentant une endométriose, modifications histologiques de l'utérus et des ovaires (par exemple du col de l'utérus par érosion ou augmentation des sécrétions vaginales), modifications de la libido, spotting en cas d'administration continue de Prodafem dans le cadre du traitement hormonal substitutif.

Métabolisme

Rétention hydrique, œdèmes, variations du poids, à fortes doses: prise de poids et hypercalcémie.

Autres

Pyrexie, faciès lunaire.

Surdosage

Jusqu'à présent, aucun symptôme de surdosage aigu n'a été observé avec Prodafem. Chez les patientes recevant des doses orales d'acétate de médroxyprogestérone telles qu'elles sont utilisées dans le traitement de néoplasies (plus de 400 mg/jour), des symptômes cushingoïdes sont survenus occasionnellement.

Propriétés/Effets

Code ATC: G03DA02

Mécanisme d'action

Le principe actif de Prodafem est l'acétate de médroxyprogestérone, un dérivé de la progestérone naturelle.

Chez les femmes qui ont une sécrétion normale d'oestrogènes, l'acétate de médroxyprogestérone fait passer l'endomètre de la phase folliculaire à la phase lutéale. Dans le traitement hormonal substitutif de la préménopause et de la ménopause, il permet d'éviter l'hyperplasie endométriale et diminue ainsi le risque de carcinome de l'endomètre, élevé en cas de traitement par des oestrogènes seuls.

Pharmacodynamie

L'acétate de médroxyprogestérone possède les mêmes propriétés pharmacologiques que les progestatifs et est pratiquement dépourvu d'effets oestrogéniques.

Administré à forte dose par voie orale, l'acétate de médroxyprogestérone influe sur la sécrétion de gonadotrophines et donc sur l'ovulation. Toutefois, les applications et les posologies recommandées ici n'offrent pas de protection anticonceptionnelle.

Efficacité clinique

L'acétate de médroxyprogestérone a un effet bénéfique sur les troubles vasomoteurs de la ménopause tels que les bouffées de chaleur et l'apparition de sueurs.

L'effet de cette substance sur les os n'est pas encore complètement expliqué. C'est seulement au cours de traitements hormonaux substitutifs combinant les oestrogènes et l'acétate de médroxyprogestérone que l'on a pu démontrer un effet bénéfique sur la densité osseuse et contre le risque de fractures ostéoporotiques du col du fémur.

Pharmacocinétique

Absorption

L'acétate de médroxyprogestérone est rapidement absorbé dans le tube digestif. Après administration orale, les pics sériques sont atteints en moyenne dans les 2 à 6 heures.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'acétate de médroxyprogestérone est d'environ 90 à 95%. Lorsque les concentrations plasmatiques se situent entre 10 et 50 ng/ml (ce qui correspond à la C_{max} après administration orale d'une dose unique de 10 à 250 mg), le volume de distribution est de 59 ± 156 l, resp. de 20 ± 31 l. L'acétate de médroxyprogestérone présente une affinité élevée pour les globules rouges, ce qui est important pour le maintien de taux plasmatiques élevés après administration orale. L'acétate de médroxyprogestérone passe la barrière hémato-encéphalique ainsi que la barrière placentaire. Après administration orale, on n'a trouvé aucune trace d'acétate de médroxyprogestérone dans le lait maternel. Après administration intramusculaire d'une dose de 150 mg, on a toutefois constaté de faibles concentrations de la substance dans le lait de femmes allaitant.

Métabolisme

L'acétate de médroxyprogestérone est métabolisé dans le foie.

Élimination

La demi-vie terminale est de 30 à 60 heures environ. La substance est éliminée essentiellement par voie biliaire dans les fèces. On a identifié dans les urines jusqu'à 44% d'une dose administrée per os.

Cinétique pour certains groupes de patients

Jusqu'ici, on n'a pas constaté d'influence de troubles hépatiques et/ou rénaux sur les propriétés pharmacocinétiques de l'acétate de médroxyprogestérone.

Données précliniques

Des études précliniques sur la toxicité après administration répétée, la génotoxicité et le potentiel carcinogène de l'acétate de médroxyprogestérone n'ont pas clairement mis en évidence de risques particuliers pour l'être humain.

Dans des expériences chez l'animal, des substances voisines des progestatifs ont montré un effet léthal sur les embryons et, à des doses élevées, un effet virilisant sur les foetus femelles. Des études de toxicité reproductive chez le rat, la souris et le lapin n'ont pas indiqué l'existence d'un effet tératogène. Pour les risques chez l'être humain, voir «Grossesse/Allaitement».

Remarques particulières**Influence sur les méthodes de diagnostic**

Les tests de laboratoires suivants peuvent être faussés par la prise de Profadol: détermination des concentrations plasmatiques de gonadotrophines, de progestérone, d'oestrogènes et d'hydrocortisone, taux de prégnandiol dans l'urine, tolérance au glucose, fonction thyroïdienne, test à la métyrapone, prothrombine, facteurs de coagulation VII, VIII, IX et X.

Conservation

Prière d'observer la date d'expiration imprimée sur l'emballage après la mention «EXP» (= date de péremption: mois/année).

Remarques concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15-25 °C).

stampille

30773 (Swissmedic).

Mise à jour de l'information

Décembre 2003.

Propofol-®Lipuro 1%

B. Braun Medical AG

Anesthésique général**Composition**

1 ml d'émulsion contient:

Principe actif: Propofolum (2,6-Diisopropylphenol) 10 mg.

Excipients: Sojae oleum 50 mg, Triglycerida saturata media 50 mg, Glycerolum 25 mg, Lecithinum ex ovo 12 mg, Natrii oleas 0,3 mg, Aqua q.s. ad emulsionem pro 1 ml.

Propriétés/Effets

Le propofol est un anesthésique général intraveineux à brève durée d'action avec un début d'action rapide, survenant après environ 30 secondes. Le réveil est généralement rapide. Comme pour tous les anesthésiques généraux, le mécanisme d'action n'est pas exactement connu.

Pendant l'induction et le maintien d'une anesthésie générale par le Propofol-Lipuro 1%, on observe généralement une baisse de la pression sanguine artérielle et une diminution de la fréquence cardiaque.

Après l'administration de Propofol-Lipuro 1%, une dépression respiratoire peut survenir. Propofol-Lipuro 1% diminue le flux sanguin cérébral, la pression intracrânienne et le métabolisme cérébral. La diminution de la pression intracrânienne est plus prononcée chez les patients ayant une tension plus élevée.

En règle générale, les nausées et les vomissements post-opératoires survenant après une narcose induite par le propofol sont plus rares que pour les anesthésiques par inhalation.

Pharmacocinétique**Absorption**

Deux minutes après une injection i.v. d'une dose d'induction, la concentration sanguine est d'environ 4 µg/ml. Le patient se réveille avec une concentration sanguine d'environ 1 µg/ml.

Quand le Propofol-Lipuro 1% est perfusé pour le maintien de l'anesthésie, le taux sanguin se rapproche, de manière asymptomatique, d'une concentration à l'équilibre («steady state») qui dépend de la vitesse de perfusion. La pharmacocinétique est linéaire dans les limites des doses indiquées.

Distribution

Le propofol est lié à raison d'environ 98% aux protéines du plasma. Le volume de distribution est d'environ 10 l/kg de poids corporel.

Métabolisme

Le propofol est métabolisé principalement dans le foie par la formation de glucuronides inactifs ou de conjugués sulfatés.

Elimination

La baisse de la concentration sanguine de propofol après une injection en bolus ou à la fin d'une anesthésie, peut être décrite à l'aide d'un modèle à trois compartiments. La phase α a une demi-vie de 2 à 4 minutes. Elle est suivie de la phase β ayant une demi-vie de 30 à 60 minutes. La phase finale d'élimination, plus lente, est marquée par une redistribution de la substance à partir des tissus plus faiblement irrigués. La clearance totale est de 1,5 à 2 l/minute. Les conjugués du propofol et de son dérivé quinolique sont éliminés par les reins. Le propofol est fortement lipophile, la fraction extrarénale est de 1,0.

Indications/Possibilités d'emploi

Induction et maintien d'une anesthésie.

Sédation des patients ventilés en soins intensifs.

Posologie/Mode d'emploi**Recommandations d'emploi**

L'administration d'analgésiques en complément à Propofol-Lipuro 1% est généralement nécessaire. Agiter chaque flacon avant l'emploi.

Propofol-Lipuro 1% ne contient aucun agent conservateur anti-microbien et offre donc aux micro-organismes d'excellentes conditions de croissance. Afin d'éviter des contaminations, il est par conséquent indispensable d'observer pendant la manipulation toutes les précautions visant à garantir l'asepsie. Des filtres de stérilisation ne sont pas utilisables.

Chaque ampoule ou flacon de perfusion n'est destiné que pour un emploi sur un seul patient. Les récipients contenant du Propofol-Lipuro 1% doivent être ouverts juste avant l'emploi et sont à employer immédiatement.

Lorsque l'administration de Propofol-Lipuro 1% est terminée, le récipient, de même que le matériel de perfusion doivent être remplacés. Le Propofol-Lipuro 1% restant ne doit pas être utilisé ultérieurement mais doit être jeté.

Si la même voie d'accès intraveineuse est utilisée pour d'autres médicaments, ceux-ci doivent être ajoutés à la fin de la ligne de perfusion.

Si le patient reçoit simultanément d'autres lipides par voie intraveineuse, la quantité de ces lipides devra être réduite afin de prendre en compte la quantité apportée par l'émulsion Propofol-Lipuro 1%. 1,0 ml de Propofol-Lipuro 1% contient 0,1 g de lipides.

Si il y a un risque de surcharge lipidique (fat overload), il est recommandé de surveiller la lipémie sanguine et d'adapter l'administration de Propofol-Lipuro 1% aux résultats d'analyse.

Propofol-Lipuro 1% peut être administré au moyen d'un embout en Y placé près du site d'injection parallèlement à des perfusions de glucose 5%, de solution saline 0,9% ou de glucose 4% avec chlorure de sodium 0,18% (solutions de perfusion Ph. Helv. VII). Propofol-Lipuro 1% ne doit cependant pas être mélangé à des solutions de NaCl avant son utilisation (voir rubrique «Remarques particulières/Incompatibilités»).

Propofol-Lipuro 1% peut être dilué avec du glucose 5% (solution de perfusion Ph. Helv. VII). Des bouteilles de perfusion en verre ou en PVC, de même que des poches de perfusion en PVC conviennent parfaitement. La dilution ne devrait pas être supérieure à 1:5 (2 mg de propofol par ml). La solution diluée doit être préparée aseptiquement juste avant l'emploi et être utilisée immédiatement. Si on utilise une trousse de perfusion en PVC, le réservoir de perfusion doit toujours être plein. Le volume prévu de Propofol-Lipuro 1% doit être prélevé de la poche de perfusion, puis être remplacé par un volume identique de Propofol-Lipuro 1%. Propofol-Lipuro 1% peut être mélangé avec une solution de perfusion contenant de l'alfentanil 0,5 mg/ml dans un rapport situé entre 20:1 et 50:1 (V/V). Le mélange doit être préparé aseptiquement juste avant l'usage et doit être utilisé immédiatement.

Recommandations de dosage**Induction**

Pour l'induction de l'anesthésie, Propofol-Lipuro 1% peut être administré en injection i.v. lente ou perfusion.

Chez des patients avec ou sans prémédication il est recommandé de titrer Propofol-Lipuro 1%. Chez des patients adultes on administre en moyenne une dose d'environ 40 mg de propofol toutes les 10 secondes en injection ou perfusion jusqu'à induction de l'anesthésie. La majorité des patients adultes de moins de 55 ans requièrent 1,5 à 2,5 mg/kg Propofol. On peut réduire la dose totale nécessaire en diminuant la vitesse de perfusion (20-50 mg/min).

Afin d'atténuer la douleur à l'injection, on peut mélanger Propofol-Lipuro 1% avec de la lidocaïne aseptiquement dans une seringue. 20 portions de Propofol-Lipuro peuvent être mélangées juste avant l'emploi avec au maximum 1 portion d'une solution inject-

table de lidocaïne 0,5% ou 1%, ne contenant aucun agent antimicrobien.

Maintien de la narcose

L'anesthésie peut être maintenue soit par perfusion de Propofol-Lipuro 1%, soit par des injections en bolus à répétitions.

Perfusion

Lors de la perfusion de Propofol-Lipuro 1% la vitesse de perfusion requise peut varier d'un patient à l'autre. Un débit de 4 à 12 mg/kg/h devrait permettre d'obtenir une profondeur d'anesthésie suffisante. Une vitesse de perfusion un peu plus élevée pourrait être nécessaire durant les premières 10-20 minutes.

Propofol-Lipuro 1% peut être administré sans dilution à partir de flacons de perfusion ou de seringues en plastique. Si le Propofol-Lipuro 1% est utilisé non dilué pour le maintien de l'anesthésie, il est recommandé d'utiliser un pousse-seringue ou une pompe volumétrique afin de contrôler de manière exacte le volume perfusé.

La perfusion d'une solution diluée de Propofol-Lipuro 1% doit être effectuée par un système de perfusion contrôlable (burette, compte-gouttes ou pompe volumétrique), afin d'éviter la délivrance par inadvertance de quantités excessives de Propofol-Lipuro 1%. Lorsqu'on fixe le volume maximal de solution de perfusion dans le système, il faut tenir compte du risque d'une perfusion incontrôlée.

Injections en bolus à répétition

A titre d'alternative, on peut administrer des injections répétées en bolus de Propofol-Lipuro 1%; en fonction de la réponse du patient, on recommande des doses de 25 à 50 mg de propofol (2,5 à 5 ml Propofol-Lipuro 1%).

Sédation lors de soins intensifs

Pour la sédation des patients adultes ventilés en soins intensifs au moyen de Propofol-Lipuro 1%, il est conseillé d'appliquer une perfusion continue. La vitesse de perfusion doit être adaptée à la profondeur de sédation désirée. Des doses de 0,3 à 4,0 mg/kg/h devraient permettre d'obtenir une sédation suffisante.

Posologies spéciales

Chez des patients de la classe de risque ASA 3 et 4, l'induction de la narcose doit se faire plus lentement (environ 20 mg de propofol toutes les 10 secondes).

Chez des patients âgés, l'administration de Propofol-Lipuro 1% doit être ajustée en fonction de la réponse du patient. Des patients âgés de plus de 55 ans requièrent des doses moins élevées de propofol pour induire la narcose.

En cas d'anesthésie locale simultanée, une anesthésie générale pourrait nécessiter des doses moins élevées de Propofol-Lipuro 1%.

Posologie pédiatrique**Induction et maintien de l'anesthésie**

Propofol-Lipuro 1% ne doit pas être utilisé pour l'induction et le maintien d'une anesthésie chez des enfants âgés de moins de 3 ans.

Pour induire l'anesthésie chez des enfants de plus de 3 ans, il est recommandé d'administrer le Propofol-Lipuro 1% lentement jusqu'à l'apparition des signes cliniques de l'induction de l'anesthésie. La dose doit être adaptée à l'âge et/ou au poids de l'enfant. Chez la plupart des patients de plus de 8 ans, une dose d'environ 2,5 mg/kg de propofol est nécessaire pour induire l'anesthésie. La dose requise pour des enfants plus jeunes sera éventuellement plus élevée. Une dose plus faible est recommandée chez les enfants dont l'état correspond aux classes de risque 3 et 4 (voir aussi «Limitations d'emploi»).

Pour le maintien de l'anesthésie chez des enfants âgés de plus de 3 ans, le Propofol-Lipuro 1% peut être administré en infusion i.v. ou avec des injections répétées en bolus. La posologie requise varie fortement d'un patient à l'autre; d'habitude, des doses de 9 à 15 mg/kg/h permettent d'atteindre un degré suffisant d'anesthésie.

Sédation lors de soins intensifs

Le Propofol-Lipuro 1% est contre-indiqué pour la sédation des enfants lors de soins intensifs, la sécurité et l'efficacité du médicament n'étant pas prouvées (voir sous «Précautions»). Bien qu'aucun lien causal n'ait pu être établi, des effets indésirables graves (y compris des décès) ont été rapportés suite à l'administration de propofol dans la sédation d'enfants. La majorité de ces incidents sont survenus chez des enfants atteints d'infections des voies respiratoires, et les doses administrées étaient nettement supérieures à celles recommandées pour les adultes.

Limitations d'emploi**Contre-indications**

Allergie connue ou supposée vis-à-vis d'un des composants du Propofol-Lipuro 1%.

Précautions

Propofol-Lipuro 1% doit être administré par du personnel spécialisé en anesthésiologie ou en soins intensifs et bénéficiant d'une formation en anesthésiologie. Les patients doivent être constamment surveillés; des équipements pour le maintien de la liberté des voies respiratoires, pour la ventilation assistée et la réanimation doivent être disponibles à tout moment. Propofol-Lipuro 1% ne doit pas être administré par la personne qui procédera à l'intervention chirurgicale ou de diagnostic.

Pendant l'induction de l'anesthésie, une hypotension ou une apnée transitoire peuvent se produire, dépendants du dosage de Propofol-Lipuro 1%, de la prémédication administrée et des autres médicaments utilisés.

En phase postopératoire peut survenir dans de très rares cas une perte de connaissance avec accroissement possible du tonus musculaire. La perte de connaissance peut également survenir après que le patient ait déjà repris connaissance. Bien que cet état soit spontanément réversible, il convient de surveiller adéquatement le patient sans connaissance. On attachera une attention particulière à cette complication éventuelle lors d'une anesthésie en ambulatoire.

La prudence est de mise chez des patients présentant une insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique, une hypovolémie, et chez des patients affaiblis (voir «Posologies spéciales»).

Il y a un risque éventuel de convulsions si le Propofol-Lipuro 1% est administré à des patients épileptiques.

Propofol-Lipuro 1% ne possède pas de propriétés vagolytiques (voir la rubrique «Effets indésirables»). Chez des patients présentant des troubles du métabolisme lipidique ou en toute autre situation où l'utilisation d'émulsions lipidiques nécessite de la prudence, il convient d'agir avec la circonspection nécessaire.

Les enfants de moins de 3 ans ne doivent pas être anesthésiés avec du Propofol-Lipuro 1%, la sécurité et l'efficacité du médicament n'étant pas prouvées.

Des événements indésirables graves (y compris des décès) ont été rapportés suite à l'utilisation de propofol pour la sédation des enfants. Ces incidents sont survenus chez des enfants atteints d'infections des voies respiratoires, et les doses administrées étaient nettement supérieures à celles recommandées pour les adultes.

Vigilance, réflexes

Après une anesthésie générale, il faut prévoir un temps de rétablissement suffisant avant d'ordonner la sortie du patient.

Les patients doivent être rendus attentifs au fait que leurs réflexes, p.ex. lors de la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, peuvent être diminuées pendant un certain temps suite à une anesthésie générale.

Grossesse et allaitement

Catégorie de grossesse B.

Des études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal. On ne dispose pas d'études contrôlées chez la femme enceinte. Propofol-Lipuro 1% ne devrait donc pas être utilisé pendant la grossesse.

Le propofol traverse la barrière placentaire et peut provoquer une dépression néonatale. Propofol-Lipuro 1% ne doit donc pas être utilisé dans les interventions obstétricales. On ne dispose d'aucune donnée relative à la sécurité du nourrisson si le produit est utilisé pendant la période d'allaitement.

Effets indésirables

Effets secondaires généraux

Des signes d'excitation peuvent être observés au cours de l'anesthésie.

Au cours de l'induction, un état d'hypotension et une apnée transitoire peuvent survenir, dépendant de la dose et du genre de prémédication. Pendant le maintien de l'anesthésie, une hypotension peut occasionnellement nécessiter l'administration intraveineuse de liquide et la diminution du débit de perfusion du Propofol-Lipuro 1%. Propofol-Lipuro 1% ne possède pas de propriétés vagolytiques. Une bradycardie, liée à une élévation du tonus vagal pouvant résulter d'un acte chirurgical ou de la prise simultanée d'autres narcotiques ou de myorelaxants, peut survenir, pouvant mener à un arrêt cardiaque (asystolie) ou à un bloc cardiaque complet. C'est pourquoi il est conseillé d'administrer un anticholinergique en prémédication ou pendant l'anesthésie générale, surtout dans les cas où il faut s'attendre à une prédominance vagale, ou si le patient prend des médicaments ayant une action chronotrope négative.

Pendant la phase de réveil, des nausées, vomissements et des maux de tête peuvent occasionnellement se produire.

L'apnée initiale habituelle peut, dans des cas exceptionnels, durer quelques minutes et nécessite alors le recours à la respiration artificielle.

Des mouvements épileptiformes, comprenant des convulsions et de l'opisthotonus, et survenant pendant la phase d'induction, de maintien et de réveil ont été rapportés dans des cas isolés. Dans de rares cas, on a rapporté des signes cliniques d'une anaphylaxie: oedème de Quincke, bronchospasme, érythème et hypotension.

On a observé des cas isolés de coloration de l'urine après une utilisation prolongée de propofol. Des cas de fièvre postopératoire et d'oedème pulmonaire ont été rapportés.

Une désinhibition sexuelle peut se produire.

Dans de rares cas, on a rapporté de pancréatite. Pourtant il n'existe aucun lien causal clair avec l'utilisation de Propofol-Lipuro 1%.

Lors de l'utilisation de Propofol-Lipuro 1% à des doses supérieures à 4 mg/kg/h pour la sédation en soins intensifs, on a rapporté des cas isolés de rhabdomyolyse sévère et, dans certains cas, avec issue fatale (voir «Surdosage»).

Effets secondaires locaux

Des douleurs surgissant parfois à l'endroit de ponction pendant l'injection peuvent être limitées au minimum si Propofol-Lipuro 1% est injecté dans les grosses veines de l'avant-bras ou du coude. Pour réduire la douleur à l'injection, Propofol-Lipuro 1% peut être mélangé avec de la lidocaïne (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Des thromboses ou phlébites sont rares. Lors d'application accidentelle extravasale et d'études effectuées sur des animaux, on a observé des réactions tissulaires.

Interactions

Le propofol a été employé avec des médicaments dans les anesthésies rachidiennes et épidurales utilisés (bloquants neuro-musculaires, anesthésiques par inhalation et analgésiques), avec les prémédications usuelles; on n'a pas observé d'incompatibilités pharmacologiques.

Les taux sanguins de propofol peuvent être plus élevés en présence de Fentanyl.

On a signalé une leucoencéphalopathie chez des patients recevant en même temps de la ciclosporine et des émulsions lipidiques (telles que propofol).

Surdosage

Un surdosage accidentel peut provoquer une dépression cardiorespiratoire. La dépression respiratoire doit être traitée par ventilation avec de l'oxygène. Une hypotonie nécessite de mettre le patient en position de Trendelenburg et dans des cas graves, recourir à des succédanés du plasma et à des vasopresseurs.

Lors de l'utilisation de Propofol-Lipuro 1% à des doses supérieures à 4 mg/kg/h pour la sédation en soins intensifs, on a rapporté des cas isolés de rhabdomyolyse sévère et, dans certains cas, avec issue fatale.

Remarques particulières

Incompatibilités

Propofol-Lipuro 1% est incompatible avec les solutions injectables ou de perfusion et ne doit pas être mélangé avec ces solutions (p.ex. incompatible avec des solutions de NaCl ou des solutions de Ringer contenant du lactate). Exception: le Propofol-Lipuro 1% peut être mélangé à du glucose 5% dans des poches PVC ou des bouteilles de verre pour perfusion ou à des solutions de lidocaïne ou d'alfentanil dans des seringues en plastique (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Les myorelaxants atracurium et mivacurium ne doivent pas être administrés par le même dispositif de perfusion que le Propofol-Lipuro 1% sans rinçage préalable.

Conservation

Propofol-Lipuro 1% ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage avec la mention «Exp».

Conservé l'émulsion à température ambiante (15-25 °C); l'émulsion ne doit pas être congelée. A protéger de la lumière.

Agiter chaque récipient avant l'emploi. A utiliser immédiatement après ouverture resp. après dilution. Les restes de solutions doivent être jetés.

Numéros OICM

54879.

Mise à jour de l'information

Mai 2001.

RL88

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principes actifs: Valsartanum, Hydrochlorothiazidum.

Excipients: Excip. pro compr. obduct.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Provas 80/12,5 comp

Comprimés filmés à 80 mg de Valsartanum et 12,5 mg de Hydrochlorothiazidum.

Comprimés filmés ovales, non divisibles, orange pâle. D'un côté est gravé HGH et de l'autre CG.

Provas 160/12,5 comp

Comprimés filmés à 160 mg de Valsartanum et 12,5 mg de Hydrochlorothiazidum.

Comprimés filmés ovales, non divisibles, rouge foncé. D'un côté est gravé HHH et de l'autre CG.

Provas 160/25 maxx

Comprimés filmés à 160 mg de Valsartanum et 25 mg de Hydrochlorothiazidum.

Comprimés filmés ovales, non divisibles, brun orange. D'un côté est gravé HXH et de l'autre NVR.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients insuffisamment contrôlés par une monothérapie. Provas 80/12,5 comp doit alors d'abord être prescrit. En cas de baisse insuffisante de la pression artérielle après un traitement de 3 à 4 semaines, celui-ci peut-être augmenté avec Provas 160/12,5 comp et ensuite avec Provas 160/25 maxx.

Posologie/Mode d'emploi

La posologie recommandée est de 1 comprimé filmé de Provas 80/12,5 comp par jour. En cas de baisse insuffisante de la pression artérielle après 3 à 4 semaines de traitement, la poursuite du traitement par 1 comprimé filmé de Provas 160/12,5 comp par jour peut s'avérer nécessaire. Le traitement par Provas 160/25 maxx (1 comprimé filmé de Provas 160/25 maxx par jour) est réservé aux patients qui ont présenté une baisse insuffisante de la pression artérielle sous Provas 160/12,5 comp. L'effet antihypertenseur maximal est observé au bout de 2-4 semaines.

Provas comp/Provas maxx peut être pris pendant ou en dehors des repas. Avaler Provas comp/Provas maxx avec un peu de liquide. Provas comp/Provas maxx peut être utilisé indépendamment de l'âge du patient.

Une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine \geq 30 ml/min) ou une insuffisance hépatique légère à modérée (cf. «Mises en garde et précautions»).

L'expérience sur l'utilisation de Provas comp/Provas maxx chez l'enfant et chez l'adolescent est insuffisante.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants de Provas comp/Provas maxx ou aux dérivés des sulfamidés.

Provas comp/Provas maxx est contre-indiqué chez les patients présentant un angiooedème héréditaire ou chez ceux ayant développé un oedème angioneurotique lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.

Grossesse (voir «Grossesse/Allaitement»).

Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire ou cholestase.

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<$ 30 ml/min) ou anurie.

Hypokaliémie résistante au traitement, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique (goutte ou lithiase uratique dans l'anamnèse).

Mises en garde et précautions

Changements des électrolytes sériques

L'administration simultanée de diurétiques d'épargne potassique, de préparations potassiques, de substitutions électrolytiques contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter la kaliémie (par ex. héparine) doit se faire avec prudence. C'est pourquoi le potassium sérique doit être surveillé à intervalles réguliers.

Un traitement par des diurétiques thiazidiques a été mis en rapport avec des cas d'hyponatrémie et d'aldolose hypochlorémique.

Les thiazides augmentent l'excrétion rénale du magnésium, ce qui peut conduire à une diminution du magnésium sérique.

Déplétion sodée et/ou volumique

Chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par ex. sous l'effet d'un diurétique à haute dose), une hypotension symptomatique

tique peut apparaître dans de rares cas au début du traitement par Provas comp/Provas maxx.

Un déficit sodé et/ou volumique sera compensé avant le début d'un traitement par Provas comp/Provas maxx.

Mettre le patient en position couchée à l'apparition d'une hypotension; administrer une solution saline physiologique si nécessaire. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à stabilisation de la tension artérielle. **Sténose de l'artère rénale** Aucune expérience n'est disponible sur l'utilisation de Provas comp/Provas maxx chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale de l'un ou des deux côtés ou sur un seul rein.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors d'une clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min.

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Toutefois, Provas comp/Provas maxx sera utilisé avec prudence chez ces patients. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas influencée de manière significative par une insuffisance hépatique.

Lupus érythémateux systémique

Les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher ou aggraver un lupus érythémateux systémique.

Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose et entraîner une augmentation des taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique.

L'efficacité et la sécurité de Provas comp/Provas maxx n'ont pas été étudiées ni chez l'enfant ni chez l'adolescent.

Interactions

L'association à d'autres médicaments antihypertenseurs peut renforcer l'effet hypotenseur de Provas comp/Provas maxx.

L'administration simultanée de diurétiques d'épargne potassique, de préparations potassiques, de substitutions électrolytiques contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant élever le taux sérique de potassium (par ex. l'héparine) doit se faire avec prudence et sous surveillance des taux sériques de potassium.

Une élévation réversible du taux de lithium sérique et une augmentation de la toxicité du lithium ont été observées lors de l'utilisation concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques thiazidiques. Aucune expérience sur l'utilisation concomitante de valsartan et de lithium n'est disponible. Par conséquent, un contrôle régulier des taux de lithium sérique est recommandé en cas d'association de lithium et de Provas comp/Provas maxx.

Aucune interaction d'importance clinique n'a été observée entre le valsartan en monothérapie et les médicaments suivants: cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

En raison du diurétique thiazidique contenu dans Provas comp/Provas maxx, les interactions suivantes ne peuvent être exclues:

L'administration simultanée d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (par ex. dérivés de l'acide salicyclique, indométacine) diminue probablement l'effet diurétique et antihypertenseur du thiazide. En présence d'une hypovolémie, une défaillance rénale aiguë peut survenir.

Les pertes en potassium et/ou en magnésium peuvent être augmentées par l'administration de diurétiques kaliurétiques (par ex. furosémide), de glucocorticoïdes, d'ACTH, d'amphotéricine B, de carbénoxolone, de pénicilline G et de salicylates. Une hypokaliémie ou une hypomagnésémie provoquée par des thiazides peut favoriser l'apparition d'arythmies induites par la digitale.

Les diurétiques thiazidiques potentialisent l'effet des myorelaxants de type curare.

Le cas échéant, la posologie de l'insuline ou d'antidiabétiques oraux devra être redéfinie.

L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter la probabilité de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Le risque d'apparition d'effets indésirables dus à l'amantadine peut augmenter.

L'effet hyperglycémiant du diazoxide peut être renforcé.

Les thiazides peuvent diminuer l'excrétion rénale des cytostatiques (par ex. cyclophosphamide, méthotrexate) et renforcer ainsi la toxicité médullaire de ces derniers.

La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être augmentée par l'administration simultanée d'anticholinergiques (par ex. atropine, bipéridène),

vraisemblablement suite à une diminution de la motilité gastro-intestinale et à un ralentissement de la vidange gastrique.

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été décrits suite à l'association de méthyldopa et d'hydrochlorothiazide.

L'absorption des diurétiques thiazidiques est diminuée par la cholestyramine et le colestipol.

L'utilisation simultanée de diurétiques thiazidiques et de vitamine D ou de sels de calcium peut entraîner une forte élévation de la calcémie.

Le risque d'une hyperuricémie est vraisemblablement accru par l'administration simultanée de ciclosporine et des symptômes de goutte peuvent se manifester.

Grossesse/Allaitement

Provas comp/Provas maxx ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Selon certains rapports, la prise de médicaments agissant directement sur le système rénine-angiotensine au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse a provoqué des lésions, voire la mort du fœtus. La perfusion rénale, chez le fœtus humain, dépend du développement du système rénine-angiotensine et commence au cours du deuxième trimestre de la grossesse. C'est pourquoi les risques liés à un traitement par valsartan augmentent pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Par principe, Provas comp/Provas maxx ne doit pas être administré à la femme enceinte, tout comme les autres médicaments agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Interrompre un traitement par Provas comp/Provas maxx si une grossesse se déclare en cours de traitement.

Tous les nouveau-nés ayant été exposés au médicament *in utero* seront soigneusement examinés à la recherche d'une excrétion urinaire suffisante, d'une hyperkaliémie et d'une tension artérielle normale. En cas de besoin, prendre toutes les mesures nécessaires, comme une réhydratation, pour éliminer le médicament de la circulation.

L'exposition à des diurétiques thiazidiques *in utero* peut provoquer des thrombocytopenies chez le fœtus ou le nouveau-né et est éventuellement liée à des effets indésirables autres que ceux connus chez l'adulte. On ignore si le valsartan passe dans le lait maternel. Le valsartan passe dans le lait des rates qui allaitent.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta et passe dans le lait maternel. Parce qu'aucune étude n'est disponible chez la femme pendant l'allaitement, une femme qui allaite ne sera pas traitée par Provas comp/Provas maxx.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Comme d'autres antihypertenseurs, Provas comp/Provas maxx peut affecter la capacité de réactions, l'aptitude à la conduite et l'aptitude à utiliser des outils ou des machines. La prudence est recommandée.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés dans 3 études cliniques contrôlées incluant 2159 patients, dont 2066 ont reçu le valsartan en association à l'hydrochlorothiazide.

Très fréquent ($>1/10$), fréquent ($>1/100$, $<1/10$), occasionnel ($>1/1000$, $<1/100$), rare ($>1/10'000$, $<1/1'000$), très rare ($<1/10'000$).

Infections

Occasionnel: infections virales.

Système nerveux

Fréquent: céphalée, vertige.

Occasionnel: asthénie, vertiges, insomnie, angoisse.

Rare: dépression.

Yeux

Occasionnel: troubles de la vision.

Rare: conjonctivite.

Coeur

Occasionnel: palpitations cardiaques.

Vaisseaux

Occasionnel: oedèmes.

Organes respiratoires

Fréquent: toux, rhinite, sinusite, pharyngite, infections des voies respiratoires supérieures.

Occasionnel: bronchite, dyspnée.

Très rare: saignements du nez.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent: nausée, diarrhée.

Occasionnel: douleurs abdominales, troubles digestifs.

Troubles musculo-squelettiques

Fréquent: douleurs dans les bras et dans les jambes, douleurs dorsales, douleurs thoraciques.

Occasionnel: douleurs articulaires, arthrite, foulures et distorsions, crampes musculaires.

Rare: myalgie.

Reins et voies urinaires

Occasionnel: mictions fréquentes, infections des voies urinaires.

Organes de reproduction et seins

Fréquent: impuissance.

Depuis l'introduction sur le marché du produit, des cas très rares d'angiooedèmes, d'éruption cutanée, de prurit ainsi que d'autres réactions d'hypersensibilité comme la maladie sérique et la vasculite ont été rapportés. De très rares cas de troubles de la fonction rénale ont également été observés.

Résultats de laboratoire

Une diminution du taux sérique de potassium de plus de 20% a été constatée chez 2,2% des patients traités par Provas comp/Provas maxx et chez 3,3% des patients sous placebo.

Lors d'études cliniques contrôlées, une augmentation de la créatinine a été observée chez 1,4% des patients traités par Provas comp/Provas maxx et chez 1,1% des patients sous placebo.

Les résultats suivants, observés en relation avec le valsartan en monothérapie, n'ont pas été constatés sous Provas comp/Provas maxx:

Dans de rares cas, une diminution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite peuvent accompagner un traitement par valsartan. Au cours d'études cliniques contrôlées, une baisse significative de l'hématocrite ($>20\%$) chez 0,8% des patients et une baisse des taux d'hémoglobine chez 0,4% des patients ont été observées. En comparaison, ces deux paramètres étaient abaissés chez 0,1% des patients sous placebo.

Une neutropénie est apparue chez 1,9% des patients sous valsartan contre 1,6% sous inhibiteur de l'ECA.

Dans des études cliniques contrôlées, une hausse significative de la concentration sérique de la créatinine, du potassium et de la bilirubine totale a été observée chez respectivement 0,8%, 4,4% et 6% des patients sous valsartan contre 1,6%, 6,4% et 12,9% des patients sous inhibiteur de l'ECA.

Des augmentations des paramètres de la fonction hépatique ont été signalées occasionnellement sous valsartan.

Aucune surveillance particulière des constantes biologiques n'est nécessaire chez les patients traités par valsartan pour une hypertension essentielle.

Valsartan D'autres événements indésirables ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques sur le valsartan, sans qu'une relation de causalité avec le traitement n'ait été établie:

Fréquent: douleurs articulaires.

Occasionnel: oedèmes, asthénie, insomnie, exanthème, diminution de la libido, vertiges.

Rare: gastro-entérite, névralgie.

Un seul cas d'angiooedème a été décrit.

Hydrochlorothiazide

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités exclusivement par diurétiques thiazidiques (y compris l'hydrochlorothiazide), souvent à des doses plus élevées que celles contenues dans Provas comp/Provas maxx:

Système sanguin et lymphatique

Rare: thrombocytopenie, dans des cas isolés avec purpura.

Très rare: leucopénie, agranulocytose, dépression médullaire, anémie hémolytique.

Système immunitaire

Très rare: réactions d'hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition (voir «Mises en garde et précautions»)

Fréquent: hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie et hyperuricémie.

Rare: hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie, aggravation des troubles métaboliques chez le diabétique.

Très rare: alcalose hypochlorémique.

Système nerveux

Rare: céphalées, vertiges ou obnubilation, troubles du sommeil, dépression et paresthésies.

Yeux

Rare: troubles de la vision, surtout dans les premières semaines du traitement.

Coeur

Fréquent: hypotension orthostatique, pouvant être renforcée par l'effet de l'alcool, d'anesthésiques ou de sédatifs.

Rare: arythmies cardiaques.

Organes respiratoires

Très rare: difficulté respiratoire y compris pneumonite et oedème pulmonaire.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent: manque d'appétit, légère nausée et vomissements.

Provas® comp/maxx

Rare: douleurs abdominales, constipation, diarrhée, troubles gastro-intestinaux.

Très rare: pancréatite.

Troubles hépato-biliaires

Rare: cholestase intra-hépatique ou ictere.

Peau

Fréquent: urticaires et autre formes d'éruptions cutanées.

Rare: photosensibilisation.

Très rare: vasculite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique, réactions cutanées semblables au lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux cutané.

Organes de reproduction et seins

Fréquent: impuissance.

Surdosage

Aucune expérience n'est disponible sur un surdosage de Provas comp/Provas maxx. Le symptôme prépondérant d'un surdosage devrait être une hypotension prononcée.

En outre, un surdosage de l'hydrochlorothiazide peut faire apparaître les signes et symptômes suivants: nausées, somnolence, hypovolémie, déséquilibres électrolytiques associés à des arythmies, et spasmes musculaires.

Les mesures thérapeutiques seront décidées en fonction du moment de la prise ainsi que de la nature et la gravité des symptômes, l'objectif prioritaire étant de rétablir des conditions circulatoires stables.

Induire des vomissements chez le patient si l'ingestion est très récente. Administrer au patient du charbon activé en quantité suffisante si la prise remonte à un certain temps.

En cas d'hypotension, installer le patient en position couchée et administrer rapidement un soluté physiologique et un succédané du plasma.

En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le valsartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse. En revanche, l'hydrochlorothiazide peut être éliminé par dialyse.

Propriétés/Effets

Code ATC: C09DA03

Valsartan

L'hormone active du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est l'angiotensine II. Elle est formée à partir de l'angiotensine I par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'angiotensine II se lie à des récepteurs spécifiques situés dans les membranes cellulaires de divers tissus. Ses effets physiologiques sont variés, avec notamment une action directe et indirecte sur la régulation de la tension artérielle. L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant qui fait directement augmenter la tension artérielle. Elle favorise en outre la rétention sodée et stimule la sécrétion d'aldostérone. Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste efficace et spécifique de l'angiotensine II. Il agit de manière sélective sur le récepteur sous-type AT1 responsable des effets connus de l'angiotensine II. Après blocage des récepteurs AT1- par le valsartan, les taux plasmatiques élevés d'angiotensine II peuvent stimuler les récepteurs libres d'AT2. Ceci semble s'ajouter à l'effet antagoniste des récepteurs AT1. Aucune action agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité est environ 20'000 fois plus forte pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2.

Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (appelée aussi kininase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade aussi la bradykinine. Il est peu vraisemblable que les antagonistes de l'angiotensine II provoquent une toux d'irritation dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'ECA et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P.

Les études cliniques comparant le valsartan et un inhibiteur de l'ECA ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0,05$) chez les patients traités par valsartan que ceux traités par un inhibiteur de l'ECA (2,6% contre 7,9%). Au cours d'une étude clinique incluant des patients avec des antécédents de toux sèche sous inhibiteur de l'ECA, cette toux est apparue chez 19,5% des sujets sous valsartan, chez 19% des sujets sous diurétique thiazidique et chez 68,5% des patients sous inhibiteurs de l'ECA ($p < 0,05$). Dans des études cliniques contrôlées, la fréquence de toux chez les patients traités par le valsartan et l'hydrochlorothiazide en association a été de 2,9%.

Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique connus pour influencer la régulation cardiovasculaire.

Le valsartan diminue la tension artérielle chez les patients hypertendus, sans toutefois influencer la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 h après une dose orale unique, la réduction tensionnelle maximale étant obtenue dans les 4-6 h. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 h qui suivent la prise. Une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2-4 semaines après le début du traitement et se maintient pendant le traitement au long cours. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la tension artérielle.

L'arrêt du traitement par valsartan n'entraîne pas de brusque montée de la tension artérielle (effet rebond) ou d'autres événements indésirables.

Le valsartan n'influence pas les valeurs à jeun du cholestérol total, des triglycérides ou de la glycémie ni les taux d'acide urique chez l'hypertendu.

Hydrochlorothiazide

Le site d'action principal des diurétiques thiazidiques est la partie initiale du tube contourné distal. On a pu montrer que le cortex rénal contient un récepteur de haute affinité qui représente le site de liaison primaire et d'action des diurétiques thiazidiques qui inhibent le transport du NaCl dans la partie initiale du tube contourné distal. L'action des thiazides résulte de l'inhibition du symport Na+Cl-. L'influence sur la réabsorption électrolytique résulte vraisemblablement d'une occupation du site de liaison Cl- sur un mode compétitif: celle-ci entraîne directement une augmentation de l'excrétion d'ions sodium et chlorure en quantité équivalente. Indirectement, elle provoque une diminution du volume plasmatique et, en conséquence, une élévation de l'activité rénine plasmatique et de la sécrétion d'aldostérone, une augmentation de l'excrétion potassique et une diminution du taux sérique de potassium.

La liaison rénine-aldostérone étant médiée par l'angiotensine II, l'administration simultanée d'un antagoniste du récepteur d'angiotensine II permet de diminuer les pertes potassiques liées à l'utilisation des thiazides.

Pharmacocinétique

Valsartan

Absorption

Après administration orale, l'absorption du valsartan est rapide avec de grandes variations de la quantité absorbée. La biodisponibilité absolue moyenne du valsartan est de 23% (intervalle: 23 ± 7). La pharmacocinétique du valsartan est linéaire dans l'éventail des doses testées. L'accumulation du valsartan est faible avec une prise par jour. Les concentrations plasmatiques sont similaires chez l'homme et chez la femme.

Une prise au cours d'un repas entraîne une diminution de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique (AUC) de 48% et de la Cmax de 59%. Toutefois, les taux plasmatiques sont similaires 8 h après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Cette diminution de l'AUC et de la Cmax ne s'accompagne d'aucune réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique, de sorte que le valsartan peut être pris indépendamment des repas.

Distribution

La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94-97%) et a lieu principalement à l'albumine. L'état d'équilibre est atteint en 1 semaine. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 17 l. La clairance plasmatique est relativement lente (env. 2 l/h) par rapport au débit sanguin hépatique (env. 30 l/h).

Élimination

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multi-exponentielle (demi-vie plasmatique primaire <1 h et demi-vie plasmatique terminale bêta de 9 h environ). L'excrétion de la dose absorbée se fait à 70% dans les fèces et à 30% dans les urines, essentiellement sous forme inchangée.

Hydrochlorothiazide

Absorption

L'absorption de l'hydrochlorothiazide administré oralement est rapide (tmax env. 2 h).

Distribution, Élimination

La distribution et l'élimination suivent une cinétique bi-exponentielle caractérisée par une demi-vie plasmatique terminale de 6-15 h.

Dans le domaine des concentrations thérapeutiques, l'augmentation de l'AUC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose. La cinétique de l'hydrochlorothiazide demeure inchangée après administration répétée. L'accumulation est minime lors d'une administration une fois par jour.

La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide administré oralement s'élève à 60-80%. Plus de 95% de la quantité absorbée sont éliminés sous forme inchangée par les reins.

Des rapports font cas d'une augmentation comme d'une diminution de la disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide lors de la prise concomitante d'aliments par rapport à une prise à jeun. Ces effets sont minimes et ont peu de signification clinique.

Valsartan/Hydrochlorothiazide

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée d'environ 30% lors d'une association au valsartan. La cinétique du valsartan n'est pas notablement affectée par l'association à l'hydrochlorothiazide. L'interaction observée n'a pas d'influence sur l'utilisation du valsartan et de l'hydrochlorothiazide en association, les études cliniques contrôlées ayant montré un effet antihypertenseur marqué et supérieur à celui de chacune des substances prises séparément. *Cinétique pour certains groupes de patients*

Patients âgés

La disponibilité systémique du valsartan est légèrement plus élevée chez certaines personnes âgées (>65 ans) que chez des volontaires plus jeunes, sans toutefois revêtir une signification clinique.

La concentration de l'hydrochlorothiazide à l'état d'équilibre est plus élevée et la clairance systémique est considérablement ralentie chez les patients âgés par rapport aux jeunes. C'est pourquoi les patients âgés traités par l'hydrochlorothiazide doivent être attentivement surveillés.

Patients avec troubles de la fonction rénale

Valsartan/Hydrochlorothiazide

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 30-70 ml/min.

Valsartan

Aucune corrélation entre la fonction rénale et la disponibilité systémique du valsartan n'a été mise en évidence, ce qui était prévisible pour une substance dont l'élimination rénale ne représente que 30% de l'élimination plasmatique totale. Par conséquent, une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal n'est pas nécessaire (insuffisance rénale grave, cf. «Contre-indications»). Aucune étude n'a été conduite chez les patients dialysés. Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, une élimination du valsartan par dialyse est peu probable.

Hydrochlorothiazide

La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide s'effectue aussi bien par filtration passive que par sécrétion active dans le tubule rénal. Comme pour toute substance éliminée presque exclusivement par les reins, la fonction rénale a une influence essentielle sur la cinétique de l'hydrochlorothiazide (cf. «Contre-indications»). Chez les insuffisants rénaux, les moyennes des concentrations plasmatiques maximales et les valeurs de l'AUC de l'hydrochlorothiazide sont augmentées et son excrétion urinaire est diminuée. Suite à la diminution marquée de la clairance rénale chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine 30-70 ml/min), la demi-vie moyenne d'élimination est pratiquement doublée chez ces patients. L'hydrochlorothiazide peut être éliminé par dialyse.

Patients avec troubles de la fonction hépatique

Dans une étude pharmacocinétique chez des patients présentant une insuffisance hépatique faible à modérée, la concentration de valsartan était environ deux fois plus élevée que chez des volontaires sains. Aucune donnée n'existe pour des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (cf. «Contre-indications»).

Parce que les maladies hépatiques n'ont pas d'influence notable sur la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide, une adaptation posologique n'est pas nécessaire.

Données précliniques

Valsartan

Dans plusieurs études précliniques de sécurité menées auprès de différentes espèces animales, aucun signe de toxicité systémique ou de toxicité sur les organes cibles n'a été observé, mis à part une foetotoxicité. Une légère diminution du taux de survie postnatal et un léger retard du développement ont été observés chez les descendants de rates traitées par 600 mg/kg pendant le dernier trimestre de gestation et pendant l'allaitement (cf. «Grossesse/Allaitement»). Les résultats précliniques majeurs de sécurité reposent sur l'effet pharmacologique de la substance.

Aucun indice de mutagénicité, de clastogénicité ou de cancérogénicité n'existe.

Hydrochlorothiazide

Potentiel mutagène et cancérogène: Les tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* menés avec l'hydrochlorothiazide sur l'induction de mutations génétiques et chromosomiques étaient négatifs.

Des études à long terme menées avec l'hydrochlorothiazide chez le rat et la souris ne montrent aucune

augmentation pertinente du nombre de tumeurs dans les groupes traités.

Toxicité sur la reproduction: En expérimentation animale, l'hydrochlorothiazide franchit la barrière placentaire. Des études sur 3 espèces animales (rat, souris, lapin) n'ont montré aucune évidence suggérant un effet tératogène.

L'association présente dans la spécialité Provas comp/Provas maxx n'a pas fait l'objet d'études pré-cliniques.

Remarques particulières

Remarques concernant le stockage

Conserv. Provas comp/Provas maxx à l'abri de l'humidité. Ne pas conserver au-dessus de 30 °C.

Conserv. les médicaments hors de portée des enfants.

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Estampille

57304 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Schwarz Pharma SA, 4142 Münchenstein.

Mise à jour de l'information

Octobre 2004.

Pylori 13

ProReo Pharma AG

Comprimé pour la préparation d'une solution à boire

Diagnostic *in vivo*/Test *Helicobacter pylori*

Composition

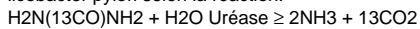
Principe actif: Carbone (13C) Ureum (13C-urée).

Forme galénique et quantité de principe actif par unité: comprimés à 100 mg.

Excipients: Conserv. Na. benzoas (E 211), excipients pro compresso. Acidum citricum monohydratum 2 g par sachet, 2 comprimés d'édulcorant à 18 mg aspartam.

Propriétés/Effets

Après administration orale, l'urée marquée atteint la muqueuse gastrique. En présence d'*Helicobacter pylori*, la 13C-urée est métabolisée par l'uréase de *Helicobacter pylori* selon la réaction:



Le dioxyde de carbone se diffuse dans des vaisseaux sanguins. Puis il est transporté sous forme de bicarbonate jusqu'aux poumons et éliminé sous forme de 13CO₂ avec l'air exhalé.

En présence de l'uréase bactérienne, la proportion des carbones isotopes 13C/12C est modifiée de manière significative. La quantité de 13CO₂ dans les échantillons respiratoires est déterminée par spectromètre de masse (IRMS) et exprimée par la différence absolue (la valeur Δ) entre la valeur à 0 minute et celle à 30 minutes.

L'uréase est produite dans l'estomac, uniquement par *Helicobacter pylori*. Les autres bactéries productrices d'uréase sont rarement présentes dans la flore gastrique.

Le point limite permettant de distinguer les tests négatifs et les positifs à *Helicobacter pylori*, est déterminé par une valeur de Δ de 4‰, ce qui signifie qu'il y a une infection quand la valeur de Δ est supérieure à 4‰. En respectant les conditions du test on peut obtenir une sensibilité et une spécificité au-dessus de 90%. En l'absence d'uréase bactérienne, la quantité totale de l'urée administrée, après absorption par le tractus gastro-intestinal, sera métabolisée comme l'urée endogène. L'ammoniacque qui est libérée par l'hydrolyse bactérienne, comme décrit ci-dessus, est incorporée dans le métabolisme sous forme de NH₄⁺.

Aucune activité pharmacologique n'a été décrite pour la quantité de 100 mg de 13C-urée par prise administrée au cours du test respiratoire.

Pharmacocinétique

Absorption/Distribution

L'absorption et la distribution du 13CO₂ sont plus rapides que l'action de l'uréase. Ainsi le clivage de la 13C-urée par l'uréase d'*Helicobacter pylori* est l'étape limitante du processus complet. Il arrive, uniquement chez les patients positifs à *Helicobacter pylori*, que l'administration de 100 mg d'urée marquée provoque une augmentation significative du 13CO₂ dans l'échantillon respiratoire.

Métabolisme

La 13C-urée administrée par voie orale, est métabolisée en dioxyde de carbone et ammoniacque ou intégrée dans le cycle endogène de l'urée. Toute augmentation du 13CO₂ sera mesurée par analyse isotopique.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Helicobacter pylori test Pylori 13 peut être utilisé pour le diagnostic *in vivo* d'infection gastro-duodénale à *Helicobacter pylori*.

Posologie/Mode d'emploi

Helicobacter pylori test Pylori 13 est un test respiratoire.

Un set de Pylori 13 est composé d'un comprimé de 13C-urée dans un sachet d'aluminium, 4 tubes pour les échantillons respiratoires (2 de chaque avec un couvercle bleu et vert), 2 pailles pour souffler l'air respiratoire dans les tubes, ainsi qu'un repas de test = 2 g d'acide citrique dans un sachet d'aluminium, 2 comprimés d'édulcorant et un remueur.

Un tel set est prévu pour un seul usage diagnostique. Le patient doit être à jeun depuis plus de 6 heures, de préférence pendant la nuit. Le test dure environ 40 minutes.

Si le test doit être répété, il ne doit pas l'être avant le lendemain.

L'éradication d'*Helicobacter pylori* pourrait donner des résultats faussement négatifs. C'est pourquoi le test doit être effectué au moins 4 semaines après un traitement antibactérien systémique ou 4 semaines après la dernière dose d'agents antisécrétoires d'acide gastrique. Ces deux traitements pourraient interférer sur la présence d'*Helicobacter pylori*. Cela est particulièrement important après le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Instructions pour l'exécution du test respiratoire

1. Le test doit être effectué en présence d'une personne qualifiée.
2. Il est recommandé de mettre le patient dans une position de repos.
3. Le test commence par la collecte de l'air inspiré pour la détermination de la valeur de base (valeur 0-minute = valeur basale):

On prend une paille et les deux tubes de récupération avec l'inscription «Basal» (bouchon bleu) contenus dans le set.

On retirera le bouchon d'un des tubes, et la paille déballée sera maintenue dans le récipient.

Expier régulièrement dans la paille jusqu'à ce que les parois du tube de récupération soient embuées.

La paille sera retirée du tube de récupération en continuant à respirer régulièrement. Le tube sera aussitôt refermé avec le bouchon.

(Le tube de récupération ne doit pas rester ouvert plus de 30 secondes, sinon le résultat du test pourrait être faussé!)

4. Ensuite le deuxième tube de récupération («basal») sera rempli avec du souffle, comme nous l'avons décrit ci-dessus.

Immédiatement après les deux tubes doivent être étiquetés avec le nom du patient et la date de collecte.

5. Puis les 2 g d'acide citrique, et s'il est souhaité les comprimés d'édulcorant, sont entièrement dissous dans de l'eau potable, et rapidement bus par le patient.

6. Maintenant intervient la préparation de la solution test:

Le comprimé du 13C-urée sera dissout dans 100 ml d'eau potable.

Le patient boit cette solution et le temps est marqué.

7. 30 minutes après la prise de la solution test, l'échantillon «valeur de 30 minutes» sera recueilli dans les deux tubes à récupération restants (avec les bouchons verts), comme nous l'avons décrit ci-dessus. Ces deux tubes seront également étiquetés avec le nom du patient et la date de collecte.

Envoi des échantillons

Les tubes de récupération seront emballés dans le carton d'origine et l'étiquette jaune fournie sera collée dessus. Ils seront ensuite expédiés par la poste à un laboratoire d'analyses qualifié.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Le test ne doit pas être effectué chez les patients ayant eu ou soupçonnés d'avoir une infection gastrique ou une gastrite atrophique qui pourrait interférer avec le test respiratoire à l'urée.

Précautions

Un test positif seul ne constitue pas une indication pour un traitement d'éradication. Un diagnostic différentiel avec des méthodes endoscopiques invasives pourrait s'avérer nécessaire en vue de déceler la présence d'autres pathologies telle qu'un ulcère, une gastrite auto-immune et des tumeurs malignes.

Il n'existe pas de données suffisantes qui permettent de recommander l'utilisation du test Pylori 13 chez les patients ayant subi une gastrectomie ou chez les patients de moins de 18 ans.

Dans des cas particuliers de gastrite A (gastrite atrophique), le test respiratoire peut donner des résultats faussement positifs, par conséquent d'autres tests peuvent être requis pour confirmer la présence d'*Helicobacter pylori*.

En cas de vomissements, pendant le déroulement du test, nécessitant la répétition de celui-ci, ce dernier devra être effectué à jeun mais pas avant le lendemain.

Grossesse et allaitement

Catégorie C.

Il n'existe aucune étude effectuée sur les animaux ou chez la femme enceinte. Dans ce cas, le test ne doit être effectué que si l'utilité potentielle dépasse le risque foetal.

La quantité dosée à 100 mg de 13C-urée est trop faible pour influencer l'équilibre physiologique de la concentration d'urée dans le sang (100-500 mg/l) ou du corps (production endogène 25-53 g/jour).

Il n'y a pas d'évidence suggérant un risque ou une nocivité de ce test pendant la grossesse ou l'allaitement.

Effets indésirables

Aucun effet connu.

Interactions

Pylori 13 test pourra être affecté par tous les traitements interférant avec *Helicobacter pylori* ou l'activité de l'uréase.

Surdosage

Vu que seulement 100 mg de 13C-urée seront administrés aucun surdosage n'est à craindre.

Remarques particulières

Incompatibilités

Sans objet.

Influence sur des méthodes de diagnostic

Sans objet.

Conservation

Aucune instruction.

Numéros OICM

54192.

Mise à jour de l'information

Juillet 2000.

RL88

Qvar® 50/100/- Autohaler®

Teva Pharma AG

OEMéd

Composition

Principe actif: dipropionate de béclométazone.

Excipients: éthanol, norflurane (HFA-134a).

Propriétés/Effets

Code ATC: R03BA01

Mécanisme d'action

Le dipropionate de béclométazone est un glucocorticoïde synthétique halogéné.

Lorsqu'il est utilisé en inhalation, le dipropionate de béclométazone a une action anti-inflammatoire, antioedémateuse et antiallergique sur l'épithélium bronchique. Grâce à ce type d'administration, aucun effet systémique n'est induit dans le domaine posologique normal.

Qvar et Qvar Autohaler contiennent de la béclométazone dissoute dans du norflurane. Par l'activation de l'aérosol-doseur, une dose contenant des particules de moins de 3,3 µm de diamètre est libérée.

Pharmacocinétique

Absorption

Après inhalation unique ou répétée, environ 70% de la dose administrée chez l'enfant et plus de 55% chez l'adulte sont déposées dans le poumon et moins de 35% dans le rhinopharynx. Le taux sérique maximal (C_{max}) s'élève à environ 2 ng/ml après administration de la dose la plus élevée recommandée de 800 µg. La cinétique est linéaire après administration de doses de 100, 200 et 400 µg.

Distribution

Lors de l'inhalation de doses thérapeutiques, seules de faibles quantités de béclométazone sont absorbées dans le poumon.

Métabolisme

Le dipropionate de béclométazone est rapidement hydrolysé en monopropionate de béclométazone dans le tissu pulmonaire pour être ensuite plus lentement hydrolysé en béclométazone.

La majeure partie de la substance avalée est soumise à une inactivation métabolique rapide (effet de premier passage). Le dipropionate de béclométazone est métabolisé dans le foie en monopropionate de

Ranitidine Helvepharm

béclométasone et autres métabolites polaires.

Élimination

Le dipropionate de béclométasone et ses métabolites sont principalement éliminés dans les selles. Entre 10% et 15% d'une dose sont éliminés dans les urines sous forme de métabolites libres et conjugués.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Des études pharmacocinétiques portant sur Qvar ou Qvar Autohaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ou chez d'autres groupes de patients particuliers ne sont pas disponibles.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement de fond de l'asthme bronchique chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 ans.

Posologie/Mode d'emploi

Qvar et Qvar Autohaler sont uniquement destinés à l'inhalation.

La posologie individuelle doit être adaptée au degré de sévérité de la maladie et elle peut varier ensuite en fonction de la réponse au traitement.

Un bronchodilatateur à courte durée d'action avec installation rapide de l'effet est indiqué dans le traitement de la crise d'asthme aiguë.

Dose initiale et dose d'entretien chez l'adulte à partir de 18 ans

Asthme léger à moyennement sévère: 50-200 µg 2 fois par jour.

Asthme sévère: jusqu'à 400 µg 2 fois par jour.

La dose maximale journalière s'élève à 800 µg.

Chez l'enfant à partir de 5 ans

Asthme léger à moyennement sévère: 50 µg 2 fois par jour.

Asthme sévère: en fonction de la réponse, une augmentation de la dose de 100 µg 2 fois par jour peut être envisagée. La dose maximale journalière s'élève à 200 µg.

Indépendamment du fait si Qvar ou Qvar Autohaler 50 µg ou Qvar ou Qvar Autohaler 100 µg est utilisé, la même dose totale journalière donne le même effet clinique.

Comme tous les corticoïdes inhalés, Qvar ou Qvar Autohaler doit être utilisé régulièrement pour être efficace. Lorsque les symptômes du patient sont bien contrôlés, la dose peut être progressivement réduite à la dose minimale encore efficace.

Les patients doivent être familiarisés avec le maniement correct de leur aérosol. Les inhalations auront lieu de préférence directement avant les repas. Afin de réduire le risque d'une infection à *Candida* (cf. «Effets indésirables»), les patients doivent être instruits sur la nécessité de se rincer la bouche après utilisation de l'aérosol. Les patients doivent être instruits sur la nécessité de ne pas arrêter brutalement le traitement, même s'ils ne ressentent plus de symptômes asthmatiques.

Enfants

Dans une étude clinique portant sur des enfants entre 6 et 12 ans atteints d'asthme léger à moyennement sévère, un meilleur effet n'a pas pu être mis en évidence à la posologie de 2x 100 µg par rapport à 2x 50 µg. A une posologie plus élevée, il faut cependant s'attendre à une exposition systémique plus importante ainsi qu'à des effets indésirables plus nombreux. Actuellement, on ne dispose pas d'expériences portant sur l'utilisation d'une chambre à inhaler (ne peut pas être utilisée sur l'Autohaler). Il faut s'attendre à une meilleure disponibilité pulmonaire et, par conséquent, à une exposition systémique plus élevée dont il faut tenir compte en ce qui concerne la posologie, surtout chez l'enfant.

Instructions posologiques spéciales

En cas d'asthme sévère, des clarifications régulières s'imposent, étant donné que des situations menaçant le pronostic vital peuvent survenir. Les patients qui souffrent d'asthme sévère présentent une symptomatologie continue, des exacerbations fréquentes, des valeurs DEP (débit respiratoire de pointe/Peak-Flow, en anglais) qui sont 60% inférieures à la norme avec une variabilité du débit respiratoire de pointe supérieure à 30% qui ne se normalisent pas malgré l'administration d'un bronchodilatateur. Chez ces patients, un traitement inhalatoire à doses élevées ou un traitement par corticostéroïdes oraux est indiqué. Une détérioration soudaine des symptômes peut exiger une augmentation de la dose de corticostéroïdes qui doit se faire sous surveillance médicale.

Une infection éventuelle doit être traitée de façon adéquate par des antibiotiques. *Groupes de patients particuliers:* chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, une adaptation de la dose n'est pas nécessaire.

Contre-indications

Hypersensibilité au dipropionate de béclométasone ou à l'un des excipients de la préparation. Infections

virales, bactériennes ou fongiques des voies respiratoires ou des yeux non traitées.

Patients de moins de 5 ans, étant donné que l'on ne dispose pas de données cliniques pour cette catégorie d'âge.

Mises en garde et précautions

La fonction respiratoire peut déjà s'améliorer au bout de quelques heures après une seule inhalation d'un corticostéroïde. En général, l'effet thérapeutique d'un traitement ne se manifeste cependant qu'au bout de quelques jours et atteint son maximum au bout de quelques jours, voire plusieurs semaines. Pour cette raison, Qvar et Qvar Autohaler ne conviennent pas au soulagement immédiat des crises d'asthme ni au traitement du statut asthmatique.

En cas d'asthme sévère, des contrôles réguliers sont nécessaires en raison des risques vitaux que présentent certaines situations. Dans les situations d'urgence, Qvar ou Qvar Autohaler ne peut pas remplacer les corticostéroïdes parentéraux ou oraux. Si la dose de Qvar ou de Qvar Autohaler prescrite n'est plus efficace ou si une détérioration des symptômes se produit, le patient doit consulter un médecin aussi rapidement que possible afin de clarifier si le traitement doit être poursuivi. Une détérioration soudaine ainsi qu'une augmentation de l'asthme constituent une menace potentielle du pronostic vital; une augmentation de la dose du traitement en cours par les corticoïdes devrait être envisagée. Chez les patients à risque, la mesure quotidienne du débit respiratoire de pointe est recommandée.

Un bronchodilatateur à installation rapide de l'effet est indiqué dans le traitement d'une crise d'asthme. Le patient doit être instruit sur le fait de consulter le médecin si l'effet de l'agoniste β₂ à action rapide diminue ou si des inhalations supplémentaires sont nécessaires. Une augmentation nécessaire de la dose des agonistes β₂ peut indiquer un traitement mal stabilisé ou une détérioration de l'asthme traité. Dans ce cas, le plan thérapeutique doit être revu. Comme les autres stéroïdes inhalés, la béclométasone peut également passer du poumon dans la circulation systémique. La sensibilité aux effets systémiques des stéroïdes inhalés peut varier individuellement. La béclométasone et ses métabolites peuvent provoquer une inhibition considérable de la fonction surrénalienne. Des études cliniques portant sur Qvar ont cependant montré à des doses journalières se situant entre 100 et 800 µg (chez les enfants, à des doses jusqu'à 200 µg) que la fonction et la réponse surrénaliennes restent normales dans une large mesure.

La prudence est de rigueur chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire latente ou active. Qvar ou Qvar Autohaler ne peut être utilisé que lorsqu'un traitement tuberculostatique concomitant adéquat peut être suivi. Dans des cas rares, un traitement par les corticostéroïdes inhalés peuvent faire émerger une affection latente accompagnée d'éosinophilie (par exemple syndrome de Churg-Strauss). Habituellement, ces cas ont été associés à l'arrêt ou à la réduction d'un traitement par corticoïdes systémiques. Un lien causal direct n'a pas pu être mis en évidence. Chez les patients qui passent d'un traitement par corticostéroïdes oraux à un traitement inhalatoire, une reprise rapide du traitement systémique peut être nécessaire en cas de phases de stress, d'obstruction des voies respiratoires ou si une obstruction muqueuse des voies respiratoires empêche l'inhalation.

Chez les patients qui ont suivi un traitement au long cours par corticoïdes et/ou par corticoïdes systémiques à doses élevées, une prudence toute particulière s'impose lors du passage au traitement inhalatoire et un suivi adéquat est nécessaire. La normalisation de la perturbation de la fonction surrénalienne due à un traitement systémique au long cours nécessite beaucoup de temps. Avant le passage aux stéroïdes inhalatoires comme supplément à la dose d'entretien orale habituelle, le patient doit être stabilisé. Un traitement par corticoïdes systémiques doit être arrêté progressivement. Au bout d'environ sept jours, la dose journalière est réduite de 1 à 2,5 mg de prednisolone ou équivalent à intervalles d'au moins une semaine. La fonction corticosurrénalienne doit être contrôlée régulièrement.

Le passage à un traitement par stéroïdes inhalatoires se déroule sans problèmes chez la plupart des patients et assure une bonne fonction respiratoire. Cependant, dans les premiers mois suivant le passage au nouveau traitement, les patients requièrent une attention particulière jusqu'à la normalisation de la fonction hypothalamo-hypophysio-surrénalienne afin qu'ils puissent surmonter des situations difficiles comme des lésions, des opérations ou des infections graves. Lors de l'arrêt des corticostéroïdes systémiques, une aggravation des affections allergiques, comme

l'eczéma atopique et la rhinite, peut survenir, qui auparavant avaient été supprimées par les corticostéroïdes systémiques. Celles-ci peuvent être contrôlées par des antihistaminiques et un traitement topique.

L'utilisation de doses excessives ou un traitement au long cours par les glucocorticostéroïdes peut entraîner des effets secondaires systémiques comme le syndrome de Cushing, des symptômes cushingoides, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité osseuse, une cataracte, un glaucome et un retard de la croissance chez l'enfant. Par conséquent, il est important que la dose du stéroïde inhalatoire soit ajustée à la dose efficace la plus basse à laquelle un contrôle efficace peut être maintenu.

L'effet à long terme des stéroïdes intranasaux/inhalatoires chez l'enfant n'est pas entièrement élucidé. Il est en général admis que la croissance des enfants soumis à un traitement prolongé par glucocorticostéroïdes doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite.

Les maladies comme la varicelle et la rougeole peuvent présenter une évolution plus sévère en cas de traitement par glucocorticostéroïdes. Chez les patients qui n'ont pas contracté ces maladies, une prudence particulière s'impose afin d'éviter toute exposition. Si une exposition devait survenir, un traitement par immunoglobulines anti-varicelle-zona ou par immunoglobulines pour administration par voie intraveineuse obtenues à partir d'un pool peut être indiqué. Si une varicelle devait se développer, un traitement antiviral doit être envisagé.

Les patients devraient rincer leur bouche après l'inhalation afin de diminuer le risque d'infections à *Candida* et d'enrouement. En cas de muguet, un traitement local par un antimycosique est recommandé, le traitement par Qvar ou Qvar Autohaler pouvant être poursuivi.

La réponse au traitement devrait être surveillée au moyen de tests de la fonction pulmonaire. La technique d'inhalation devrait être contrôlée régulièrement.

Il faut attirer l'attention des sportifs sur le fait que cette préparation contient un principe actif qui peut entraîner des résultats de

Interactions

En raison de la concentration plasmatique extrêmement faible d'une inhalation, des interactions significatives sur le plan clinique sont peu vraisemblables. Cependant, la prudence est de rigueur lorsque Qvar ou Qvar Autohaler est administré conjointement avec des puissants inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole ou le ritonavir), étant donné qu'une exposition systémique plus élevée à la béclométasone est possible.

Inhalation concomitante de sympathomimétiques ou administration concomitante systémique ou intranasale de corticostéroïdes: cf. «Mises en garde et précautions».

Surdosage

La toxicité aiguë du dipropionate de béclométasone est faible. Le seul effet indésirable pouvant survenir après inhalation de grandes quantités en peu de temps, est une inhibition transitoire de la fonction hypothalamo-hypophysio-surrénalienne. Aucune mesure d'urgence particulière n'est nécessaire. Le traitement par Qvar ou Qvar Autohaler doit être poursuivi à la posologie recommandée. Une normalisation de la fonction hypothalamo-hypophysio-surrénalienne survient en l'espace de quelques jours. Lors de la prise prolongée de doses de béclométasone trop élevées, des signes d'un hypercorticisme peuvent survenir en plus d'une inhibition de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. L'hypercorticisme doit être traité comme une dépendance aux stéroïdes. Après stabilisation de son état, le patient peut poursuivre le traitement par Qvar ou Qvar Autohaler à la posologie prescrite.

Remarques particulières

Stabilité

Conserver Qvar et Qvar Autohaler à une température inférieure à 30 °C et hors de portée des enfants, à l'abri de la lumière directe, du rayonnement solaire ainsi que du gel.

Etant donné que le récipient est sous pression, celui-ci ne doit pas être ouvert avec violence ni être incinéré.

Mise à jour de l'information

Février 2007.

Ranitidine Helvepharm

Helvepharm AG

Antagoniste des récepteurs H 2

Composition

Principe actif: ranitidine (sous forme de chlorhydrate).
Comprimés à 150 mg et 300 mg.
Excipients pro compresso.

Propriétés/Effets

La ranitidine est un antagoniste de l'histamine au niveau des récepteurs H₂ et est caractérisée par une action spécifique.

L'histamine est fabriquée, stockée puis libérée par les mastocytes de la muqueuse gastrique en réponse aux stimuli du nerf vague et à la gastrine. La sécrétion acide est provoquée par l'interaction de l'histamine avec les récepteurs H₂ présents sur les cellules de la paroi gastrique, peut-être aussi par un transport actif de l'histamine à l'intérieur de la cellule. La ranitidine inhibe la sécrétion acide en déplaçant l'histamine des récepteurs H₂ de façon compétitive et dose-dépendante.

Pharmacocinétique

L'absorption de la ranitidine après administration par voie orale est rapide et le pic de concentration plasmatique est normalement atteint après 1-3 heures. L'absorption n'est pas ralentie en présence du bol alimentaire. Après administration orale de 150 mg, on obtient (avec une variation interindividuelle) des concentrations plasmatiques maximales d'environ 400 ng/ml. L'effet de premier passage hépatique est significatif et induit une biodisponibilité d'environ 50%.

La liaison aux protéines plasmatiques se situe entre 10 et 20%.

Le volume de distribution est de 1,16 l/kg après administration orale. La ranitidine franchit la barrière placentaire et se retrouve dans le lait. Le rapport des concentrations lait/plasma varie entre 1:1 et 1:4.

La ranitidine est métabolisée dans le foie par N-oxydation, S-oxydation et N-déméthylation.

Après administration orale, 16-36% de la ranitidine est éliminée sous forme inchangée, principalement par les reins. La durée moyenne de la demi-vie se situe entre 2,3 et 3 heures. La plus grande part de la ranitidine est éliminée par les reins 6 heures après la prise. En 24 heures, 40% de la ranitidine administrée par voie orale est excrétée dans l'urine, à la fois sous forme libre et sous forme métabolisée.

La part de la substance métabolisée non excrétée par les reins est éliminée dans les fèces. La fraction extrarénale normale de la dose Q₀ est de 0,3.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, la durée de demi-vie est doublée, voire triplée.

Indications/Possibilités d'emploi**Indications reconnues**

Ranitidine Helvepharm est indiqué pour les affections suivantes: ulcère duodénal, ulcère gastrique bénin, ulcères postopératoires, oesophagite de reflux, syndrome de Zollinger-Ellison.

Ranitidine Helvepharm est également indiqué pour la prévention des hémorragies dues à des ulcérations ou des érosions du tractus gastro-intestinal supérieur et pour la prévention des ulcères de stress.

Possibilités d'emploi

Dyspepsie acide. Prémédication anesthésique pour atténuer les conséquences du syndrome d'inhalation de liquide gastrique.

Posologie/Mode d'emploi

Les comprimés sont à avaler entiers, avec un peu de liquide.

Ulcère duodénal, ulcère gastrique bénin, ulcère postopératoire: la posologie usuelle est soit de 150 mg 2x/jour (le matin et le soir au coucher, indépendamment des repas), soit de 300 mg en prise unique, le soir au coucher, pendant 4-6 semaines.

La poursuite du traitement de base pour une seconde période de 4 semaines n'est que rarement nécessaire.

En cas d'ulcère duodénal, une posologie de 300 mg 2x/jour pendant 4 semaines permet d'obtenir, chez les patients de sexe masculin, un meilleur taux de guérison qu'une posologie de 150 mg 2x/jour ou de 300 mg 1x/jour au coucher, pendant 4 semaines. La posologie de 300 mg 2x/jour ne sera utilisée que si la posologie plus faible ne permet pas d'obtenir le résultat escompté. Cette augmentation posologique ne se traduit pas par une fréquence accrue d'effets indésirables.

L'administration, à titre prophylactique, de 150 mg par jour, au coucher, peut se révéler utile chez les patients qui répondent bien au traitement à court terme et aussi, en particulier, chez ceux qui ont une tendance aux récurrences.

Oesophagite de reflux: la posologie recommandée est de 150 mg 2x/jour ou de 300 mg 1x/jour, au coucher, pendant 12 semaines au plus.

En cas d'oesophagite de reflux d'intensité moyenne à sévère, la dose peut être augmentée jusqu'à 150 mg 4x/jour, pendant 12 semaines au plus.

Pour un traitement de longue durée, la dose recommandée est 150 mg 2x/jour.

Syndrome de Zollinger-Ellison: la dose initiale est de 150 mg 3x/jour (le matin, à midi et au coucher); si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée jusqu'à 600-900 mg/jour. Des doses journalières allant jusqu'à 6 g ont été bien tolérées.

Dyspepsie acide: la posologie recommandée est de 150 mg 2x/jour, pendant une période maximale de 6 semaines. Les patients réfractaires au traitement ou récidivant à courte échéance devraient être soumis à un examen approfondi.

Prémédication anesthésique: pour atténuer les conséquences d'inhalation de liquide gastrique (syndrome de Mendelson): 150 mg 2 heures avant l'induction anesthésique et, si possible, 150 mg la veille au soir.

Prévention des ulcères de stress, prévention des hémorragies dues à des ulcérations du tractus gastro-intestinal supérieur: le traitement doit débuter par l'administration de ranitidine par voie intraveineuse: administrer initialement 150-200 mg de ranitidine, en 3-4 injections i.v. ou sous forme d'infusion, puis continuer le traitement par voie orale, à une posologie de 2x/jour 150 mg.

Instructions spéciales pour le dosage

Pédiatrie: chez l'enfant souffrant d'un ulcère peptique, la dose recommandée est de 2-4 mg/kg de poids corporel 2x/jour per os, la dose journalière maximale étant de 300 mg. Cependant, ces recommandations ne s'appuient que sur une expérience pédiatrique encore limitée.

Insuffisance rénale: une insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine <30 ml/min) entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination et donc une élévation du taux plasmatique; la dose recommandée pour ces patients est de 150 mg par jour, répartie en deux prises.

Pour les patients hémodialysés et dialysés par voie péritonéale, il est conseillé de prendre la dose quotidienne de ranitidine immédiatement après la dialyse, compte tenu du fait que la ranitidine est éliminée par le processus de dialyse.

Limitations d'emploi**Contre-indications**

Chez les patients avec une hypersensibilité à la ranitidine ou à l'un des composants de Ranitidine Helvepharm, ce dernier ne devrait pas être utilisé.

Les patients atteints de porphyrie ne doivent pas être traités à la ranitidine car celle-ci peut induire une attaque de porphyrie aiguë.

Précautions

Les antihistaminiques H₂ peuvent masquer les symptômes d'un cancer gastrique et en retarder le diagnostic. Il faut donc s'assurer, avant le traitement, de l'absence d'ulcères malins chez les patients souffrant d'un ulcère d'estomac ou chez les patients âgés dont la symptomatologie dyspeptique s'est récemment modifiée.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être réduite (voir sous «Instructions spéciales pour le dosage»), compte tenu du fait que la ranitidine est en grande partie éliminée par les reins.

Comme la ranitidine est métabolisée dans le foie, la prudence s'impose également en cas d'insuffisance hépatique.

Des contrôles réguliers, en particulier chez les patients âgés, sont recommandés en cas d'ulcère gastro-duodénal et d'administration simultanée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Une alcalinisation du suc gastrique augmente le risque d'une colonisation par des germes pathogènes.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal, mais on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte.

La ranitidine passe la barrière placentaire et, jusqu'à présent, on ne connaît que partiellement les effets de cette substance sur le fœtus humain. Il est donc conseillé de limiter l'administration de Ranitidine Helvepharm chez la femme enceinte aux seuls traitements indispensables, tout particulièrement durant le premier trimestre de la grossesse.

La ranitidine diffuse dans le lait maternel. Le rapport des concentrations lait/plasma varie entre 1:1 et 1:4. Les mères traitées à la ranitidine devraient renoncer à l'allaitement car les connaissances actuelles des effets sur le nourrisson sont insuffisantes. On ne peut pas exclure une perturbation au niveau de la sécrétion d'acide gastrique.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ne se manifestent que rarement: maux de tête, fatigue, obnubilation, vertiges, éruptions cutanées - y compris des cas d'érythème exudatif multiforme, prurit, diarrhée, constipation, nausées, douleurs articulaires et musculaires.

On a relevé quelques cas isolés de: réactions d'hypersensibilité (éosinophilie, urticaire, fièvre, hypotension, oedème de Quincke, spasme laryngé, spasme bronchique, douleurs thoraciques, pancréatite aiguë, choc anaphylactique); leucopénie et/ou thrombocytopénie (généralement réversibles), agranulocytose, pancytopénie, parfois hypoplasie ou aplasie médullaire; arythmies telles que tachycardie, bradycardie, bloc AV; quelques cas isolés de gynécomastie et de diminution de la fonction sexuelle pendant le traitement (sans que le rapport de causalité ait pu véritablement être établi); troubles du système nerveux central, par exemple céphalées graves, états confusionnels, anxiété, hallucinations, quelques cas isolés de dépression (principalement chez des personnes âgées ou très malades, réversibles), troubles de la vue (réversibles); modifications passagères des tests hépatiques, hépatite avec ou sans ictère (hépatocellulaire, cholestatique ou mixte, généralement réversible); légère augmentation de la créatinine plasmatique (réversible).

De très rares cas de néphrite interstitielle aiguë ont été rapportés.

Interactions

La ranitidine ne se lie que faiblement au système oxydatif du cytochrome P450 dans le foie. Aux doses thérapeutiques recommandées, la ranitidine n'interfère donc pas avec la biotransformation des substances suivantes: le diazépam, la clométhiazole, le pentobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la warfarine, le propranolol, la lidocaïne et la théophylline.

L'administration simultanée d'antiacides ou de sucralfate diminue l'absorption des antagonistes des récepteurs H₂ au niveau du tractus gastro-intestinal. Il est donc conseillé de prendre ces substances 2 heures après la prise de ranitidine.

La prise simultanée de ranitidine peut affecter l'effet de médicaments dont l'absorption est dépendante du pH.

La ranitidine peut augmenter le taux plasmatique de nifédipine ou de nitrendipine et ainsi augmenter l'effet de ces substances.

La métoclopramide, la dompéridone et les médicaments anticholinergiques peuvent réduire jusqu'à 20% la biodisponibilité des antagonistes des récepteurs H₂ administrés simultanément.

En cas de dosage élevé, la ranitidine peut induire une diminution de l'élimination de la procaïnamide et de la N-acétylprocaïnamide (inhibition de la sécrétion tubulaire).

Surdosage

La ranitidine ayant une action très spécifique, la marge de sécurité de ce médicament est large.

En cas de surdosage et d'apparition de symptômes d'intoxication, il est recommandé de procéder d'abord à un lavage d'estomac, afin d'éliminer la quantité de substance non-résorbée. La ranitidine absorbée peut être évacuée par hémodialyse.

Remarques particulières

Les comprimés doivent être conservés à l'abri de la lumière et de l'humidité, à une température de 15-25 °C.

Numéros OICM

53859.

Mise à jour de l'information

Mars 2002.

RL88

Resyl Plus®

Novartis Consumer Health Schweiz AG

Antiitussif**Composition**

Gouttes: 1 ml (= 30 gouttes) de solution contient:

Principes actifs: guaifenesinum 100 mg, codeini phosphas hemihydricus 10 mg.

Adjuvants: ethanolum 455 mg (53% vol.), aromatica, saccharinum.

Sirup: 5 ml contiennent:

Principes actifs: guaifenesinum 100 mg, codeini phosphas hemihydricus 7,5 mg.

Adjuvants: ethanolum 250 mg (6% vol.); aromatica: vanillinum; saccharinum; 2,1 g sorbitolum équivalant à 2,1 g d'hydrates de carbone.

Resyl Plus®

Propriétés/Effets

La codéine est un alcaloïde de l'opium. En tant que pur agoniste de la morphine, elle élève le seuil absolu de stimulation du centre tussigène dans le bulbe rachidien et calme l'irritation à l'origine de la toux et réduit la fréquence des accès.

Par ailleurs, la codéine a une action antidiarrhéique et analgésique mais à des doses nettement supérieures à celles qui ont une action antitussive.

La durée d'action d'une dose thérapeutique de codéine est de 4-6 heures. Chez les patients présentant un déficit en CYP2D6, elle peut être nettement plus prolongée (voir Pharmacocinétique et Posologie/Mode d'emploi).

Du point de vue chimique, la guaifénésine appartient à la catégorie des dérivés du guaïacol. Elle fluidifie le mucus visqueux au niveau des bronches et favorise son expectoration, ce qui calme l'irritation à l'origine de la toux. La durée d'action d'une dose thérapeutique de guaifénésine est de 3-6 heures.

Le sirop contient un édulcorant, le sorbitol, qui n'est transformé que lentement en glucose et convient ainsi mieux aux diabétiques.

Pharmacocinétique

On ne dispose de données pharmacocinétiques que pour la guaifénésine et la codéine, mais non pas pour l'association des substances actives telle qu'elle se présente dans le Resyl Plus.

Guaifénésine

Absorption

Après administration orale sous forme de solution aqueuse, la guaifénésine est rapidement et complètement absorbée par le tractus gastrointestinal.

Distribution

Concentration plasmatique: On peut détecter les concentrations plasmatiques maximales de substance active inchangée (0,46 µg/ml) 15-30 minutes après une dose orale de 100 mg de guaifénésine.

Liaison aux protéines: moyenne: 37%.

On ne sait pas si la guaifénésine traverse la barrière placentaire ou passe dans le lait maternel.

Métabolisme

La guaifénésine est principalement métabolisée dans le foie essentiellement en acide bêta-(2-méthoxyphénoxy) lactique.

Élimination

Demi-vie plasmatique: moyenne: 1 heure.

Excrétion: la guaifénésine est excrétée sous forme de métabolites rapidement et presque complètement par les reins. 81% de la dose sont détectables dans les urines au bout de 4 heures, et 95% après 24 heures, exclusivement sous forme de métabolites, dont la plus grande partie consiste en acide bêta-(méthoxy-2 phénoxy) lactique.

Codéine

Absorption

Après administration orale sous forme de solution aqueuse, le phosphate de codéine est absorbé rapidement par le tractus gastrointestinal et sa biodisponibilité se situe entre 42% et 71% de la dose.

Distribution

Concentration plasmatique: Après une dose orale unique de 15 mg de phosphate de codéine, il est possible de mesurer un pic plasmatique moyen de 32 ng/ml au bout de 1 heure environ, la forme glucuronidée du médicament représente jusqu'à 85% de cette concentration.

Liaison aux protéines: moyenne: 25%.

Volume de distribution: 3,4 l/kg.

La codéine se distribue rapidement dans les tissus et atteint les muscles squelettiques ainsi que les reins, poumons, foie et la rate. Par contre, la distribution dans le cerveau est faible ; la plus grande partie se lie avec une faible affinité à différents récepteurs des opioïdes.

La codéine passe dans la circulation foetale et liées à la dose des concentrations actives du point de vue pharmacodynamique peuvent être atteintes dans le lait maternel.

Métabolisme

A différents degrés individuels, la codéine subit un important métabolisme dans le foie. Il s'effectue principalement par glycoconjuguaison (10-15% de la dose administrée) ainsi que par N-déméthylation en norcodéine (10-20%) et par O-déméthylation en morphine (5-15%). La norcodéine et la morphine font quant à elles l'objet d'une glycoconjuguaison.

La O-déméthylation de la codéine est médiée par le cytochrome P450 CYP2D6, une isozyme, et est ainsi soumise au même polymorphisme génétique que la 4-hydroxylation de la débrisoquine. Près de 10% de la population suisse sont homozygote pour le gène muté et présentent un déficit en CYP2D6. Le catabolisme de la codéine est fortement ralenti chez ces personnes dont «le métabolisme est lent».

Élimination

Demi-vie plasmatique: 2-3 heures.

Excrétion: 95% de la dose sont excrétés par voie urinaire dans les 48 heures, dont 5% sous forme de codéine inchangée; toutefois, la plus grande partie l'est sous forme de conjugués et de métabolites. L'élimination fécale est insignifiante.

Cinétique dans des cas cliniques particuliers

Chez les patients souffrant de maladie hépatique aiguë et chez les personnes présentant un déficit en CYP2D6, le métabolisme de la codéine est fort ralenti et il peut y avoir une accumulation du principe actif.

Chez les insuffisants rénaux, la demi-vie d'élimination de la codéine est prolongée à 9-18 heures et on ne peut pas exclure une élimination également ralentie de la guaifénésine en cas de fonction rénale altérée.

Indications/Possibilités d'emploi

Pour calmer l'irritation à l'origine de la toux et faciliter l'expectoration.

Posologie/Mode d'emploi

Gouttes

Adultes: 20-30 gouttes 3-4x/jour.

Il est préférable de prendre les gouttes dans de l'eau, de la tisane ou sur un morceau de sucre.

1 ml de solution équivaut à 30 gouttes.

Sirop

Adultes: 5-10 ml 3-4x/jour.

Resyl Plus gouttes contient 53% vol. d'alcool et Resyl Plus sirop en contient 6% vol. Resyl Plus sirop et gouttes ne conviennent pas aux enfants et adolescents.

L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 4 heures. Chez les insuffisants hépatiques ou les insuffisants rénaux au stade terminal, les dialysés ainsi que les patients présentant un déficit en CYP2D6, l'intervalle entre les doses doit être augmenté en raison de l'élimination ralentie de la codéine, en réduisant la posologie à 2-3 doses uniques par jour.

Utilisez la mesurette graduée jointe à l'emballage.

Parallèlement au traitement, il est recommandé de boire abondamment (p.ex. tisane, jus de fruits, etc.).

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à la codéine et à la guaifénésine (substances actives).

Crise aiguë d'asthme, maladie respiratoire obstructive chronique, insuffisance respiratoire.

Etats avec forte augmentation de la sécrétion de mucus comme p.ex. un syndrome d'hypersécrétion.

Traitement par les IMAO.

Dépendance aux opiacés.

Etant donné que la codéine diminue le péristaltisme et augmente le tonus et la segmentation intestinaux et peut aussi augmenter la pression dans le colon, le produit ne doit pas être utilisé en cas de diverticulite et après une intervention gastrointestinale.

Resyl Plus Sirop: intolérance au fructose, p.ex. en cas de déficit héréditaire en fructose-1,6-diphosphatase (le fructose est le produit du catabolisme de l'édulcorant sorbitol).

Précautions

Avant le début du traitement, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement étiologique particulier notamment: asthme bronchique, dilatation des bronches, cancer, obstacles intrabronchiques, infection des voies respiratoires, épanchement pleural, insuffisance ventriculaire gauche quelle que soit l'étiologie, embolie pulmonaire.

La prudence s'impose chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou des pneumopathies avec sécrétion importante de mucus ainsi que chez ceux présentant des troubles de la conscience.

En particulier aux doses plus élevées, il existe un risque de bronchospasme chez les asthmatiques bronchiques.

En cas de bronchospasme ou de réactions d'hypersensibilité, il convient d'arrêter immédiatement le traitement et de le signaler au médecin.

Chez les patients avec une toux productive, Resyl Plus doit être utilisé avec prudence car l'inhibition du réflexe tussigène peut provoquer une congestion indésirable de sécrétions dans les bronches avec risque accru d'infection des voies respiratoires et de bronchospasme.

Par mesure de sécurité, Resyl Plus ne doit être pris que pendant quelques jours en cas de constipation chronique, d'atteintes accompagnées d'une augmentation de la pression crânienne, d'hypovolémie ou de déficit en CYP2D6.

Si après un traitement de 3-5 jours, l'hypersécrétion de mucus accompagnée de toux ne disparaît pas, n'a

pas régressé de manière significative ou s'est aggravée, le médecin doit procéder à un réexamen du traitement et déterminer la présence éventuelle d'une affection maligne.

En cas de traitement prolongé, les effets indésirables peuvent être considérablement majorés en raison de l'accumulation dans le système nerveux central en particulier chez les patients présentant un déficit en CYP2D6. Un traitement au long cours peut en outre provoquer une accoutumance accompagnée d'une dépendance psychique et physique et un syndrome de sevrage peut se manifester chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine. Il existe une tolérance croisée à d'autres opioïdes.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

Les études chez l'animal ont démontré des effets indésirables sur le foetus. Une dépression respiratoire peut se manifester chez le nouveau-né car la codéine traverse la barrière placentaire. C'est pourquoi, les femmes enceintes ne doivent pas prendre ce médicament.

Etant donné que la codéine passe dans le lait maternel et peut provoquer une dépression respiratoire chez le nourrisson, il est nécessaire de renoncer à l'utilisation du Resyl Plus pendant l'allaitement. En cas de nécessité absolue, l'allaitement doit être interrompu.

Effets indésirables

La plupart des effets indésirables sont attribués à la codéine.

Fréquemment

Constipation, légère somnolence, légères céphalées.

Symptômes gastrointestinaux sous forme de nausées et de troubles épigastriques surtout au début du traitement.

Aux doses plus élevées: augmentation du tonus des muscles lisses (intestin, vessie, canaux biliaires), troubles de l'accommodation (diminution de la coordination visuelle et motrice, myosis), baisse de la tension artérielle, syncopes, dépression respiratoire et (surtout chez les patients avec des troubles préexistants de la fonction pulmonaire) oedème pulmonaire.

Aux doses plus élevées, la codéine peut en outre déclencher une libération importante d'histamine qui peut provoquer une hypotonie, une vasodilatation cutanée, un érythème, un urticaire et dans de rares cas un bronchospasme.

Rarement

Dépression respiratoire, somnolence, confusion mentale, agitation, état vertigineux, acouphène, sécheresse buccale, vomissements, diarrhée, allergies, bronchospasme. Dans des cas rares et en particulier chez les asthmatiques ou chez les patients atteints d'un urticaire chronique, le principe actif guaifénésine peut provoquer des réactions cutanées allergiques et dans des cas singuliers une sensation de chaleur, bradycardie et granulocytopenie.

Resyl Plus peut altérer la vigilance des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines, en particulier en cas de consommation concomitante d'alcool.

Risque de dépendance à la codéine: voir «Précautions».

Interactions

La codéine est un substrat du CYP2D6. La prise concomitante d'autres médicaments qui sont métabolisés par cette isozyme, peut provoquer une augmentation réciproque de la concentration des principes actifs, ralentir l'élimination et également majorer les effets indésirables. Ceci s'applique en particulier aux antidépresseurs (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, IMAO, antidépresseurs tricycliques), bêta-bloquants (p.ex. métoprolol, timolol), certains cardiotoniques (p.ex. le flécaïnide) et ce qu'on appelle les antihistaminiques non sédatifs (en particulier la terfénaire). C'est ainsi qu'il existe un risque d'hyperthermie, d'états d'agitation et de collapsus cardiovasculaire en cas d'utilisation concomitante d'un IMAO.

La prise concomitante de sérotoninergiques peut provoquer un syndrome sérotoninergique et les médicaments avec des propriétés sédatives comme les narcotiques, hypnotiques, sédatifs, neuroleptiques, H1-antihistaminiques ou l'alcool pris en même temps peuvent provoquer une majoration réciproque des effets sédatifs et de dépression respiratoire de ces substances.

Pour les sécrétolytiques: voir «Précautions».

Surdosage

En cas de surdosage avec Resyl Plus, la guaifénésine peut provoquer un relâchement musculaire. Toutefois les réactions provoquées par la codéine sont prédominantes. Un surdosage par la codéine peut se manifester directement (de manière aiguë) mais aussi

à la suite d'un traitement de quelques jours à des doses particulièrement élevées ainsi qu'en présence d'une élimination ralentie et peut provoquer les symptômes suivants: augmentation des effets indésirables mentionnés ci-dessus, en particulier des effets sur le système nerveux central, dépression respiratoire, myosis; dans des cas fréquents: vomissements, céphalées, rétention d'urine et constipation; parfois (surtout chez l'enfant), crampes, très forte somnolence voire stupeur, faiblesse musculaire, peau froide et moite ainsi que parfois bradycardie et chute de la tension artérielle conduisant à une cyanose, un collapsus et un coma.

Chez l'enfant, le seuil toxique est estimé à 2 mg/kg de poids corporel de codéine en prise unique et un surdosage aigu à 5 mg/kg de codéine en prise unique peut provoquer un décès.

Le traitement consiste à rétablir les échanges gazeux par intubation et ventilation assistée ou contrôlée. Contre la dépression respiratoire due à la codéine, on donnera une dose i.v. appropriée d'un antagoniste des opiacés comme par ex. la naloxone et on prendra simultanément les mesures nécessaires pour maintenir la respiration. Prière de se reporter aux informations destinées aux professions médicales concernant ces spécialités. En cas d'utilisation de naloxone, il convient de tenir compte de sa courte demi-vie.

Il peut être utile d'effectuer une vidange gastrique pour éliminer les restes de substance active non encore absorbés.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

La guaifénésine peut susciter des résultats faussement positifs dans le test à l'acide hydroxy-5 indolacétique destiné à détecter une carcinoïdose.

Informations

Un flacon intact de Resyl Plus sous forme de solution (gouttes) ou de sirop contient 200 mg à 300 mg de codéine. L'ingestion d'une grande partie ou de la totalité du contenu peut provoquer des signes d'intoxication grave et peut, en particulier chez le petit enfant, mener à la mort. Les préparations doivent dès lors être tenues hors de la portée des enfants.

Conservation

Conserver les gouttes et le sirop à l'abri de la lumière et de la chaleur (au-dessous de 30° C). Observer la date de péremption.

Numéros OICM

39032.

Mise à jour de l'information

Octobre 1999.
RL88

Revlimid®

Celgene International Sàrl

OEMéd

Composition

Principe actif: Lenalidomidum.

Excipients: Colorants: E132 (uniquement pour les gélules de 10 mg et de 15 mg), Excipients pro capsule.

Propriétés/Effets

Code ATC: L04AX04

Mécanisme d'action/Pharmacodynamie

La lenalidomide est un dérivé de la thalidomide. Elle constitue un mélange racémique. Elle possède aussi bien des propriétés immunomodulatrices que des propriétés anti-angiogénétiques.

La lenalidomide inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, dont le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et les interleukines 1 β (IL-1 β), 6 (IL-6) et 12 (IL-12) des cellules mononucléaires du sang périphérique stimulées par des lipopolysaccharides (LPS), et provoque une formation accrue de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 dans les cellules stimulées par LPS.

Elle induit la production d'IL-2 et d'interféron 1 γ (IFN-1 γ) et stimule la prolifération des cellules T ainsi que l'activité cytotoxique des cellules tueuses naturelles.

La lenalidomide inhibe la prolifération de différentes lignées de cellules cancéreuses hématopoïétiques. Dans les modèles d'angiogenèse *in vitro*, la lenalidomide inhibe l'angiogenèse par une inhibition du développement de micro-vaisseaux et de canaux cellulaires endothéliaux ainsi que par une inhibition de la migration de cellules endothéliales. La lenalidomide inhibe également la formation du facteur pro-angiogénétique VEGF dans les cellules PC-3 des cancers de la prostate.

Efficacité clinique

Deux études multicentriques randomisées, par groupes parallèles, en double aveugle, contrôlées contre placebo, ont été effectuées selon la même conception (MM-009 aux États-Unis et au Canada, MM-010 en Europe, en Israël et en Australie): 341 et 351 patients respectivement, souffrant d'un myélome multiple déjà traité par le passé avec un ou plusieurs régimes de chimiothérapie, ont été traités soit à la lenalidomide + dexaméthasone, soit à la dexaméthasone seule. Les analyses intermédiaires planifiées de façon prospective ont montré pour la lenalidomide associée à la dexaméthasone une supériorité significative ($p < 0,00001$) versus dexaméthasone seule en ce qui concerne le critère primaire TTP (délai jusqu'à une progression) médian, de 41,1 versus 20,1 semaines dans l'étude MM-009 (dans l'étude MM-010, le TTP médian n'est pas encore atteint). Les hazard ratios ont été de 3,73 (IC 2,15 à 4,4) et de 3,25 (IC 2,2 à 4,7) avec $p < 0,001$ dans les deux études. Pour la survie totale, les deux études ont montré ensemble un hazard ratio de 1,67 (IC 1,23 à 2,26), $p < 0,001$. Dans les deux études, le taux de réponse total a été significativement supérieur dans le bras sous lenalidomide-dexaméthasone que dans celui sous dexaméthasone seule: dans l'étude MM-009 52,9% vs 16,4%, et dans l'étude MM-010 50,0% vs 19,4%. Durée moyenne du traitement: environ 6 mois.

Pharmacocinétique

Absorption

La lenalidomide est rapidement absorbée, avec un T max de 1 heure. La biodisponibilité de la substance administrée par voie orale est d'environ 70%. L'administration avec un repas n'influence pas le degré d'absorption, mais le T max est prolongé et la C max est réduite de 36%. La pharmacocinétique de la lenalidomide est proportionnelle à la dose.

Distribution

La liaison de la lenalidomide aux protéines plasmatiques est faible (<30%). Le volume de distribution se situe vers 80 l. Il n'a pas été étudié si la lenalidomide franchit la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme

La lenalidomide est partiellement dégradée, mais non par des enzymes de phase I.

Élimination

Environ deux tiers d'une dose de lenalidomide sont éliminés sous une forme inchangée par voie rénale. La lenalidomide est soumise à une sécrétion tubulaire active. La clairance est de 300 ml/min. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures après une dose unique et de 7,6 heures après des doses multiples. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes le 4e jour. Les doses multiples ne conduisent pas à une accumulation.

Cinétique pour certains groupes de patients

On ne dispose pas de données concernant la pharmacocinétique chez les patients âgés, les patients pédiatriques ainsi que ceux présentant une insuffisance hépatique.

La lenalidomide est surtout éliminée sous forme de substance inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après une dose unique de 25 mg, en cas d'insuffisance rénale légère (cl. créat. 80-50 ml/min), l'AUC est augmentée de 25%, lors d'insuffisance rénale modérée (cl. créat. 50-30 ml/min) l'AUC est augmentée du triple, et lors d'insuffisance rénale sévère (cl. créat. <30 ml/min), et/ou d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse (période interdialysaire), d'un facteur 4 à 5. La demi-vie d'élimination est prolongée, lors d'insuffisance rénale modérée, d'une durée triple, passant à 9 à 10 heures.

Indications/Possibilités d'emploi

En association avec la dexaméthasone, pour le traitement des patients souffrant d'un myélome multiple qui ont déjà suivi un traitement médicamenteux antérieurement.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement doit être initié et surveillé par un hématologue ou oncologue expérimenté. La dose initiale recommandée est de 25 mg de Revlimid par voie orale une fois par jour les jours 1 à 21 de cycles consécutifs de 28 jours. Pendant les 4 premiers cycles de traitement, la dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale, une fois par jour, aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours, puis de 40 mg lors des jours 1 à 4. La posologie doit être poursuivie ou adaptée en fonction des signes cliniques et des valeurs de laboratoire.

Adaptation de la dose suite à une hématotoxicité

En présence d'une thrombocytopénie avec réduction du nombre de plaquettes à <30x 10⁹/l, le traitement à la lenalidomide doit être suspendu. Après normalisa-

tion du taux de thrombocytes, le traitement devrait être poursuivi à une posologie plus faible.

En présence d'une neutropénie avec réduction du nombre de neutrophiles à <0,5x 10⁹/l, le traitement à la lenalidomide doit être suspendu. Après normalisation du taux de neutrophiles, le traitement devrait être poursuivi à une posologie plus faible.

Mode d'administration

Les gélules Revlimid doivent être prises avec un peu d'eau hors des repas, toujours environ à la même heure. Elles ne doivent être ni ouvertes, ni croquées. Les mains doivent être lavées immédiatement après tout contact avec les gélules. Il faut veiller à ne pas aspirer la poudre contenue dans les gélules (par exemple à partir d'une gélule endommagée) et à éviter tout contact de la poudre avec la peau et les muqueuses. Si un contact avec la peau s'est néanmoins produit, la zone en question doit être lavée à l'eau et au savon. Dans le cas d'un contact avec les yeux, rincer à l'eau claire.

Posologies spéciales

Patients pédiatriques

Revlimid n'a pas fait l'objet d'études parmi les patients pédiatriques. Pour cette raison, Revlimid ne devrait pas être utilisé parmi ce groupe d'âge.

Patients âgés

Revlimid a été utilisé dans des études cliniques auprès de patients jusqu'à un âge de 95 ans. Sachant que les patients âgés peuvent présenter une fonction rénale réduite, la dose doit être soigneusement définie chez ce groupe de patients. La fonction rénale devrait être surveillée à intervalles réguliers, car lors de myélome multiple, la fonction rénale peut s'aggraver pendant le traitement.

Patients insuffisants rénaux

Lors d'insuffisance rénale légère (cl. créat. 80-50 ml/min), aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. Pour une recommandation de dosage en cas d'insuffisance rénale modérée (cl. créat. 50-30 ml/min) et sévère (cl. créat. <30 ml/min) nous ne disposons pas de suffisamment de données, ainsi l'administration ne peut pas être recommandée.

Patients insuffisants hépatiques

Revlimid n'a pas été étudié auprès de patients souffrant d'une insuffisance hépatique; il n'existe pas de recommandations posologiques spécifiques pour ce groupe de patients.

Contre-indications

Grossesse

Femmes en mesure de procréer, sauf si toutes les conditions d'un programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir «Mises en garde et précautions»).

Hypersensibilité à la substance active lenalidomide ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

Programme de prévention de la grossesse.

Programme pour les patientes

Les conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être remplies chez toutes les patientes, sauf chez celles dont l'incapacité de procréer est démontrée.

Critères pour l'évaluation du potentiel de procréer

Toute patiente ou conjointe de patient est considérée comme capable de procréer, à moins qu'elle ne remplit pas au moins l'une des conditions suivantes:

Âge ≥ 50 ans et aménorrhée naturelle depuis ≥ 1 an*.

Déficience ovarienne prématuration.

Salpingo-oophorectomie bilatérale, ligature des trompes ou hystérectomie par le passé. - Génotype XY, syndrome de Turner, aplasie de l'utérus.

* Une aménorrhée après un traitement anticancéreux n'exclut pas la capacité de procréer.

Consultation

La lenalidomide est contre-indiquée chez les femmes capables de procréer qui ne remplissent pas toutes les conditions ci-dessus: - La patiente comprend le risque tératogène auquel serait exposé un enfant à naître. - Elle comprend la nécessité d'une contraception fiable sans interruption commencée 4 semaines avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement, pauses de traitement comprises, et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement.

Même en cas d'aménorrhée, toute patiente capable de procréer doit respecter strictement toutes les recommandations futures pour une contraception efficace.

Elle doit être capable de respecter les exigences d'une méthode de contraception fiable. - Elle est informée et a compris les conséquences possibles d'une grossesse ainsi que la nécessité de consulter rapidement le médecin si une grossesse est suspectée.



Rhinogen®

Elle comprend la nécessité de faire des tests de grossesse toutes les 4 semaines et accepte de s'y soumettre. - Elle a confirmé avoir compris les risques et mesures de sécurité nécessaires dans le cadre d'un traitement au lénalidomide. Chez les femmes en mesure de procréer, le médecin prescripteur doit s'assurer que la patiente remplit les conditions indiquées ci-dessus:

La patiente remplit les conditions spécifiées par le programme de prévention de la grossesse, y compris confirmation d'une compréhension suffisante.

La patiente a appliqué des mesures contraceptives suffisantes au moins 4 semaines avant le début du traitement, continue à appliquer des mesures contraceptives suffisantes pendant toute la durée du traitement, pauses de traitement comprises, et continuera à les appliquer encore au moins 4 semaines au-delà de la fin du traitement. Chez les patientes nécessitant un traitement immédiat au lénalidomide, une contraception adéquate, associée à l'utilisation de préservatifs, doit être assurée pendant les 7 jours précédant le début du traitement:

Un test de grossesse fait avant le traitement soit négatif.

Contraception

Les femmes en mesure de procréer doivent appliquer une méthode de contraception fiable pendant les 4 semaines précédant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement, pauses de traitement comprises, et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement. Chez les patientes nécessitant un traitement immédiat au lénalidomide, une contraception adéquate, associée à l'utilisation de préservatifs, doit être assurée pendant les 7 jours précédant le début du traitement. Si une méthode de contraception fiable n'a pas été utilisée auparavant, la patiente doit être adressée à un service médical de consultation capable de conseiller et informer la patiente de façon approfondie pour le choix d'une méthode contraceptive fiable. Les méthodes de contraception suivantes peuvent être considérées comme fiables:

Méthodes indépendantes de la patiente

Implant.

Acétate de médroxyprogestérone retard.

Stérilisation.

Méthodes dépendantes de la patiente

Renoncement total aux rapports hétérosexuels.

Rapports hétérosexuels uniquement avec un partenaire stérilisé par une vasectomie attestée par deux examens confirmant l'absence de spermatozoïdes.

Contraceptifs oraux à la progestérone seule.

En raison du risque accru de thromboembolies veineuses sous lénalidomide, les contraceptifs oraux oestro-progestatifs ne sont pas recommandés. Si une patiente utilise déjà des contraceptifs oraux oestro-progestatifs, il convient de considérer le passage à une autre méthode de contraception. Le risque de thromboembolies veineuses persiste pendant 4 à 6 semaines après l'arrêt du contraceptif oral oestro-progestatif. Si aucune autre méthode ne peut être utilisée, on considérera une prévention antithrombotique pendant la durée d'utilisation du contraceptif oral oestro-progestatif. La patiente doit être dûment informée du risque de thromboembolie veineuse.

Les dispositifs intra-utérins (stérilets) sont associés à un risque accru d'infections lors de la mise en place et peuvent provoquer des saignements vaginaux ou règles irrégulières. Ces méthodes ne sont donc pas recommandées.

Test de grossesse

Des tests de grossesse avec une sensibilité d'au moins 25 UI/ml doivent être effectués chez les femmes capables de procréer. Chaque cas d'une patiente dont le test de grossesse est positif doit, sans attendre, être reporté au Swiss Teratogen Information Service (STIS) à Lausanne, au moyen du formulaire Swissmedic «Annonce d'effets indésirables suspects d'un médicament (EI)».

Avant le début du traitement

Un test de grossesse sous contrôle médical doit être réalisé lors de la consultation où le lénalidomide est prescrit ou au cours des trois jours suivant la visite chez le médecin prescripteur. À la date du test, la patiente doit avoir appliqué une méthode contraceptive fiable depuis au moins 4 semaines. Le test doit assurer que la patiente n'est pas enceinte au début du traitement au lénalidomide.

Avant le début du traitement chez les patientes nécessitant un traitement immédiat

Une détermination quantitative du taux sérique de hCG doit être faite immédiatement. Après 7 jours d'application d'une méthode de contraception efficace, associée à l'utilisation de préservatifs, le test doit être répété. Si les deux tests confirment que la patiente n'est pas enceinte, le traitement peut être commencé.

Pendant et après le traitement

Un test de grossesse doit être fait toutes les 4 semaines pendant le traitement, et 4 semaines après la fin du traitement. Ces tests de grossesse doivent être faits pendant les visites chez le médecin pour la prescription du lénalidomide ou dans les trois jours précédant une telle visite.

Les tests de grossesse et la prescription et remise de la lénalidomide doivent de préférence avoir lieu le même jour. La lénalidomide doit être remise au plus tard sous 7 jours à compter de la date de prescription.

Programme chez les patients de sexe masculin

En ce qui concerne les patients de sexe masculin traités à la lénalidomide, on ne dispose pas de données cliniques démontrant la présence de lénalidomide dans le sperme humain. Sous thalidomide, des effets ont été observés. Les hommes traités à la lénalidomide doivent remplir les conditions suivantes:

Ils doivent avoir compris le risque tératogène s'ils ont des rapports sexuels avec une femme en mesure de procréer. - Ils doivent avoir compris et accepté qu'ils doivent utiliser des préservatifs pour tous les rapports sexuels avec une femme en mesure de procréer pendant toute la durée du traitement, pauses de traitement comprises, et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement.

Le médecin prescripteur doit assurer que les patients de sexe masculin ont compris et accepté d'utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement, pauses du traitement comprises, et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement, s'ils ont des rapports sexuels avec une femme en mesure de procréer.

Les patients ne doivent en aucun cas faire un don de sperme pendant leur traitement à la lénalidomide ou pendant les quatre semaines suivant la fin de ce traitement.

Précautions supplémentaires

Les patients et patientes doivent être instruits de ne jamais donner ce médicament à d'autres personnes et de rapporter les gélules non utilisées à leur médecin ou à leur pharmacien à la fin du traitement.

Matériels d'information

Pour aider les patients et patientes à éviter les expositions foetales au lénalidomide, le titulaire de l'autorisation met des matériels d'information à la disposition du personnel médical et à la disposition des patients et patientes: - Information médicale.

Information destinée aux professionnels sur le programme de prévention de la grossesse sous Revlimid. - Marche à suivre pour la contraception.

Formulaire Swissmedic «Annonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament (EI)». - Déclarations de consentement (en double) avec Information destinée aux patientes et aux patients sur le programme de prévention de la grossesse de Revlimid, pour femmes en mesure de procréer, pour femmes non en mesure de procréer, pour hommes.

CD-ROM incluant les déclarations de consentement.

D'autres mises en garde et précautions

Les neutropénies et les thrombocytopenies font partie des principales toxicités susceptibles de limiter la dose de lénalidomide. C'est pourquoi un hémogramme complet - avec hémogramme différentiel, numération plaquettaire, hémoglobémie et hématocrite - doit être fait une fois par semaines pendant les 8 premières semaines du traitement, et une fois par mois par la suite. Une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire (voir la section «Posologie/Mode d'emploi»). Les patients doivent être encouragés à informer le médecin traitant s'ils présentent de la fièvre ou des saignements (y compris pétéchies ou épistaxis). La lénalidomide a des effets immunosuppresseurs puissants. Par conséquent, la prudence est de mise lors d'une administration concomitante avec d'autres agents immunomodulateurs. L'efficacité de certains vaccins peut être affectée. En raison du risque d'infection, l'administration de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement au lénalidomide. Une hypothyroïdie ayant été observée, les valeurs thyroïdiennes doivent être contrôlées avant le début du traitement et pendant le traitement.

Le risque de thromboses veineuses profondes (TVP) et d'embolies pulmonaires (EP) est accru. On surveillera donc très attentivement l'apparition éventuelle de symptômes d'une thrombose ou d'une thromboembolie. Les patients doivent être instruits de consulter un médecin s'ils observent l'apparition de symptômes tels que souffle court, toux, douleurs thoraciques ou douleurs et/ou gonflement des membres supérieurs ou inférieurs. Étant donné que les traitements aux préparations d'érythropoïétines et les traitements hormonaux substitutifs peuvent accroître le risque de thromboembolies, il convient de renoncer à ces types de traitements.

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé sous lénalidomide. Un traitement concomitant avec des médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT ou un traitement de patients souffrant d'un syndrome du QT long exige un maximum de prudence et des contrôles réguliers par ECG.

Les gélules Revlimid contiennent du lactose. Les patients souffrant d'un déficit de lactase de Lapp (une intolérance héréditaire rare au lactose) ou d'une malabsorption de glucose et de galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions

La lénalidomide n'est pas dégradée par les enzymes de phase I et ne se lie qu'en faible mesure aux protéines plasmatiques. Les interactions dues au cytochrome P450 ou à la liaison aux protéines sont donc improbables. La lénalidomide étant soumise à une sécrétion tubulaire active, des interactions avec d'autres médicaments soumis à une sécrétion tubulaire active sont possibles. On ne dispose que de peu de données de valeurs accrues d'acide urique.

La lénalidomide (10 mg) n'a pas influencé la pharmacocinétique d'une dose unique de warfarine R/S administrée en même temps.

Une dose unique de 25 mg de warfarine R/S n'a pas influencé la pharmacocinétique de la lénalidomide administrée en même temps. Un traitement aux coumarines n'est pas recommandé en raison du risque élevé de thrombocytopenie. Lors d'une administration concomitante de digoxine et de lénalidomide, aucune modification cliniquement significative des taux de digoxine ou de lénalidomide n'a été observée.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

La lénalidomide est difficile à dialyser.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Conserver dans l'emballage d'origine hors de la portée des enfants, à une température ne dépassant pas 25 °C.

Remarques concernant la manipulation

Comme pour les cytostatiques, une prudence particulière est indiquée lors de la manipulation et de l'évacuation de Revlimid (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Mise à jour de l'information

Août 2007.

Rhinogen®

IBSA Institut Biochimique SA

Crème nasale

Composition

Principe actif: acidum hyaluronicum sous forme de natrii hyaluronas.

Crème nasale: natrii hyaluronas 2 mg.

Excipients: laurilsulfas; conserv.: E 216, E 218, natrii dehydroacetat, excipients ad unguentum pro 1 g.

Propriétés/Effets

L'acide hyaluronique est un mucopolysaccharide acide d'origine biologique (glycosaminoglycane), qui constitue plus de 50% de la substance fondamentale du derme, et qui est caractérisé par sa capacité à retenir une grande quantité d'eau.

Chez l'homme, il est présent en concentrations élevées dans l'humeur vitrée, le liquide synovial, le cartilage osseux.

Un déficit local en acide hyaluronique entraîne une régénération insuffisante des fibrilles du tissu conjonctif, un faible taux de régénération du tissu vasculaire, une diminution de l'activité phagocytaire des histiocytes ainsi que de la prolifération des fibroblastes.

Pharmacocinétique

L'application topique d'acide hyaluronique sur une peau normale ou blessée n'entraîne qu'une absorption systémique extrêmement réduite, variable et indépendante du nombre d'applications et de l'intensité de la peau.

En cas d'absorption systémique, l'acide hyaluronique exogène disparaît rapidement de la circulation sanguine et se concentre surtout dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le foie et la rate. Sa clearance est essentiellement extrarénale et il est dégradé par un système à haute capacité situé principalement dans le foie où il subit l'action d'enzymes qui le scindent en saccharides simples, ces molécules étant par la suite incorporées dans le cycle normal de métabolisation des hexoses.

Indications/Possibilités d'emploi*Indications reconnues*

Pour hydrater la muqueuse nasale sèche (rhinite sèche).

Comme traitement postopératoire, par exemple, à la suite d'une intervention au niveau de la cloison des fosses nasales.

Posologie/Mode d'emploi

Introduire 3 à 4 fois par jour une petite quantité de crème dans chaque narine et masser légèrement contre les ailes du nez. Rhinogen crème nasale n'est pas indiquée pour une application à long terme (max. 2 à 4 semaines).

Limitations d'emploi*Contre-indications*

Hypersensibilité individuelle connue à l'un ou plusieurs des composants.

Grossesse, allaitement

Catégorie de grossesse B. Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal mais on ne dispose pas d'études contrôlées chez la femme enceinte.

Effets indésirables

Une légère sensation de prurit au niveau de la muqueuse nasale peut apparaître occasionnellement.

Très rarement, mais surtout s'il est prolongé, l'emploi d'acide hyaluronique peut entraîner des phénomènes de sensibilisation.

Dans ce cas, il faut interrompre le traitement et instaurer une thérapie appropriée.

Interactions

A ce jour, l'application topique concomitante d'antibiotiques ou d'autres agents thérapeutiques locaux n'a donné lieu à aucune interaction ou incompatibilité avec Rhinogen.

Surdosage

Aucun risque de surdosage.

Remarques particulières

Les médicaments doivent être tenus hors de portée des enfants.

Conservation

Il est recommandé de conserver Rhinogen dans un endroit sec à température ambiante (15-25 °C).

Dans son conditionnement d'origine, la crème ne peut être utilisée que jusqu'à la date indiquée sur l'emballage par «EXP».

Numéros OICM

54083.

Mise à jour de l'information

Août 1998.

RL88

SabCaps®

Vifor SA

Médicament phytothérapeutique contre les troubles prostatiques au stade initial

Composition

1 capsule contient: 320 mg d'extrait sec alcoolique de drupes de sabal ainsi que des excipients.

Propriétés/Effets

SabCaps est un médicament phytothérapeutique à base d'un extrait alcoolique lipophile de drupes de sabal. Des essais pharmacologiques avec des extraits lipophiles de sabal ont montré des effets anti-congestifs et antiandrogènes. Cet effet antiandrogène vise spécialement la prostate et se base sur une inhibition de la liaison aux récepteurs androgènes et la production de dihydrotestostérone. Les troubles de la miction dus à l'hyperplasie de la prostate comme la pollakiurie, la nycturie, la faiblesse du jet ou l'urine résiduelle sont atténués.

Indications/Possibilités d'emploi

Troubles de la miction lors d'hyperplasie prostatique bénigne (stade I et II selon Alken resp. stade II et III selon Vahlensieck) comme l'envie impérieuse d'uriner, début retardé de la miction, faiblesse ou discontinuité du jet, fuites postmictionnelles et sensation d'une vidange incomplète.

Posologie/Mode d'emploi

1 fois par jour 1 capsule avec beaucoup de liquide avec un repas. La prise des capsules devrait se faire toujours à la même heure du jour.

Effets indésirables

Rarement de légers troubles gastriques ou intestinaux peuvent apparaître.

Interactions

Aucune connue à ce jour.

Remarques particulières

La durée de conservation du médicament est de 3 ans. Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur l'emballage avec la mention «Exp.».

Numéros OICM

54823.

Mise à jour de l'information

Juin 1998.

RL88

Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel»

Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG

Solution stérile pour rinçages et perfusion

Composition

1000 ml contiennent:

Chlorure de sodium 9,0 g, chlorure de potassium 0,3 g, chlorure de calcium dihydrate 0,4 g, bicarbonate de sodium 0,1 g.

Eau pour préparations injectables q.s. ad 1000 ml.

Electrolytes: Na+ 155,2 mmol/l, K+ 4,0 mmol/l, Ca++ 2,7 mmol/l, Cl- 163,3 mmol/l, HCO3- 1,2 mmol/l.

Osmolarité théorique: 329 mOsm/l.

Numéros OICM

43206.

Présentation

Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» sol perf 100 ml.

Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» sol perf 250 ml (Fr. 12.55).

Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» sol perf 500 ml (Fr. 12.75).

Sol. Physiolog. Ringeri «Bichsel» sol perf 1000 ml (Fr. 13.40). [B]

Solmucalm®

IBSA Institut Biochimique SA

Sirop contre la toux**Composition***Principes actifs*

Sirop pour enfants: 100 mg de N-acetylcysteinum et 2,0 mg de chlorphenamini maleas pro 5 ml.

Sirop pour adultes: 200 mg de N-acetylcysteinum et 4,0 mg de chlorphenamini maleas pro 10 ml.

Excipients pour les sirops: aromatica, cons.: kali sorbas (E 202), natrii benzoas (E 211), excip. ad solutionem. Arômes: fraise/framboise (sirop pour enfants), abricot/tropical (sirop pour adultes).

Propriétés/Effets

Solmucalm contient deux principes actifs: la N-acétylcystéine et la chlorphénamine.

La N-acétylcystéine est un dérivé de la cystéine avec un groupe thiol libre réactif (nucléophile), qui possède des propriétés mucolytiques et antioxydantes.

La N-acétylcystéine fluidifie les sécrétions des voies respiratoires, favorise l'expectoration et calme ainsi le réflexe de la toux. La durée de l'effet d'une dose thérapeutique unique de N-acétylcystéine est de 4 à 6 heures.

La chlorphénamine est un antihistaminique H 1. Elle antagonise diverses actions physiologiques et pathologiques de l'histamine, p.ex. la constriction de la musculature lisse des bronches et de la paroi intestinale. De plus, elle possède des propriétés sédatives. La durée de l'effet d'une dose thérapeutique unique de chlorphénamine est de 4 à 6 heures.

L'association des deux substances forme un sirop doté de propriétés expectorantes, calmantes de la toux et sédatives.

L'action sédative a un effet favorable surtout lors de quintes de toux nocturnes qui perturbent le sommeil.

Pharmacocinétique*Absorption*

L'absorption de la N-acétylcystéine après administration orale est rapide et complète; les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après la prise. La biodisponibilité de la N-acétylcystéine est d'environ 10%.

La chlorphénamine apparaît dans le plasma après 30 à 60 minutes et le pic plasmatique est obtenu après 2 à 6 heures.

L'ingestion concomitante de nourriture diminue tant la vitesse d'absorption que la quantité absorbée. La biodisponibilité de la chlorphénamine sous forme de sirop est d'environ 60-70%.

En cas d'administration répétée dans la même journée, la chlorphénamine se cumule et l'équilibre dynamique («steady state») des taux plasmatiques n'est atteint qu'après 1 à 2 semaines.

Distribution

La N-acétylcystéine diffuse principalement dans le milieu aqueux de l'espace extracellulaire. Elle se localise surtout au niveau du foie, des reins, des poumons et dans le mucus bronchique. Dans l'organisme, la N-acétylcystéine se trouve soit sous forme libre, soit liée aux protéines plasmatiques (environ 78%) de manière réversible par des ponts disulfures. Son volume de distribution est de 500 ml/kg.

Le volume de distribution de la chlorphénamine est de 1-10 l/kg. Dans le plasma les 69 à 72% sont liés aux protéines.

Il n'est pas connu si la N-acétylcystéine franchit la barrière placentaire ou si elle est excrétée dans le lait maternel. En revanche, la chlorphénamine franchit la barrière hémato-encéphalique et elle est excrétée en faibles quantités dans le lait maternel, mais il n'est pas connu si, à l'instar d'autres antihistaminiques H 1 (p.ex. la diphénhydramine), elle franchit la barrière placentaire.

Métabolisme

La métabolisation de la N-acétylcystéine commence immédiatement après la prise du médicament: elle est déacétylée au niveau de la paroi intestinale et lors de son premier passage hépatique. Les métabolites principaux sont la cystine et la cystéine.

La chlorphénamine est métabolisée lors de son passage à travers la muqueuse gastro-intestinale et dans le foie (effet de premier passage), en un métabolite monodéméthylé (22% environ) et un métabolite didéméthylé (3% environ).

Élimination

L'élimination de la N-acétylcystéine se fait essentiellement par les reins sous forme de métabolites inactifs. La demi-vie d'élimination est d'environ 1,3 h. Environ 30% de la dose administrée sont éliminés directement par voie rénale.

L'élimination de la chlorphénamine et de ses métabolites est essentiellement rénale; 20-35% de la dose absorbée de chlorphénamine sont excrétés de manière inchangée. La demi-vie terminale peut varier largement entre 13 h et 30 h et elle dépend du pH de l'urine; dans l'urine alcaline elle atteint des valeurs inférieures. La N-acétylcystéine, par contre, peut augmenter l'excrétion de la chlorphénamine par une action tamponnante et acidifiante de l'urine.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

En raison de la métabolisation de la N-acétylcystéine et de la chlorphénamine dans le foie et l'élimination par voie rénale, une atteinte des fonctions de ces organes peut être accompagnée d'une prolongation de la demi-vie d'élimination et/ou d'une accumulation des substances inchangées ou de leurs métabolites.

Indications/Possibilités d'emploi

Solmucalm est indiqué dans tous les cas où il est utile de combattre la toux, de faciliter l'expectoration, de libérer les voies respiratoires. Traitement de la toux accompagnant les affections aiguës ou chroniques des voies respiratoires: bronchites, laryngotrachéites, rhino-pharyngites.

Toux accompagnant les maladies infantiles, la grippe et les refroidissements.

Posologie/Mode d'emploi*Posologie usuelle*

Enfants de 3 à 6 ans: 5 ml de sirop pour enfants 3x/jour.

Enfants de 6 à 12 ans: 5 ml de sirop pour enfants 3x/jour. Selon la réponse individuelle de l'enfant, on peut augmenter la dose à 10 ml de sirop pour enfants 3x/jour.

Adultes et enfants de plus de 12 ans: 10 ml de sirop pour adultes 3x/jour.

Préparation du sirop: enlever la languette et pousser à fond le bouchon. Par cette opération, la poudre contenue dans le bouchon tombe dans le flacon. Agiter énergiquement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.

Pour prendre le médicament, dévisser le bouchon et verser la quantité de sirop nécessaire jusqu'à la ligne correspondante à l'intérieur de la mesurette. Après chaque prise, revisser soigneusement le bouchon.

Si la production excessive de mucus accompagnant la toux ne régresse pas après une semaine de traitement, le diagnostic devrait être réévalué par un médecin et, le cas échéant, un traitement spécifique, responsable des troubles, mis en place.

Limitations d'emploi*Contre-indications*

Hypersensibilité à l'un des composants; ulcère peptique actif; glaucome à angle fermé; risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthroprostatiques; attaque aiguë d'asthme bronchique; traitement simultané par un inhibiteur MAO et jusqu'à 2 semaines après la fin d'un tel traitement; dernier trimestre de la

grossesse; allaitement.

Ne disposant pas de données sur les petits enfants, l'emploi en dessous de 3 ans est contre-indiqué.

Précautions

La prudence est recommandée dans les cas suivants:

risque d'hémorragies gastro-intestinales (ulcère peptique latent, varices oesophagiennes), car la N-acétylcystéine peut provoquer des vomissements; hyperréactivité du système bronchique (asthme bronchique) en raison du risque de spasmes bronchiques;

insuffisance respiratoire (emphysème, bronchite chronique); hyperthyroïdisme, maladies cardiovasculaires ou hypertension;

chez les enfants en raison de la marge thérapeutique de la chlorphénamine, plus étroite chez l'enfant que chez l'adulte (voir «Surdosage»).

L'apparition de réactions d'hypersensibilité demande l'interruption immédiate du traitement et, le cas échéant, les mesures qui s'imposent (voir «Surdosage»).

Lors d'un traitement de longue durée, les fonctions hépatiques devraient être surveillées.

L'administration simultanée d'un antitussif à action centrale tel que p.ex. codéine ou dextrométhorphan est irrationnelle, car l'inhibition du réflexe de la toux (et du mécanisme d'autonettoyage des voies respiratoires) peut provoquer une accumulation dangereuse des sécrétions fluidifiées et augmenter le risque d'un bronchospasme et d'une infection des voies respiratoires.

Le maléate de chlorphénamine peut provoquer de la somnolence et diminuer ainsi la capacité de réaction. Cet effet peut être renforcé par la consommation d'alcool. Il y a lieu de signaler ce risque aux conducteurs de véhicules et aux utilisateurs de machines.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C: des études chez la femme ou chez l'animal ne sont disponibles ni pour la N-acétylcystéine ou la chlorphénamine prise séparément, ni pour leur combinaison, et l'on manque d'expérience quant à leur administration simultanée chez les femmes enceintes. Etant donné qu'il n'est pas connu si ces substances franchissent la barrière placentaire, Solmucalm ne devrait être donné pendant les deux premiers trimestres de la grossesse qu'en cas d'indication impérative. Pendant le dernier trimestre, il ne doit pas être employé, puisqu'il ne peut être exclu qu'il provoque des effets indésirables graves, p.ex. des convulsions dues à la chlorphénamine, chez le fœtus ou le nouveau-né.

Allaitement

Etant donné qu'il n'est pas connu si la N-acétylcystéine est excrétée dans le lait maternel mais que cela est le cas pour la chlorphénamine et que cet antihistaminique peut provoquer des effets indésirables potentiellement graves chez le nourrisson, Solmucalm ne doit pas être administré en période d'allaitement. En cas d'indication impérative, la mère doit cesser d'allaiter.

Effets indésirables

Les effets indésirables de Solmucalm sont dominés par ceux de la chlorphénamine: l'effet sédatif se manifeste fréquemment (somnolence, diminution de la capacité de réaction; voir «Précautions»). Les effets anticholinergiques de la chlorphénamine peuvent se manifester occasionnellement, comme par exemple: sécheresse de la bouche, du nez et de la gorge, constipation, troubles de l'accommodation de l'oeil, troubles de la miction, déclenchement d'un glaucome, agitation (surtout chez les enfants), nervosité, insomnie.

Des cas isolés de dépression de la moelle osseuse ont été signalés avec la chlorphénamine.

Des effets indésirables occasionnels sous forme d'intolérance gastrique (brûlures d'estomac, nausées, vomissements, diarrhée) ainsi que de l'urticaire, des céphalées, de la fièvre et des bourdonnements d'oreille peuvent aussi se manifester; ils sont liés surtout à la N-acétylcystéine. Dans de rares cas et surtout chez les patients prédisposés, une hypersensibilité sous forme de réactions de la peau (exanthème, prurit, urticaire) et des voies respiratoires (bronchospasmes, surtout chez les patients atteints d'asthme bronchique; voir «Précautions»). Comme pour toutes les préparations contenant de la N-acétylcystéine, il est possible qu'une odeur désagréable passagère apparaisse à l'expiration, due probablement à la libération d'hydrogène sulfuré à partir de ce principe actif.

Interactions

N-acétylcystéine

En raison de son groupe SH libre, la N-acétylcystéine peut diminuer l'efficacité de certains

antibiotiques, p.ex. diverses pénicillines, tétracyclines et céphalosporines, certains aminoglycosides, macrolides et amphotéricine B. De plus, les taux tissulaires d'amoxicilline peuvent augmenter lorsque cet antibiotique est administré en même temps que la N-acétylcystéine. Par conséquent, les antibiotiques cités ne doivent pas être mélangés avec le sirop et en cas de co-prescription de Solmucalm avec les formes orales des antibiotiques cités, il est conseillé de prendre séparément les deux médicaments avec au moins 2 heures d'intervalle entre l'un et l'autre.

En cas d'administration simultanée de nitroglycérine, les effets vasodilatateurs et inhibiteurs de l'agrégation thrombocytaire de cette dernière peuvent être renforcés.

Administration simultanée d'un antitussif à action centrale: voir «Précautions».

Chlorphénamine

L'interaction entre la chlorphénamine et la phénytoïne (antépileptique) se traduit par une élévation de la tension artérielle.

Une crise hypertensive peut survenir en cas d'association à un inhibiteur de la MAO, (voir «Contre-indications»). La chlorphénamine peut renforcer l'action de la procabazine et diminuer les actions de la bêta-histidine et des corticostéroïdes. Lors de l'administration simultanée d'un sédatif central (barbituriques, benzodiazépines, clonidine, dérivés morphiniques, etc.) il faut s'attendre à un renforcement de l'effet. L'atropine et les autres substances atropiniques (antidépresseurs tricycliques, antiparkinsoniens et antispasmodiques du genre anticholinergiques, etc.) renforcent les effets indésirables atropiniques (voir «Effets indésirables»).

L'alcool peut renforcer l'effet sédatif causé par la chlorphénamine et l'ingestion d'alcool pendant le traitement est déconseillé.

Surdosage

Un surdosage aigu de Solmucalm provoque une intensification des effets indésirables énumérés ci-dessus et une augmentation des risques décrits sous «Précautions». Les effets d'un surdosage aigu seront dominés par les effets toxiques de la chlorphénamine: ces effets se manifestent entre 30 minutes et 2 heures après l'absorption de la dose et peuvent persister pendant plusieurs jours: agitation (surtout chez l'enfant), dépression du système nerveux central (surtout chez l'adulte), rigidité musculaire, convulsions, hyperthermie, hypotension, collapsus cardiovasculaire, paralysie du centre respiratoire et coma. Les enfants réagissent de façon particulièrement sensible à un surdosage de chlorphénamine et, dans certains cas isolés, un surdosage de chlorphénamine chez de petits enfants a entraîné la mort.

Le traitement est symptomatique et de soutien, y compris la respiration artificielle et les anticonvulsifs, si nécessaire.

Remarques particulières

Informations

Solmucalm contient un édulcorant, le Lycasin 80/55, obtenu par hydrogénation du glucose, qui n'est pas métabolisé par les bactéries de la plaque dentaire: il est donc non cariogène. Le Lycasin est non diabéto-gène.

Il faut tenir compte du fait que le contenu calorique total de 5 ml de sirop pour enfants correspond à 10 kcal (42 kJ) et que 10 ml de sirop pour adultes correspondent à 20 kcal (84 kJ).

La légère odeur sulfurée qui se dégage lors de l'ouverture du flacon de sirop se dissipe rapidement et n'a aucune influence sur l'efficacité du produit.

Incompatibilité

La N-acétylcystéine est incompatible avec la plupart des métaux et des substances oxydantes.

Conservation

Un flacon intact de sirop de Solmucalm contient une quantité de chlorphénamine qui, lors d'une ingestion accidentelle, peut provoquer des effets indésirables graves, voire fatals chez le petit enfant. Le patient doit être averti qu'il est impératif de conserver ce médicament hors de portée des enfants.

Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée sur l'emballage par «EXP».

Solmucalm Sirop (pour adultes ou pour enfants) une fois reconstitué, se conserve pendant 14 jours à température ambiante.

Numéros OICM

53336.

Mise à jour de l'information

Mai 1999.

RL88

Comprimés pelliculés

Association d'antihypertenseurs Association d'un antagoniste calcique non dihydropyridinique et d'un inhibiteur de l'ECA

Composition

Principes actifs: Verapamil hydrochloridum, Trandolaprilum.

Comprimés pelliculés 180 mg de chlorhydrate de vérapamil et 2,0 mg de trandolapril.

Excipients Excip. pro compr. obduct.

Propriétés/Effets

Tarka contient les deux substances antihypertensives vérapamil et trandolapril, qui se combinent avantageusement par leur mécanisme d'action spécifique.

L'effet antihypertenseur du vérapamil repose sur sa capacité marquée de bloquer l'entrée de calcium dans la cellule. L'inhibition du flux transmembranaire des ions calcium diminue les résistances artérielles périphériques, induit une relaxation de la cellule musculaire lisse des vaisseaux et entraîne une baisse de la pression artérielle pathologiquement élevée tout en réduisant la postcharge.

Après administration orale, le trandolapril est rapidement hydrolysé en trandolaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Il en résulte une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), qui joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle et du volume plasmatique. Les résistances artérielles périphériques sont diminuées. Tout comme les autres inhibiteurs de l'ECA (IEC), le trandolapril inhibe la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice.

L'association du trandolapril et du vérapamil retard garantit que l'effet antihypertenseur de Tarka dure au-delà de 24 h, de sorte qu'une seule prise quotidienne s'avère suffisante.

Pharmacocinétique

Remarque générale

Aucune interaction pharmacocinétique n'est connue entre le vérapamil et le trandolapril. La biodisponibilité des deux molécules associées ne se distingue pas de celle des deux substances prises séparément. Les propriétés pharmacocinétiques des monosubstances, soit du vérapamil retard et du trandolapril à libération conventionnelle, sont donc transposables à leur association. Au sein de cette dernière, le vérapamil se présente sous une forme retard, afin d'assurer un effet sur 24 h tout comme le trandolapril resp. le trandolaprilate.

Absorption

Administré par voie orale, le vérapamil est absorbé à plus de 90% au niveau de l'intestin grêle. En raison d'un intense effet de premier passage, la biodisponibilité moyenne n'est que de 22%, avec une dispersion relativement importante (10-35%). L'absorption n'est pas modifiée par la prise d'aliments, mais le jus de grape-fruit augmente la biodisponibilité du vérapamil en inhibant l'effet de premier passage.

Après administration de vérapamil retard, le pic de concentration plasmatique (C_{max} = 55-265 ng/ml) est atteint dans les 3 à 5 h. Après administration répétée de vérapamil retard, l'état d'équilibre est atteint dans les 4 jours.

Le trandolapril est absorbé rapidement, le pic de concentration plasmatique (c_{max}) du trandolapril est atteint 30 minutes (t_{max}) après l'administration. La quantité absorbée représente 40-60% de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments. La biodisponibilité absolue du trandolaprilate, le métabolite actif du trandolapril, est de 13-14%.

Le pic de concentration plasmatique du trandolaprilate (C_{max} = 2,5-9 ng/ml) est atteint au bout de 4 à 6 h. Après administrations itératives, l'état d'équilibre est atteint au bout de 4 jours environ.

Distribution

La liaison du vérapamil aux protéines plasmatiques est d'env. 90%. Le vérapamil traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel où sa concentration est tellement faible qu'il ne faut pas s'attendre à un effet pharmacologique notable chez le nourrisson. Le volume de distribution est de 6 l.

Quant au trandolapril, on ignore s'il franchit la barrière placentaire et s'il passe dans le lait maternel.

La liaison du trandolapril aux protéines plasmatiques est supérieure à 80%. Le volume de distribution est de 18 l.

Métabolisme

Le vérapamil est presque entièrement métabolisé. Sur ses 12 métabolites identifiés, seul le norvérapamil exerce une activité pharmacologique appréciable (env. 20% de l'activité du vérapamil). 6%

de la dose de vérapamil sont excrétés sous forme de nor-vérapamil.

Le trandolapril est rapidement hydrolysé en trandolaprilate, son métabolite actif. Divers processus de cyclisation aboutissent en outre à la formation des bêta-lactames correspondants, soit les dérivés dicétopipéraziniques (DCP) du trandolapril et du trandolaprilate, qui n'ont pas d'activité IEC. Une autre voie de biotransformation est la glucuroconjugaison du trandolapril et du trandolaprilate. Seule une faible fraction du trandolapril est éliminée inchangée dans les urines.

Élimination

L'élimination du vérapamil et de ses métabolites est essentiellement (à 70%) rénale, dont 3 à 4% sous forme inchangée. 16% du vérapamil sont excrétés dans les fèces.

Pour ce qui est de l'élimination du plasma de la substance absorbée, dont la libération n'est plus différée, on a déterminé des demi-vies allant de 5 à 7 h. De très faibles quantités du trandolapril administré par voie orale sont excrétées sous forme inchangée, 10-15% sous forme de trandolaprilate inchangé. Env. 66% du trandolapril sont éliminés dans les fèces.

La demi-vie d'élimination du trandolaprilate est difficile à évaluer, étant donné qu'il est plus longtemps lié à l'IEC. Comme pour le vérapamil retard, l'état d'équilibre est atteint dans les 4 jours. L'état d'équilibre étant déterminé par la demi-vie d'élimination, on peut en conclure que la demi-vie d'élimination du trandolaprilate est comparable à celle du vérapamil.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

La biodisponibilité et la demi-vie d'élimination du vérapamil sont majorées chez le cirrhotique. La cinétique du vérapamil n'est toutefois pas modifiée lorsqu'il y a compensation de la dysfonction hépatique. La fonction rénale n'a pas d'influence sur la cinétique du vérapamil.

La clearance rénale du trandolaprilate présente une corrélation linéaire avec la clearance de la créatinine. Chez le patient ayant une clearance de la créatinine <30 ml/min, la concentration plasmatique du trandolaprilate est significativement plus élevée. Le degré d'insuffisance rénale ne se répercute toutefois pas sur l'établissement de l'état d'équilibre.

Chez le cirrhotique, la concentration plasmatique du trandolapril peut être le décuple de la normale, le taux plasmatique du trandolaprilate (ou son élimination rénale) est alors augmenté. Lorsqu'il y a compensation de la dysfonction hépatique, la cinétique du trandolapril(ate) n'est pas influencée.

Chez le sujet âgé, la biodisponibilité est majorée (vérapamil env. 87%, nor-vérapamil env. 78%, trandolaprilate env. 34%). Cf. «Instructions spéciales pour le dosage».

Indications/Possibilités d'emploi

Indications reconnues

Hypertension artérielle essentielle lorsqu'un traitement combiné se justifie.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

La dose quotidienne habituelle est de: 1 comprimé pelliculé de Tarka le matin, avant, pendant ou après le petit déjeuner.

Le patient qui a oublié de prendre son traitement le matin peut le prendre jusqu'à midi.

Instructions spéciales pour le dosage

Sujet âgé: La dose quotidienne habituelle peut être prise en prenant conscience que les sujets âgés peuvent réagir plus fortement (cf. «Pharmacocinétique»).

Insuffisance rénale: En cas d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine de 10-30 ml/min) on peut prescrire une association libre de Gopten® 0,5 mg et d'Isopstin® retard (120 mg).

Insuffisance hépatique: Les insuffisants hépatiques peuvent être traités par une association libre de Gopten 0,5 mg et d'Isopstin retard (120 mg).

Limitations d'emploi

Contre-indications

Tarka ne doit pas être utilisé dans les cas suivants: hypersensibilité connue à l'un des constituants du médicament;

choc cardiogénique et vasculaire;

infarctus du myocarde récent à complications telles que bradycardie, hypotension artérielle marquée, insuffisance cardiaque gauche;

troubles conductionnels grave tels que bloc sinoauriculaire, bloc AV du 2^e ou du 3^e degré;

syndrome de bradycardie-tachycardie;

insuffisance cardiaque sévère;

antécédent d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par IEC.

Insuffisance rénale

Contre-indication absolue: clearance de la créatinine \leq 10 ml/min;

contre-indications relative: clearance de la créatinine de 10-30 ml/min (voir «Précautions»); cirrhose du foie avec ascite.

Précautions

Hypotension artérielle symptomatique

Notamment après la première dose de Tarka, une hypotension artérielle peut occasionnellement s'installer, en particulier chez les patients au système SRAA activé, p.ex. en cas de perte volémique ou de déplétion hydrosodée après prise de diurétiques, régime désodé, diarrhée, vomissements, insuffisance cardiaque, hypertension rénovasculaire.

Chez ces patients, on corrigera tout d'abord les déséquilibres de la volémie et de la natrémie. En cas d'hypotension, le patient sera mis en décubitus. La correction de l'hypovolémie ou de la déplétion hydrosodée se fera par voie orale ou parentérale. Si l'hypertension artérielle a préalablement été traitée par diurétique, on arrêtera le diurétique 3 jours avant d'instaurer le traitement par Tarka.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine de 10-30 ml/min), on pourra prescrire une association libre de Gopten 0,5 mg et d'Isopstin retard (120 mg).

Chez les patients à la fonction rénale réduite, Tarka peut occasionner une hyperkaliémie.

En présence d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance cardiaque, d'une hypertension rénovasculaire, la prise de Tarka peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Un traitement diurétique concomitant peut y contribuer. La péjoration de la fonction rénale est normalement réversible à l'arrêt de Tarka. On prévoira donc un contrôle périodique de la fonction rénale, même après ajustement individuel de la dose. On tiendra également compte du fait qu'un patient aux deux reins intacts peut développer une sténose unilatérale de l'artère rénale associée à une perte de fonction réversible sans que la péjoration de la fonction rénale ne soit reconnue. Dans ce cas, on établira un néphrogramme pour autant qu'une intervention chirurgicale ne soit pas prévue dans le mois qui suit.

Insuffisance hépatique

Les insuffisants hépatiques peuvent être traités par une association libre de Gopten 0,5 mg et Isopstin retard (120 mg).

Diabète

Dans des cas rares, une hypoglycémie peut se manifester chez les diabétiques traités par l'insuline ou des antidiabétiques oraux en même temps qu'avec un IEC. Les diabétiques devraient donc surveiller l'apparition des signes d'hypoglycémie et faire l'objet d'un contrôle médical suivi.

Neutropénie

On a rapporté des cas isolés de neutropénie sans qu'on ait pu établir une relation de cause à effet. Par prudence, on recommandera comme pour tous les autres IEC un contrôle périodique de l'hémogramme. Cela vaut notamment pour les patients porteurs d'une collagénose avec ou sans participation rénale.

Pédiatrie

L'emploi de Tarka n'a pas été étudié chez l'enfant.

Interventions chirurgicales

En cas d'anesthésie, Tarka peut être à l'origine d'une hypotension, que l'on corrigera par l'apport d'une solution de remplissage vasculaire.

Conduite et utilisation de machines

Le traitement antihypertenseur peut entraîner de la fatigue et des sensations vertigineuses. On ne saurait donc exclure que la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine soit réduite sous Tarka. C'est surtout le cas en début de traitement ou lors du passage d'un traitement à l'autre et en cas d'ingestion d'alcool.

IEC et membranes d'hémodialyse

En cas d'utilisation simultanée d'IEC et de certains types de membranes d'hémodialyse (en polyacrylnitrate-méthylsulfonate p.ex., ou LDL-aphèrese par le sulfate de dextran), on a rapporté des réactions d'hypersensibilité (anaphylactoides) dans le cadre des dialyses.

Des réactions anaphylactiques peuvent survenir chez des patients qui, durant le traitement par un inhibiteur de l'ECA, subissent un traitement de désensibilisation avec des toxines de guêpes ou d'abeilles. Il faut dans ce cas arrêter la médication avec Tarka avant de commencer la désensibilisation. Dans ces cas, Tarka ne doit pas être remplacé par un bêtabloquant.

Des réactions anaphylactiques après des piqûres d'insectes peuvent aussi survenir dans des rares cas.

Oedème de Quincke

(Voir «Effets indésirables».)

Troubles conductionnels légers

Bloc AV du 1^{er} degré; bradycardie (<50/min); hypotension artérielle (<90 mm Hg syst.); flutter ventriculaire associé à un syndrome de préexcitation ventriculaire tel que le syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), risquant de déboucher sur une tachycardie ventriculaire. Une insuffisance cardiaque doit être contrôlée par un glycoside cardiaque avant même d'initier le traitement.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse D.

En principe, le Tarka ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. La prise de Tarka au 2^e et au 3^e trimestre expose le fœtus à un risque d'atteinte rénale et à des malformations de la face et du crâne. Le fœtus est exposé in utero à un risque potentiel d'hypotension artérielle. Chez le nouveau-né, on a observé un poids réduit à la naissance, une diminution de la circulation rénale et une anurie. Chez la mère, on a signalé un oligohydramnios, probablement en relation avec la fonction rénale réduite du fœtus.

Après exposition in utero au Tarka, tous les nouveau-nés devront subir un contrôle attentif pour déterminer d'éventuels troubles de la miction, une hyperkaliémie ou une anomalie tensionnelle. Le cas échéant, on prendra les mesures médicales appropriées telles que réhydratation ou dialyse pour éliminer l'IEC du courant sanguin.

On ignore si le Tarka passe dans le lait maternel. Un grand nombre de médicaments se retrouvant dans le lait maternel, on ne prescrira en règle générale pas de Tarka à la femme qui allaite.

Effets indésirables

Sous Tarka, on n'a observé aucun effet indésirable qui n'ait déjà été signalé à propos des monosubstances qui le composent.

Les effets indésirables suivants ont été observés à ce jour:

Fréquemment: céphalées. **Occasionnellement:** asthénie, vertiges, toux, constipation, bloc AV du 1^{er} degré, troubles du rythme avec bradycardie (bradycardie sinusale, arrêt sinusal avec asystolie, bloc AV du 2^e ou 3^e degré, fibrillation ventriculaire avec brady-arythmie). **Rarement:** palpitations, malaise, rash, hypotension artérielle insuffisance cardiaque, œdème périphérique, prurit, érythème, nausées, myalgie et arthralgie, exanthème, nervosité, érythromélgie, paresthésies.

Chez les patients atteints de pneumopathie chronique, il peut se produire dans des cas rares un bronchospasme aigu ou une péjoration aiguë d'une hypertension pulmonaire préexistante.

Dans des cas isolés, on a observé une anomalie hépatique fonctionnelle, une hyperprolactinémie et une galactorrhée, ainsi qu'un syndrome de Stevens-Johnson.

Oedème de Quincke: Dans des cas rares, on a signalé chez les patients traités par un IEC, trandolapril inclus, un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx. Dans de tels cas, le Tarka doit être arrêté et le patient surveillé jusqu'à la disparition de l'œdème. Si celui-ci n'intéresse que la face, il disparaît généralement sans traitement. Un œdème de Quincke laryngé peut menacer le pronostic vital. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx pouvant entraîner l'obstruction des voies aériennes, on administrera immédiatement 0,3-0,5 ml d'adrénaline s.c. à 1/1000 et on mettra en route d'autres traitements appropriés.

Un traitement prolongé par Tarka peut provoquer une hyperplasie gingivale, régressive à l'arrêt du traitement, ainsi que dans des cas rares une gynécomastie chez l'homme âgé.

Influence sur les méthodes de diagnostic

Élévation réversible des transaminases et/ou des phosphatases alcalines, probablement due à une hépatite allergique.

Augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatiques, notamment en relation avec un traitement diurétique, dans la plupart des cas réversible à l'arrêt du traitement. Dans des cas rares, une hyperkaliémie ne peut être exclue. Également rare, l'élévation de la bilirubine dans le sérum.

Interactions

Autres antihypertenseurs: potentialisation de l'effet.

Diurétiques: à l'instauration du traitement par Tarka, une hypotension artérielle symptomatique peut s'installer (cf. les «Précautions»).

Médications du cœur (antiarythmiques, bêtabloquants, etc.): potentialisation réciproque des effets cardio-vasculaires.

Anesthésiques par inhalation: potentialisation réciproque des effets cardio-vasculaires.

T

Tavanic®

Quinidine: dans les cardiomyopathies hypertrophiques, hypotension artérielle et oedème pulmonaire dans des cas rares.

Digoxine: la concentration plasmatique de la digoxine peut être augmentée de 50 à 75%; la dose de digoxine doit donc être réduite.

Myorelaxants: l'effet peut être majoré.

Carbamazépine, ciclosporine, théophylline: la concentration plasmatique de ces substances peut être augmentée.

Allopurinol, immunosuppresseurs, procainamide: augmentation possible du risque de leucopénie.

Lithium: l'effet peut être affaibli, mais aussi augmenté. On surveillera donc strictement la lithémie.

Rifampicine, phénytoïne, phénobarbital: diminution de l'effet du vérapamil.

Cimétidine: renforcement de l'effet du vérapamil.

Sels de potassium, diurétiques d'épargne potassique: augmentation du risque d'hyperkaliémie, notamment chez l'insuffisant rénal. On surveillera donc périodiquement la kaliémie.

AINS en tant qu'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines: l'effet antihypertenseur de l'IEC peut être affaibli. On a également signalé que les IEC et les AINS peuvent exercer un effet additif sur l'élévation de la kaliémie lorsque la fonction rénale est réduite. Ces effets généralement réversibles se manifestent en particulier chez l'insuffisant rénal.

Neuroleptiques, imipramine (antidépresseur): risque d'hypotension orthostatique.

Insuline et antidiabétique oral: voir «Précautions».

Jus de grape-fruit: inhibition de l'oxydation catabolique du vérapamil. La prise de jus de grape-fruit risque donc d'augmenter la concentration plasmatique du vérapamil et, partant, d'en renforcer l'effet antihypertenseur.

Membranes d'hémodialyse (cf. les «Précautions»): pour la dialyse, on n'utilisera pas de membrane en polyacrylnitrile-méthallylsulfonate (AN 69), ce type de membrane ayant déclenché des réactions anaphylactoïdes lors de l'utilisation d'IEC.

Surdosage

Un surdosage entraîne avant tout une hypotension artérielle marquée. On la combattra par une perfusion i.v. de solution isotonique de chlorure de sodium.

Les symptômes d'un surdosage par Tarka sont essentiellement ceux du vérapamil. Il s'agit notamment de: chute tensionnelle, parfois jusqu'à des valeurs non mesurables, état de choc, perte de connaissance; bloc AV du 1^{er} ou 2^e degré, souvent avec période de Wenckebach avec ou sans rythme d'échappement; bloc AV du 3^e degré avec dissociation auriculo-ventriculaire complète, rythme d'échappement, asystolie; bradycardie sinusale, arrêt sinusal.

Les mesures d'ordre thérapeutique seront dictées par le moment de la prise et le mode d'administration, ainsi que par les symptômes de l'intoxication et leur gravité. Si de fortes quantités de la préparation retard ont été absorbées, on tiendra compte de ce que la libération du principe actif et son absorption au niveau de l'intestin peuvent se prolonger au-delà de 48 h. En fonction du moment de la prise, il faut également s'attendre à ce que des restes de comprimés disséminés le long du tube digestif fassent fonction de dépôts de substance active.

Mesures générales: lavage gastrique même au-delà des 12 h suivant la prise si aucune motilité gastro-intestinale n'est décelable (bruits intestinaux). Une suspicion d'intoxication par le Tarka doit faire recourir à un train de mesures d'élimination comprenant p.ex. des vomissements provoqués, l'aspiration du contenu de l'estomac et du grêle sous contrôle endoscopique, un lavement intestinal, l'administration de purgatifs, de grands lavements. Prévoir aussi les manœuvres de réanimation habituelles dans une unité de soins intensifs: massage cardiaque externe, respiration artificielle, défibrillation ou pose d'un stimulateur cardiaque.

Mesures spécifiques: suppression des effets cardio-dépresseurs, de l'hypotension artérielle et de la bradycardie. Le calcium constitue l'antidote spécifique, p.ex. à raison de 10-20 ml d'une solution de gluconate de calcium à 10% en i.v. (2,25-4,5 mmol), à répéter au besoin en injection ou en perfusion continue, à raison de 5 mmol/h p.ex.

Des mesures additionnelles sont éventuellement à envisager en présence d'un bloc AV du 2^e ou 3^e degré, d'une bradycardie sinusale ou d'une asystolie: atropine, isoprénaline, orciprénaline ou pose d'un stimulateur cardiaque. En présence d'une hypotension artérielle: dopamine, dobutamine, noradrénaline. Lorsque les symptômes d'une insuffisance cardiaque persistent: dopamine, dobutamine, au besoin nouvelle injection de calcium.

Remarques particulières

Conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption figurant sur le récipient avec la mention «EXP.». A conserver à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité et à température ambiante (15-25 °C).

Numéros OICM

55426.

Mise à jour de l'information

Juillet 2001.

RL88

Tavanic®

Sanofi-Aventis (Suisse) SA

Antibiotique du groupe des quinolones (inhibiteurs de la gyrase)

Composition

Comprimés pelliculés sécables

Levofloxacinum 250 mg et 500 mg ut levofloxacinum hemihydricus. Exc. pro compresso obducto.

Solution pour perfusion

250 mg ut levofloxacinum hemihydricus; natrii chloridum, natrii hydroxidum, acidum hydrochloridi (q.s. pH 4,8), aqua q.s. ad solutionem pro 50 ml.

500 mg ut levofloxacinum hemihydricus; natrii chloridum, natrii hydroxidum, acidum hydrochloridi (q.s. pH 4,8), aqua q.s. ad solutionem pro 100 ml.

Propriétés/Effets

La lévofloxacinone est une fluoroquinolone, et agit donc en inhibant le complexe bactérien de la gyrase ADN-ADN et de la topo-isomérase IV. Il s'agit du S(-)-énantiomère du racémate ofloxacinone.

La lévofloxacinone est bactéricide in vitro. Son spectre antibactérien englobe les germes Gram positifs et Gram négatifs, tels que staphylocoques, streptocoques, pneumocoques y compris, entérobactéries, Haemophilus influenzae, bactéries Gram négatives non fermentatives et micro-organismes atypiques.

La sensibilité à la lévofloxacinone des micro-organismes testés se répartit dans les catégories suivantes:

Groupe A: sensible;

Groupe B 1: intermédiaire;

Groupe C: résistant.

¹ Groupe B: cette catégorie suggère un risque spécifique d'échec thérapeutique lors du choix d'un traitement empirique, et en l'absence de résultats (de sensibilité) microbiologiques. Le bénéfice potentiel doit être pesé contre le risque d'échec du traitement.

D'après les résultats des études in vitro, la plupart des micro-organismes figurant ci-après font partie du groupe A (sensibles à la lévofloxacinone).

Micro-organismes Gram positifs aérobies

| Groupe de sensibilité | CMI (mg/l) | Marges | 50% | 90% |
|-------------------------------|----------------|-----------|------|-----|
| <i>Corynebacterium</i> | | | | |
| diphtheriae | A | 0,12-0,25 | 0,12 | |
| <i>Corynebacterium</i> | | | | |
| jeikeium | C | 0,25->64 | 8 | 16 |
| <i>Corynebacterium spp</i> | | | | |
| | A | 0,06-4 | 1 | 2 |
| <i>Corynebacterium</i> | | | | |
| urealyticum | B ¹ | 0,25->16 | 4 | 16 |
| <i>Enterococcus spp</i> | | | | |
| | A | 2-4 | 2 | 4 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | | | | |
| | A | 0,5-4 | 1 | 2 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | | | | |
| | B ¹ | 1-16 | 2 | - |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | | | | |
| | A | 1-2 | 1 | 2 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | | | |
| méthi-R | B ¹ | 0,06-64 | 4 | 16 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | | | |
| méthi-S | A | 0,06-8 | 0,25 | |

| | | | | | |
|--|----------------|-------------|--------|------|-----|
| <i>Staphylococcus</i> | | | | | |
| epidermidis méthi-R | B ¹ | 0,125-32 | 0,25 | 8 | |
| <i>Staphylococcus</i> | | | | | |
| epidermidis méthi-S | A | 0,06 | 0,25 | 0,5 | |
| <i>Staphylococcus</i> | | | | | |
| haemolyticus méthi-R | B ¹ | 0,06-64 | 4 | 32 | |
| <i>Staphylococcus</i> | | | | | |
| haemolyticus méthi-S | A | 0,06-32 | 0,12 | 0,5 | |
| <i>Staphylococcus</i> | | | | | |
| saprophyticus | A | 0,12-0,25 | 0,12 | | |
| <i>Staphylococcus spp</i> | | | | | |
| (SNC) | A | 0,06-2 | 0,12 | | |
| <i>Streptocoques, groupes</i> | | | | | |
| C et G | A | 0,5-1 | 0,5 | 1 | |
| <i>Streptococcus</i> | | | | | |
| agalactiae | A | 0,5 | 0,5 | 0,5 | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | | | | | |
| | A | 0,25-2 | 0,5 | 0,5 | |
| <i>Streptococcus</i> | | | | | |
| pneumoniae péni-I/S/R | A | 0,5-1 | 1 | 1-2 | |
| <i>Streptocoques viridans</i> | | | | | |
| péni-S/R | A | 0,5-2 | 1 | 2 | |
| <i>Micro-organismes Gram négatifs aérobies</i> | | | | | |
| Groupe de sensibilité | | CMI (mg/l) | Marges | 50% | 90% |
| <i>Acinetobacter spp</i> | | | | | |
| | A | 0,06-32 | 0,25 | 8,0 | |
| <i>Actinobacillus</i> | | | | | |
| actinomycetemcomitans | A | 0,008-1 | 0,015 | | |
| <i>Alcaligenes</i> | | | | | |
| xylosoxidans | C | 0,5-64 | 8 | 32 | |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | | | | | |
| | B ² | 0,25-64 | 2,0 | 16 | |
| <i>Campylobacter jejuni/</i> | | | | | |
| coli | B ² | 0,06-16 | 0,5 | 16 | |
| <i>Citrobacter freundii</i> | | | | | |
| | A | 0,06-1 | 0,25 | 1 | |
| <i>Eikenella corrodens</i> | | | | | |
| | A | 0,015-0,03 | 0,015 | | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | | | | | |
| | A | 0,06-0,25 | 0,12 | 0,25 | |
| <i>Enterobacter spp</i> | | | | | |
| | A | 0,015-8 | 0,06 | 0,12 | |
| <i>Escherichia coli</i> | | | | | |
| | A | 0,015->64 | 0,03 | 0,12 | |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | | | | | |
| | A | 0,25-4 | 1 | 2 | |
| <i>Haemophilus ducreyi</i> | | | | | |
| | A | 0,008-0,125 | 0,015 | 0,06 | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | | | | | |
| ampi-S/R | A | 0,008-0,06 | 0,015 | 0,03 | |
| <i>Haemophilus</i> | | | | | |
| para-influenzae | A | 0,015-0,06 | - | - | |
| <i>Helicobacter pylori</i> | | | | | |
| | A | 0,25-8 | 0,5 | 0,5 | |

| | | | | |
|--|---|-------------|-------|-------|
| Klebsiella oxytoca | A | 0,06 | 0,06 | 0,06 |
| Klebsiella pneumoniae | A | 0,06-1 | 0,12 | 0,25 |
| Klebsiella spp | A | 0,015-64 | 0,06 | 0,5 |
| Moraxella catarrhalis bêta+/bêta- | A | 0,03-0,12 | 0,06 | 0,06 |
| Morganella morganii | A | 0,015-0,12 | 0,03 | 0,12 |
| Neisseria gonorrhoeae non PPNG/ PPNG 0,008 | A | 0,004-0,008 | 0,008 | |
| Neisseria meningitidis 0,015 | A | 0,008-0,015 | 0,015 | |
| Pasteurella multocida | A | ≤0,008-0,06 | - | 0,06 |
| Pasteurella spp | A | ≤0,008-0,06 | 0,015 | 0,015 |
| Proteus mirabilis | A | 0,03-32 | 0,06 | 0,25 |
| Proteus vulgaris | A | 0,06-2 | 0,06 | 0,5 |
| Providencia spp | A | 0,06-32 | 0,12 | 8 |
| Pseudomonas aeruginosa | A | 0,06-32 | 0,5 | 2 |
| Pseudomonas spp | A | <0,03-4 | 0,25 | 1,0 |
| Salmonella spp | A | 0,015-0,06 | 0,015 | 0,03 |
| Serratia marcescens | A | 0,06-8 | 0,12 | 2 |
| Serratia spp | A | 0,015-8 | 0,12 | 2 |
| Shigella spp | A | 0,015-8 | 0,03 | 0,06 |
| Stenotrophomonas maltophilia | A | 0,06-8,0 | 1,0 | 4,0 |
| Vibrio cholerae | A | 0,002-0,06 | 0,04 | 0,04 |
| Yersinia enterocolitica | A | 0,03-0,5 | 0,06 | 0,06 |

² Groupe B: cette catégorie suggère un risque spécifique d'échec thérapeutique lors du choix d'un traitement empirique, et en l'absence de résultats (de sensibilité) microbiologiques. Le bénéfice potentiel doit être pesé contre le risque d'échec du traitement.

Micro-organismes anaérobies

| Groupe de sensibilité | CMI (mg/l) | Marges | | |
|---|----------------|------------|------|-----|
| | | 50% | 90% | |
| Bacteroides fragilis | A | 0,15-16 | 1 | 4 |
| Bacteroides spp | B ³ | 2-8 | 4 | 4 |
| Bifidobacterium spp | A | 2-8 | 2 | - |
| Clostridium difficile | B ³ | 0,125-4 | 4 | 4 |
| Clostridium perfringens | A | 0,25-0,5 | 0,25 | 0,5 |
| Fusobacterium spp | A | 0,125-4 | 1 | 2 |
| Peptostreptococcus | A | 0,0125->64 | 0,5 | 8 |
| Prevotella spp und Porphyromonas spp | B ³ | 0,125-4 | 2 | 4 |

| Propionibacterium spp | A | 0,12-0,25 | 0,25 | 0,25 |
|---|------------|-------------|-------|------|
| Veillonella spp 0,125 | A | 0,06-0,125 | 0,125 | |
| ³ Groupe B: cette catégorie suggère un risque spécifique d'échec thérapeutique lors du choix d'un traitement empirique, et en l'absence de résultats (de sensibilité) microbiologiques. Le bénéfice potentiel doit être pesé contre le risque d'échec du traitement. | | | | |
| Autres micro-organismes | | | | |
| Groupe de sensibilité | CMI (mg/l) | Marges | | |
| | | 50% | 90% | |
| Bartonella spp | A | 0,015-0,12 | - | - |
| Chlamydia pneumoniae | A | 0,125-0,5 | 0,25 | 0,5 |
| Chlamydia psittaci | A | 1 | - | - |
| Chlamydia trachomatis | A | 0,25-1 | 0,25 | 0,5 |
| Legionella pneumophila 0,008 | A | 0,008-0,125 | 0,008 | |
| Legionella spp | A | 0,004-0,05 | - | - |
| Mycobacterium avium | C | 2->8 | 8 | >8 |
| Mycobacterium spp | A | 1->8 | 2 | 2 |
| Mycobacterium leprae | A | 0,75 | - | - |
| Mycobacterium tuberculosis | A | 0,25-1 | 1 | 1 |
| Mycoplasma hominis | A | ≤0,2 | - | - |
| Mycoplasma pneumoniae | A | 0,25-1 | 0,25 | 0,5 |
| Rickettsia spp | A | 0,5-1 | - | - |
| Ureaplasma urealyticum | A | ≤0,5 | - | - |

Test de sensibilité

La sensibilité à la lévofloxacine peut être déterminée par des méthodes standards, comme celle recommandée par le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), par test sur pastilles ou par dilution.

Le NCCLS recommande les paramètres suivants comme critères de sensibilité:

| Souches tille | Test de dilution: | | Test sur pas- tille | |
|------------------|-------------------|--|------------------------|--|
| | CMI (mg/l) | | (5 µg): | diamètre de la surface d'inhi- bition (mm) |
| Sensible | ≤2 | | ≥17 | |
| Intermédiaire | 4 | | 14-16 | |
| Résistant | ≥8 | | ≤13 | |

Résistance/résistance croisée

L'apparition d'une résistance à la lévofloxacine in vitro est rare (10⁻⁹ - 10⁻¹⁰).

In vitro il y a une résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres fluoroquinolones.

Du fait de son mécanisme d'action, il n'y a en général pas de résistance croisée entre la lévofloxacine et les antibiotiques des autres groupes.

Pharmacocinétique

Résorption

La lévofloxacine administrée par voie orale est résorbée rapidement et en quasi totalité, et sa biodisponibilité absolue est de pratiquement 100%. Les pics de concentration plasmatique sont atteints après

1 heure. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire entre 50 et 600 mg.

Distribution

Plasma: env. 30-40% de la lévofloxacine est liée aux protéines plasmatiques. L'administration répétée de 500 mg une fois par jour a montré une accumulation négligeable. Il y a une accumulation minimale, mais prévisible, de lévofloxacine après des doses de 500 mg deux fois par jour. L'état d'équilibre (steady-state) est atteint après 3 jours.

Pénétration dans les tissus et liquides organiques

La lévofloxacine pénètre rapidement dans les tissus et liquides organiques.

| Tissu/liquide | Pénétration (tissu:sé- rum) |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| Exsudat des vésicules cutanées | 1,0 |
| Tissu pulmonaire | 2,0-5,0 |
| Tissu bronchique | 0,9-1,8 |
| ELF (epithelial lining fluid) | 0,8-3,0 |
| Liquide céphalo-rachidien | 0,16 |

Métabolisme

La lévofloxacine n'est métabolisée que dans une très faible mesure. Ses métabolites, la déméthyl-lévofloxacine et le N-oxyle de lévofloxacine, sont <5% de la dose éliminée dans l'urine. La lévofloxacine est stéréochimiquement stable et ne subit aucune inversion chirale.

Élimination

Après administration orale et intraveineuse, la lévofloxacine est éliminée relativement lentement (t_{1/2}: 6-8 h). Son excrétion est essentiellement rénale (>85% de la dose administrée).

Du fait qu'il n'y a pratiquement aucune différence pharmacocinétique entre l'administration orale et intraveineuse de lévofloxacine, ces deux formes sont interchangeables.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Patients en insuffisance rénale

L'insuffisance rénale influence la pharmacocinétique de la lévofloxacine, l'élimination rénale et la clairance sont abaissées, et la demi-vie d'élimination s'en trouve donc prolongée. Il s'agit dès lors d'adapter la dose au degré de l'insuffisance rénale (voir «Instructions spéciales pour le dosage»).

Patients âgés

Il n'y a aucune différence significative de la cinétique de la lévofloxacine entre les sujets jeunes et âgés, sauf si ces derniers ont une clairance de la créatinine abaissée.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications confirmées

Traitement des infections bactériennes chez l'adulte, dues à des germes sensibles à la lévofloxacine:

sinusite aiguë;
exacerbation aiguë d'une bronchite chronique;
pneumonie; l'expérience est pour l'instant insuffisante dans le traitement de la pneumonie à légionelles;
infections compliquées des voies urinaires et pyélonéphrite;
infections de la peau et des tissus mous.
infections intraabdominales légères et localisées;
bactériémie/sepsis chez les patients souffrant de pneumonie ou d'infections des voies urinaires.

Posologie/Mode d'emploi

La solution pour perfusion Tavanic s'administre en perfusion intraveineuse lente une ou deux fois par jour.

Les comprimés pelliculés Tavanic s'administrent une ou deux fois par jour.

La posologie est fonction de la nature et de la gravité de l'infection, et de la sensibilité du germe suspecté.

Les patients qui ont été traités initialement par Tavanic 250 ou 500 i.v. peuvent normalement passer à la forme orale de Tavanic après quelques jours, alors que leur état s'est amélioré. En raison de la bioéquivalence des comprimés et de la solution pour perfusion, la dose doit rester la même (voir «Pharmacocinétique»).

Les posologies suivantes de Tavanic sont recommandées:

| Indication | Dose journalière | Mode |
|------------|------------------|------|
|------------|------------------|------|

| | (selon gravité) | d'administra- tion |
|--|---|--------------------------------|
| Sinusite aiguë | 500 mg 1×/24 h | oral |
| Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique | 500 mg 1×/24 h | oral |
| Pneumonie ¹ (l'expérience est pour l'instant insuffisante dans le traitement de la pneumonie à légionelles) | 500 mg 1-2×/24 h | oral i.v./oral ² |
| Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite | 250 mg 1×/24 h | oral i.v./oral ² |
| Infections de la peau et des tissus mous | 500 mg 1×/24 h 500 mg 2×/24 h | oral i.v./oral ² |
| Infections intraabdominales légères et localisées | 500 mg 1×/24 h en association à un antibiotique efficace contre les germes anaérobies | i.v./oral ² |
| Bactériémie/sepsis chez les patients souffrant de pneumonie ou d'infections des voies urinaires | 500 mg 1-2×/24 h | i.v./oral ² |

¹ Cette dose plus élevée doit être administrée en présence de facteurs de complications (p.ex. comorbidité, grand âge) en tenant compte de la fonction rénale, souvent diminuée avec l'âge.

² Traitement oral après traitement initial intraveineux à la même dose.

Instructions spéciales pour le dosage

Posologie chez les patients en insuffisance rénale (clairance de la créatinine £50 ml/min)

La posologie de Tavanic doit être adaptée au degré de l'insuffisance rénale.

| | Posologie | | |
|--|----------------|----------------|----------------|
| h | 250 mg/24 h | 500 mg/24 h | 500 mg/12 h |
| Clairance de la créatinine | Dose initiale: | Dose initiale: | Dose initiale: |
| | 250 mg | 500 mg | 500 mg |
| 50-20 ml/min | puis: | puis: | puis: |
| h | 125 mg/24 h | 250 mg/24 h | 250 mg/12 h |
| 19-10 ml/min | puis: | puis: | puis: |
| h | 125 mg/48 h | 125 mg/24 h | 125 mg/12 h |
| <10 ml/min (y c. hémodialyse et CAPD) ¹ | puis: | puis: | puis: |
| | 125 mg/48 h | 125 mg/24 h | 125 mg/24 h |

¹ Il n'est pas nécessaire de donner une dose supplémentaire après hémodialyse ou dialyse péritonéale chronique ambulatoire (CAPD)

Posologie chez les patients en insuffisance hépatique
Du fait que la lévofloxacine n'est que peu métabolisée au niveau du foie, et qu'elle est éliminée essentiellement par voie rénale, aucune adaptation posologique est indispensable.

Posologie chez les vieillards

Aucune adaptation posologique, sauf en présence d'une insuffisance rénale.

Type et durée du traitement

Tavanic i.v. est destiné à l'injection intraveineuse. La durée de la perfusion doit être de 60 minutes au moins lors de l'administration de 500 mg de lévofloxacine ou de 30 minutes au moins lors de l'administration de 250 mg de lévofloxacine. Après que l'état du patient s'est amélioré, il est possible de passer de la forme parentérale à la forme orale de ce médicament, aux mêmes doses.

Les comprimés pelliculés Tavanic doivent être avalés sans être croqués, avec suffisamment de liquide. Ces comprimés peuvent être cassés en deux grâce à la rainure, pour adapter la dose, et peuvent se prendre aussi bien sur un estomac à jeun qu'avec les repas. Les comprimés pelliculés Tavanic doivent être pris 2 heures avant l'absorption de sels de fer, antiacides et sucralfate, faute de quoi la résorption de la lévofloxacine sera diminuée (voir «Interactions»). Le durée du traitement est fonction de l'évolution de la maladie.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Tavanic ne doit pas être utilisé en cas: d'hypersensibilité à l'égard de la lévofloxacine ou d'autres quinolones, ou de l'un des adjuvants; d'épilepsie; de problèmes tendineux après traitement de fluoroquinolones; de grossesse; d'allaitement et chez les enfants et les adolescents.

Précautions

Infections à Clostridium difficile

L'apparition d'une diarrhée pendant ou après un traitement par Tavanic, surtout si elle est sévère, persistante et/ou sanglante, peut être symptomatique d'une infection par Clostridium difficile. Sa forme à évolution la plus grave est la colite pseudomembraneuse. Si une telle complication est suspectée, interrompre immédiatement le traitement de Tavanic et instaurer un traitement antibiotique spécifique (p.ex. métronidazole). La prescription d'antipéristaltiques est formellement contre-indiquée dans cette situation clinique.

Tendinite et rupture tendineuse

Une tendinite, rarement observée lors de la prise de Tavanic, peut occasionnellement être à l'origine d'une rupture tendineuse, du tendon d'Achille surtout. Ce risque est plus élevé chez les vieillards. Une rupture tendineuse est en outre favorisée par un traitement concomitant par corticostéroïdes. En cas de suspicion de tendinite, interrompre immédiatement le traitement de Tavanic et mettre en route un traitement approprié (p.ex. immobilisation) du/des tendon/s atteint/s.

Patients ayant un seuil épiléptogène abaissé

Comme les autres quinolones, Tavanic doit être utilisé avec prudence chez les patients courant un risque de crises épileptiques, comme ceux qui présentent des lésions SNC préexistantes, en cas de traitement simultané par fenbutène ou anti-inflammatoires non stéroïdiens du même type, de traitement simultané par des médicaments abaissant le seuil épiléptogène (p.ex. théophylline).

Patients en insuffisance rénale

Du fait que la lévofloxacine est éliminée essentiellement par les reins, il faut adapter la dose de Tavanic chez les patients en insuffisance rénale (voir «Instructions spéciales pour le dosage»).

Prévention d'une photosensibilisation

Bien qu'une photosensibilisation sous lévofloxacine soit très rare (0,02%), il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer inutilement aux rayons du soleil ou aux UV artificiels (p.ex. solarium), pour prévenir une telle photosensibilisation.

Patients souffrant de myasthénie grave

Prudence en cas de myasthénie grave puisque la lévofloxacine peut mener à une faiblesse musculaire.

Patients souffrant de carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase

Il faut être prudent chez les patients souffrant de carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase latente ou manifeste. Ces patients ont une tendance de

réactions hémolytiques sous une thérapie anti-infectieuse à base de quinolones.

Durée de la perfusion

Il faut respecter la durée de perfusion recommandée d'au moins 30 min pour 250 mg de lévofloxacine et d'au moins 60 min pour 500 mg de lévofloxacine. On sait qu'avec l'ofloxacine, des tachycardies et des chutes transitoires de la tension artérielle peuvent survenir pendant la perfusion. Dans de rares cas, un collapsus circulatoire peut se produire suite à une forte chute de la tension artérielle. Il faut immédiatement interrompre la perfusion si une nette chute de la tension artérielle devait se produire pendant la perfusion de lévofloxacine (L-isomère de l'ofloxacine).

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

L'expérimentation animale n'a fait ressortir aucun argument en faveur d'un effet tératogène, mais la possibilité d'une atteinte du cartilage de croissance n'est pas exclue. C'est pour cette raison que Tavanic ne doit être prescrit ni aux femmes enceintes ni aux mères nourricières.

La lévofloxacine n'a eu aucune influence sur la fertilité ou la capacité de reproduction de la rate, à des doses orales atteignant 360 mg/kg/jour. Toujours chez la rate, à des doses orales atteignant 810 mg/kg/jour, ou à des doses intraveineuses pouvant aller jusqu'à 160 mg/kg/jour, la lévofloxacine n'a fait preuve d'aucune tératogénicité. Des doses orales atteignant 50 mg/kg/jour ne se sont également pas avérées tératogènes chez la lapine.

Répercussions sur l'aptitude à la conduite de véhicules automobiles

Certaines réactions médicamenteuses individuelles, variables (voir «Effets indésirables»), peuvent influencer la concentration et les réactions du patient de manière à amputer son aptitude à la conduite de véhicules automobiles ou au maniement de machines.

Effets indésirables

Les indications ci-dessous se basent sur les données d'études cliniques ayant porté sur plus de 5000 patients, et celles de l'expérience postmarketing.

Troubles du tractus gastro-intestinal

Occasionnels: nausée, diarrhée, anorexie, vomissement, douleurs abdominales, dyspepsie.

Rares: diarrhée sanglante, pouvant dans de très rares cas refléter une entérocolite, colite pseudomembraneuse y compris (voir «Précautions»).

Cas isolés de pancréatite.

Troubles au niveau du système nerveux central

Occasionnels: céphalée, vertige, obnubilation, insomnie.

Rares: paresthésie, tremor, angoisse, excitabilité, confusion, convulsions, sensibilité tactile diminuée, troubles visuels et de l'audition, perturbations du goût et de l'odorat, hallucinations.

Très rares: réactions psychotiques comme obnubilation aiguë, dépressions. Ces réactions peuvent apparaître après la première dose déjà.

Réactions d'hypersensibilité (pouvant parfois se manifester après la première prise déjà)

Occasionnels: douleur et érythème au site d'injection, phlébite après injection intraveineuse, prurit, exanthème.

Rares: urticaire, bronchospasme, dyspnée.

Très rares: angioedème, choc anaphylactoidé, photosensibilisation.

Ont été rapportés des cas isolés d'exanthèmes bulleux graves, tels que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et érythème polymorphe exsudatif.

Troubles cardio-vasculaires

Rares: tachycardie, hypotension.

Très rare: choc anaphylactoidé.

Cas isolés de torsades de pointes, fibrillation auriculaire et syncope. Les rapports des cas isolés de fibrillation auriculaire n'ont pas permis de prouver une relation de cause à effet avec le traitement par la lévofloxacine.

Troubles hépatiques et rénaux

Occasionnels: ascension des enzymes hépatiques (ALT, AST p.ex.), de la concentration sérique de bilirubine, de créatinine.

Rares: réactions hépatiques telles qu'hépatite, pouvant aller dans des cas isolés jusqu'à une défaillance hépatique mettant en jeu le pronostic vital, insuffisance rénale aiguë (sur néphrite interstitielle).

Anomalies de la formule sanguine

Occasionnelles: éosinophilie, leucopénie.

Rares: neutropénie, thrombocytopénie.

Très rares: agranulocytose. Des cas isolés d'anémie hémolytique et de pancytopenie ont été décrits.

Autres

Chez des patients traités simultanément par lévofloxacine et antagonistes de la vitamine K, des cas isolés de saignements et/ou d'allongements des paramètres de la coagulation (TP, INR) ont été rapportés, lesquels peuvent occasionnellement être sévères.

Hypoglycémie, surtout chez les diabétiques.

Asthénie, surinfections mycosiques ou par micro-organismes résistants.

Très rares: pneumonie allergique, fièvre. Arthralgie, myalgie, problèmes tendineux, dont tendinite (surtout tendon d'Achille, voir «Précautions») pouvant aller jusqu'à la rupture tendineuse. Comme avec les autres fluoroquinolones, cette dernière peut survenir dans les 48 heures suivant la mise en route du traitement, et être bilatérale. Faiblesse musculaire (prudence chez les patients souffrant de myasthénie grave). Cas isolés de rhabdomyolyse.

Il est connu des autres fluoroquinolones qu'elle peut éventuellement déclencher des poussées d'une porphyrie préexistante.

Autres effets indésirables de la classe des fluoroquinolones

Très rares: symptômes extrapyramidaux et autres troubles de la coordination musculaire. Vasculite allergique.

Interactions

Des études d'interactions ont examiné l'influence des substances suivantes: carbonate de calcium, digoxine, fenbufène, glibenclamide, ranitidine et warfarine. Aucun de ces médicaments n'a influencé la pharmacocinétique de la lévofloxacine.

Sels de fer, antiacides à base de magnésium ou d'aluminium

La résorption de la lévofloxacine est significativement diminuée lors de la prise concomitante de sels de fer ou d'antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium. Il est recommandé de prendre de tels produits contenant des cations bi- ou trivalents 2 heures avant ou après la prise de Tavanic. Aucune interaction n'a été constatée avec le carbonate de calcium.

Antagonistes de la vitamine K/dérivés de la coumarine

Les paramètres de la coagulation doivent être contrôlés lors d'un traitement simultané par lévofloxacine et antagonistes de la vitamine K, car une élévation de l'action anticoagulante des dérivés de la coumarine s'accompagnant d'une augmentation de la fréquence des saignements et/ou d'un allongement des paramètres de la coagulation (TP, INR), est possible.

Sucralfate

La biodisponibilité de la lévofloxacine est significativement diminuée lors de la prise simultanée de Tavanic et de sucralfate. Si un patient est traité à la fois par sucralfate et Tavanic, il doit prendre son sucralfate 2 heures après Tavanic (voir «Posologie»).

Théophylline, fenbufène ou analgésiques non stéroïdiens du même type

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la lévofloxacine et la théophylline dans les études cliniques. Mais il y a des indices que l'administration simultanée de quinolones et de substances abaissant le seuil épiléptogène (dont la théophylline), de fenbufène ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens du même type abaissent significativement le seuil épiléptogène.

Probenécide et cimétidine

Il a été démontré dans des études de pharmacocinétique que le probénécide et la cimétidine ont un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxacine. La clairance rénale de la lévofloxacine a été diminuée de 24% par la cimétidine et de 34% par le probénécide, car ces deux substances peuvent inhiber la sécrétion tubulaire rénale de la lévofloxacine. Il est toutefois peu probable que ces différences de cinétique puissent avoir une importance clinique. La prudence est néanmoins de rigueur lors de l'administration simultanée de lévofloxacine et de substances pouvant influencer la sécrétion tubulaire telles que le probénécide et la cimétidine, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Ciclosporine

La demi-vie d'élimination de la ciclosporine a été prolongée de 37% lors de l'administration simultanée de lévofloxacine. Une adaptation de la dose n'est pas nécessaire puisque la prolongation de la demi-vie n'est pas de l'importance clinique.

Repas

Il n'y a aucune interaction cliniquement significative avec les aliments. Les comprimés pelliculés Tavanic peuvent donc se prendre indépendamment des repas (voir «Posologie»).

Surdosage

Sur la base des études de toxicité animale, les symptômes suivants sont à prévoir en cas de surdosage aigu avec les comprimés pelliculés Tavanic: obnubilation, vertige, troubles de la conscience, crises épileptiques et réactions gastro-intestinales telles que nausée et érosions muqueuses.

En cas de surdosage massif par les comprimés Tavanic, procéder à un lavage gastrique et prévoir un traitement symptomatique.

A cause de prolongations possible de l'intervalle QT une monitoring ECG est indiquée.

Les antiacides peuvent protéger la muqueuse gastrique. Il n'existe aucun antidote spécifique.

Remarques particulières**Incompatibilités**

La solution pour perfusion Tavanic ne doit pas être mélangée à des solutions héparinisées ou alcalines (p.ex. bicarbonate de sodium).

Tavanic i.v. est compatible avec les solutions pour perfusion suivantes:

NaCl 0,9%, dextrose 5%, dextrose 2,5% dans Ringer, mélanges pour alimentation parentérale (acides aminés, hydrates de carbone, électrolytes).

Influence sur les méthodes de diagnostic

La lévofloxacine peut inhiber la multiplication de *Mycobacterium tuberculosis*, et donc donner des résultats faux-négatifs dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose.

Remarques

Maintenir hors de portée des enfants.

Conservation

Conservé Tavanic i.v. à l'abri de la lumière (Tavanic i.v. doit rester dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation).

La solution pour perfusion doit être utilisée dans les 3 heures suivant la perforation du flacon pour perfusion. Il n'est pas nécessaire de la protéger de la lumière pendant la perfusion.

Conservé les comprimés pelliculés et la solution pour perfusion à température ambiante (15-25 °C).

Ce médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date imprimée par «Exp» sur l'emballage.

Numéros OICM

54365, 54366.

Mise à jour de l'information

Septembre 2002.

RL88

Tazobac®

Wyeth Pharmaceuticals AG

OEMéd 9.11.2001**Composition**

Principes actifs: Piperacillinum (Piperacillinum-Natricum), Tazobactamum (Tazobactamum-Natricum).

Excipients: Natrii edetas, Natrii citras.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 flacon de Tazobac 2,25 g contient:

Praeparatio cryodesiccata: piperacillinum 2,0 g et tazobactamum 0,25 g et natrii hydrogencarbonas et acidum citricum monohydricum corresp. piperacillinum natricum 2,085 g et tazobactamum natricum 0,2683 g pro vitro. 1 flacon de Tazobac 4,5 g contient:

Praeparatio cryodesiccata: piperacillinum 4,0 g et tazobactamum 0,5 g et natrii hydrogencarbonas et acidum citricum monohydricum corresp. piperacillinum natricum 4,17 g et tazobactamum natricum 0,5366 g pro vitro.

Indications/Possibilités d'emploi

Le Tazobac est indiqué dans le traitement des infections généralisées et/ou localisées, dues de manière avérée ou présumée aux germes reconnus sensibles:

Adultes**Infections**

des voies respiratoires;
des reins et des voies urinaires descendantes;
intra-abdominales (infections hépato-biliaires incluses);

de la peau et des parties molles;
chez les patients immunodéprimés et/ou neutropéniques;

état septique, y compris septicémie.

Dans les situations critiques, on peut instaurer le traitement avant même d'être en possession de l'antibiogramme. Dans certaines circonstances (menace d'infection bactérienne généralisée, infection grave, germes inconnus ou moins sensibles, patient aux défenses affaiblies, surinfection), d'autres antibiotiques

bactéricides peuvent être associés au traitement. Dans le traitement des patients atteints de neutropénie, la dose usuelle de Tazobac devrait être associée à un aminoglycoside.

Enfants de moins de 12 ans

L'association pipéracilline/tazobactam est indiquée chez les enfants hospitalisés pour le traitement des infections intra-abdominales, y compris les infections hépatobiliaires.

L'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 2 ans dans ces indications. On observera les recommandations officielles sur l'usage modéré des antibiotiques, en particulier les recommandations pour une utilisation destinée à empêcher l'augmentation de la résistance aux antibiotiques.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Posologie usuelle

La posologie usuelle est de 2,25 à 4,5 g de Tazobac 3x/jour.

La dose sera fixée en fonction de la gravité et de la localisation de l'infection et peut varier entre 2,25 et 4,5 g de Tazobac 3-4x/ jour.

La dose journalière recommandée se situe habituellement entre 100 et 200 mg de pipéracilline par kilogramme de poids corporel.

Posologies spéciales**Insuffisance rénale/patients sous hémodialyse**

La posologie intraveineuse sera fixée en fonction du degré d'insuffisance rénale. Les doses journalières recommandées sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

| DFG de | Créatinine plasmatique (mg/dl) | Tazobac (g) | Intervalle posologique (h) | Dose journalière (g) |
|---------------------------|--------------------------------|---|----------------------------|----------------------|
| >40 | <2 | Ne nécessite pas d'ajustement posologique | | |
| 40-20 | 2-3,2 | 4,5 | 8 | 13,5 |
| 19-2 | 3,3-10 | 4,5 | 12 | 9,0 |
| Patients dialysés* | | | | |
| | | 12 | | 9,0 |

* Chez l'hémodialysé, la dose journalière maximale est de 8 g de pipéracilline et 1 g de tazobactam. Pendant l'hémodialyse, environ

31% de la pipéracilline et 39% du tazobactam sont évacués en 4 heures. C'est pourquoi il est nécessaire d'administrer après chaque séance d'hémodialyse une dose supplémentaire de 2 g de pipéracilline et 250 mg de tazobactam.

N.B.: la dialyse péritonéale n'évacue que 5% de la dose de pipéracilline et 12% de la dose de tazobactam. Une dose supplémentaire comme dans le cas d'hémodialyse n'est pas nécessaire.

Insuffisance hépatique

La présence d'une insuffisance hépatique prolonge la demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam, mais il n'est pas nécessaire de corriger la posologie.

Enfants de moins de 12 ans

Jusqu'à ce que l'on dispose de plus amples expériences, le Tazobac ne doit pas être prescrit aux enfants de moins de 2 ans et ne doit être utilisé chez les enfants de 2 à 12 ans que pour le traitement d'infections intra-abdominales.

Posologie recommandée

Enfants hospitalisés atteints d'infections intra-abdominales:

La posologie recommandée chez les enfants de 2 à 12 ans d'un poids inférieur à 40 kg et ayant une fonction rénale normale, est de 112,5 mg/kg (100 mg de pipéracilline et 12,5 mg de tazobactam), toutes les 8 heures. Chez les enfants pesant plus de 40 kg et ayant une fonction rénale normale, la posologie est identique à celle chez l'adulte, à savoir 4,5 g (4 g de pipéracilline et 0,5 g de tazobactam) toutes les 8 heures. La durée du traitement dépendra de la sévérité de l'infection et des progrès cliniques et bactériologiques du patient. Il est conseillé de traiter au moins 5 jours et au plus 14 jours.

Insuffisance rénale**Enfants de 2 à 12 ans**

La pharmacocinétique du Tazobac n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux. L'ajustement posologique suivant est recommandé chez les patients de 2 à 12 ans insuffisants rénaux:

| Clearance de la créatinine | Dose recommandée |
|----------------------------|----------------------------------|
| >50 ml/min. | 112,5 mg/kg Tazobac toutes les 8 |

Tazobac®

h
<50 ml/min. 78,75 mg/kg Tazobac toutes les 8 h
Cet ajustement posologique n'est qu'approximatif, il faut observer soigneusement la réaction de chaque patient au médicament.

La posologie et l'intervalle entre les doses doivent être adaptés en conséquence. *Mode d'emploi/Préparation de la solution, v. rubriques «Remarques particulières, Remarques concernant la manipulation».*

Contre-indications

Allergies connues aux bêta-lactames (y compris pénicillines et céphalosporines) ou inhibiteurs des bêta-lactamases.

Mises en garde et précautions

Avant de commencer un traitement au pipéracilline-tazobactam il faut vérifier soigneusement l'existence de réactions antérieures d'hypersensibilité aux pénicillines, céphalosporines et autres allergènes. Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois fatales (anaphylactiques/anaphylactoïdes [y compris choc]) ont été observées chez des patients traités par une pénicilline. Ces réactions s'observent le plus souvent chez les sujets dont l'anamnèse révèle une hypersensibilité à différents types d'allergènes. Des réactions graves d'hypersensibilité nécessitent donc l'arrêt de la prise de l'antibiotique et le cas échéant, l'utilisation d'épinéphrine ou la prise d'autres mesures d'urgence.

Lors d'un traitement prolongé, des examens systématiques des fonctions organiques, y compris des analyses rénales et hépatiques, doivent être effectués.

Des leucopénies et des neutropénies peuvent apparaître - notamment lors de traitement de longue durée. Des contrôles sanguins réguliers doivent donc être effectués.

Des hémorragies ont été observées chez quelques patients traités par des bêta-lactamines. Ces réactions s'accompagnent parfois de valeurs anormales lors des tests de la coagulation (temps de coagulation, agrégation plaquettaire, temps de Quick, etc.) et s'observent plus fréquemment chez l'insuffisant rénal. La survenue d'hémorragies nécessite l'arrêt de l'antibiothérapie et l'application de mesures appropriées.

Comme d'autres pénicillines, le Tazobac peut provoquer une excitation neuromusculaire ou des convulsions lorsqu'il est administré par voie intraveineuse à des doses plus élevées que celles recommandées.

Le Tazobac contient du sodium (Tazobac contient 64 mg de sodium par gramme de pipéracilline), ce qui peut augmenter la prise totale de sodium du patient. Il faut en tenir compte chez les patients astreints à un régime hyposodé. Chez les patients à faibles réserves de potassium, il est recommandé de procéder périodiquement au dosage des électrolytes et de soupçonner la présence d'une hypokaliémie chez ceux d'entre eux qui prennent des antimotiles ou des diurétiques ou d'autres médicaments qui font baisser le taux de potassium.

Comme d'autres pénicillines semi-synthétiques, le Tazobac peut augmenter l'incidence de la fièvre et des éruptions cutanées transitoires chez les patients atteints de mucoviscidose.

Insuffisance rénale: chez les patients insuffisants rénaux ou les patients sous hémodialyse, la posologie intraveineuse sera fixée en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Une diarrhée aiguë opiniâtre doit faire penser à une colite pseudomembraneuse iatrogène pouvant menacer le pronostic vital. Le cas échéant, arrêter immédiatement le Tazobac et instaurer un traitement approprié (p.ex. téicoplanine ou vancomycine orale). Les inhibiteurs du péristaltisme sont contre-indiqués. Les symptômes d'une colite pseudomembraneuse peuvent survenir pendant ou après le traitement aux antibiotiques.

Interactions

Une surveillance plus stricte et régulière des paramètres de la coagulation est indiquée en cas d'administration simultanée d'héparine à fortes doses, d'anticoagulants oraux ou d'autres médicaments interférant dans la coagulation sanguine et/ou la fonction plaquettaire.

L'administration simultanée de probénécide allonge la demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam et diminue leur clairance rénale, mais elle ne modifie pas leurs concentrations plasmatiques maximales. On n'a pas observé d'interactions entre le Tazobac et la vancomycine.

En cas d'application concomitante de Tazobac et de tobramycine, on a observé une baisse de la t_{1/2}, de la clearance et de l'AUC de la tobramycine. Ce phénomène reposerait sur l'inactivation de la tobramycine en présence de Tazobac. La tobramycine forme avec la pénicilline un complexe inactif du point de vue mi-

crobiologique. La toxicité de ce complexe est inconnue. L'administration concomitante de Tazobac et de vécuronium prolonge le blocage neuromusculaire du vécuronium. Du fait de son mécanisme d'action similaire, cette interaction est valable pour tous les myorelaxants non dépolarisants. La pipéracilline peut entraîner une baisse de l'élimination du méthotrexate; pour éviter une toxicité due au méthotrexate, les concentrations sériques en méthotrexate doivent être surveillées.

Grossesse/Allaitement

Les études de reproduction effectuées chez l'animal (souris et rat) n'ont pas révélé d'effets embryotoxiques ou tératogènes sur le fœtus, mais on ne dispose d'aucune étude contrôlée chez la femme enceinte avec la combinaison pipéracilline-tazobactam ou avec la pipéracilline ou le tazobactam seul. Le Tazobac ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire.

La pipéracilline et le tazobactam passent dans le placenta.

La pipéracilline passe dans le lait maternel en faible concentration. Il ne faut pas allaiter pendant l'utilisation de Tazobac.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée. Toutefois des effets indésirables peuvent se manifester (voir la rubrique correspondante) qui peuvent entraver cette capacité.

Effets indésirables

Indications d'incidence

Très fréquemment: ≥10%.

Fréquemment: ≥1% <10%.

Occasionnellement: ≥0,1% <1%.

Rarement: ≥0,01% <0,1%.

Très rarement: <0,01%.

Infections

Fréquence: Vaginite

Occasionnellement: superinfection au Candida.

On a également observé des rhumes.

Circulation sanguine et lymphatique

Occasionnellement: leucopénie, neutropénie, thrombocytopenie.

Rarement: anémie, hémorragies (dont purpura, épistaxis, augmentation du temps de saignement), éosinophilie, anémie hémolytique.

Très rarement: agranulocytose, test de Coombs positif, pancytopenie, allongement du temps partiel de thromboplastine, thrombocytose.

On a également observé un allongement du temps de prothrombine.

Comme avec d'autres antibiotiques bêta-lactamines, des cas de leucopénie réversible (neutropénie) sont plutôt observés lors de traitements de longue durée et à doses élevées ou en association avec des médicaments susceptibles de provoquer de telles réactions.

Troubles du système immunitaire

Occasionnellement: réactions d'hypersensibilité.

Rarement: réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (y compris choc).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rarement: baisse du taux d'albumine sérique, de la glycémie et du taux sanguin de protéines ainsi qu'hypokaliémie.

Troubles psychiatriques

Fréquence: excitation, confusion, état anxieux, dépression, hallucinations.

Troubles du système nerveux

Fréquence: vertige.

Occasionnellement: céphalées, insomnie.

Troubles de la fonction cardiaque

Fréquence: tachycardie, bradycardie, arythmie, et infarctus.

Troubles vasculaires

Fréquence: hypertension.

Occasionnellement: hypotension, phlébite, thrombophlébite.

Rarement: rougeurs.

Organes respiratoires (troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux)

Fréquence: toux.

On a également observé: détresse respiratoire, pharyngite, bronchospasme.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquence: diarrhées, nausées, vomissements.

Occasionnellement: constipation opiniâtre, dyspepsie, ictère, stomatite.

Rarement: maux de ventre, colite pseudomembraneuse.

Troubles hépato-biliaires

Occasionnellement: augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase. **Rarement:** augmentation de la bilirubine et de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang, hépatite.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquence: éruptions cutanées.

Occasionnellement: prurit, urticaire.

Rarement: dermatite bulleuse, érythème multiforme.

Très rarement: syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os

Fréquence: myalgie.

Rarement: arthralgie.

On a également observé de la myasthénie.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquence: rétention urinaire, dysurie, oligurie, hématurie, incontinence.

Occasionnellement: élévation de la créatinémie dans le sang.

Rarement: néphrite interstitielle, défaillance rénale.

Très rarement: augmentation du BUN (azote uréique du sang).

On a également observé de la protéinurie.

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Fréquence: douleurs thoraciques, oedème, malaise, sueurs, soif, photophobie.

Occasionnellement: fièvre, réactions au site d'injection.

Rarement: rigidité.

On a également observé des douleurs et de l'inflammation au site d'injection lorsque la solution n'avait pas été préparée selon les recommandations, sensation de chaleur, saignements de nez.

Lors de l'administration simultanée de Tazobac et d'un aminoglycoside, des éruptions cutanées et des diarrhées apparaissent fréquemment.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, on a établi une relation entre le traitement à la pipéracilline et une augmentation de l'incidence de fièvre et d'exanthème.

Surdosage

On dispose de rapports sur le surdosage de Tazobac après l'introduction sur le marché. La majorité des événements observés (dont nausées, vomissements et diarrhées) ont également été rapportés lors de l'administration de doses thérapeutiques habituelles.

Symptômes de l'intoxication

Convulsions, réactions hyperergiques, diarrhées sévères. A de très hautes doses - tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale - des convulsions ou des états d'excitation du système nerveux central peuvent survenir.

Traitement de l'intoxication

On ne connaît pas d'antidote spécifique. Le traitement est donc essentiellement symptomatique et de soutien et en fonction des symptômes cliniques du patient.

Toutes les mesures de réanimation sont indiquées en cas d'urgence.

Les taux sériques trop élevés de pipéracilline ou de tazobactam peuvent être diminués par dialyse. Lors d'agitation motrice et de convulsions des anticonvulsifs (tels que diazépam ou barbituriques) peuvent être indiqués. En cas de réactions hyperergiques sévères (choc anaphylactique), les mesures habituelles doivent être appliquées.

Propriétés/Effets

Code ATC: J01CR05

Le Tazobac est une préparation à usage intraveineux associant la pipéracilline (pénicilline semi-synthétique à large spectre) et le tazobactam (inhibiteur des bêta-lactamases).

La **pipéracilline sodique** est un dérivé de la D(-)-aminobenzyl-pénicilline. 1,0425 g de pipéracilline sodique (sel monosodique) correspond à l'activité de 1 g de pipéracilline et contient 1,85 mEq (42,6 mg) de sodium. La pipéracilline exerce son activité bactéricide en inhibant la synthèse du septum et de la paroi cellulaire. Comme toutes les pénicillines, la pipéracilline, en tant que monosubstance, est plus ou moins sensible aux bêta-lactamases. C'est pourquoi la pipéracilline est associée au tazobactam dans le Tazobac.

Le **tazobactam** (une sulfone de l'acide triazolylméthylpénicillanique) est un inhibiteur actif des bêta-lactamases les plus répandues (y compris les bêta-lactamases plasmidiques et chromosomiques) qui sont normalement responsables de la résistance aux pénicillines et aux céphalosporines (céphalosporines de la 3^e génération incluses).

L'association du tazobactam à la pipéracilline renforce l'effet de cette dernière et intensifie, in vitro, l'activité antibactérienne en présence de germes résistants à la pipéracilline.

Sensibilité

Les valeurs limites de CMI pour les germes «sensibles», «intermédiaires» et «résistants» sont fixées comme suit:

Valeurs limites de CMI

| | Sensible | Intermédiaire | Résistant |
|--------------------|----------|---------------|-----------|
| Enterobacteriaceae | ≤16 mg/l | 32-64 mg/l | ≥128 mg/l |
| Pseudomonas | ≤64 mg/l | - | ≥128 mg/l |
| Staphylococcus | ≤8 mg/l | - | ≥16 mg/l |
| *Streptococcus | ≤1 mg/l | - | ≥2 mg/l |
| Anaérobies | ≤32 mg/l | 64 mg/l | ≥128 mg/l |

La résistance acquise peut différer d'un pays à l'autre et dans le temps pour les espèces sélectionnées. Il est souhaitable de se procurer des informations locales sur la résistance, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Les informations suivantes sur la sensibilité des micro-organismes à l'association pipéracilline/tazobactam ne sont données qu'à titre d'indication approximative.

Concentration minimales inhibitrices (CMI) de l'association pipéracilline/tazobactam pour quelques germes cliniquement importants.

Les valeurs CMI indiquent les concentrations de pipéracilline en µg/ml en présence de 4 µg/ml de tazobactam.

| Germes habituellement sensibles | CMI 90 µg/ml |
|--------------------------------------|-----------------|
| Citrobacter diversus | 8 |
| Citrobacter freundii | 4 |
| Enterobacter spp. | 8 |
| Escherichia coli | 4 |
| Haemophilus influenzae | ≤0,125 |
| Haemophilus parainfluenzae | 0,25 |
| Klebsiella oxytoca | 4 |
| Klebsiella pneumoniae | 16 |
| Morganella morganii | 1 |
| Proteus mirabilis | 0,50 |
| Proteus vulgaris | 0,50 |
| Providencia rettgeri | 0,50 |
| Providencia stuartii | 2 |
| Pseudomonas aeruginosa | 32 |
| Salmonella spp. (y compris S. typhi) | 0,50 |
| Serratia marcescens | 8 |
| Enterococcus faecalis | 4 |
| Staphylococcus aureus | 2 |
| Staphylococcus epidermidis | 2 |
| Staphylococcus spp. | 1 |
| Streptococcus pneumoniae | ≤0,125 |
| Streptococcus pyogenes | ≤0,125 |
| Bacteroides fragilis | 1 |
| Bacteroides spp. | 4 |
| Clostridium spp. | 8 |
| Clostridium perfringens | 0,25 |
| Germes inconstamment sensibles | |
| Enterobacter aerogenes | 32 |
| Entérocoques spp. | 32 |
| Germes résistants | |
| Acinetobacter anitratus | 128 |
| Enterobacter cloacae | 128 |
| Pseudomonas cepacia | 128 |
| Pseudomonas spp. | >128 |
| Corynebacterium spp. | 128 |
| Enterococcus faecium | >128 |
| Enterococcus avium | 128 |

Les études in vitro ont fait apparaître un synergisme entre le Tazobac et les aminosides vis-à-vis des souches multirésistantes de Pseudomonas aeruginosa.

Pharmacocinétique

Le Tazobac peut être administré par voie intraveineuse.

Pipéracilline

Absorption

La pipéracilline atteint son pic sérique juste après l'injection ou la perfusion intraveineuse. Après administration intraveineuse de

2 g de pipéracilline et 500 mg de tazobactam (ou 4 g de pipéracilline et 500 mg de tazobactam), la pipéracilline atteint un pic sérique de 237 µg/ml (ou 364 µg/ml) et le tazobactam de 23,4 µg/ml (ou 34,4 µg/ml). La demi-vie sérique moyenne est de 0,6-1,2 h chez des volontaires sains.

Distribution

La pipéracilline se lie peu aux protéines sériques (16-21%). Elle diffuse bien dans les tissus et les liquides, atteignant des concentrations élevées dans la bile (plus de 400 µg/ml). En l'absence de méningite, la pipéracilline, à l'instar d'autres pénicillines, ne passe qu'en faible quantité dans le LCR.

Élimination

Comme d'autres pénicillines, la pipéracilline est éliminée principalement par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Elle est excrétée rapidement et sous forme inchangée par les urines (environ 70%) et par la bile (10-20%). L'administration simultanée de tazobactam n'influence pas la cinétique de la pipéracilline.

Tazobactam

Absorption

Le tazobactam atteint son pic sérique juste après l'injection ou la perfusion intraveineuse. Sa demi-vie sérique moyenne, après administration intraveineuse de l'association, est de 0,7-1,2 h chez des volontaires sains.

Distribution

Le tazobactam se lie peu aux protéines sériques (20-23%). Chez l'animal, il diffuse bien dans les tissus et les liquides.

Élimination

Le tazobactam et son seul métabolite inactif sont éliminés principalement par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire: 80% sous forme inchangée, le reste sous forme de métabolite.

Administré seul, le tazobactam atteint son pic sérique juste après l'injection ou la perfusion intraveineuse. Chez des volontaires sains, la demi-vie sérique moyenne du tazobactam i.v. est de 0,6-0,7 h; elle est plus courte que lorsqu'il est associé à la pipéracilline, ce qui est probablement dû à une interaction compétitive lors de la sécrétion tubulaire.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance rénale

La demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam augmente lorsque la clairance de la créatinine diminue. Quand la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min, la pipéracilline et le tazobactam ont une demi-vie 2 et 4 fois plus longue, respectivement, que chez les patients aux fonctions rénales normales. Il est recommandé d'adapter la posologie en conséquence lorsque la clairance est inférieure à 40 ml/min.

Insuffisance hépatique

L'élimination du Tazobac est ralentie en cas d'insuffisance hépatique. Il n'est toutefois pas nécessaire de corriger la posologie.

Données précliniques

Carcinogénité: aucune étude de carcinogénité n'a été menée, que ce soit avec la pipéracilline, avec le tazobactam ou avec une combinaison des deux substances.

Mutagénité

Le pipéracilline/tazobactam

Le pipéracilline/tazobactam a été négatif pour les tests suivants:

essais de mutagénicité microbienne;
test d'UDS (test de synthèse non programmée de l'ADN);
test HPRT de mutation ponctuelle sur des CHO (cellules d'ovaires d'hamster chinois); - essais de transformation cellulaire sur cellules BALB/c-3T3.

In vivo la pipéracilline administrée par voie intraveineuse ne provoque pas d'aberrations chromosomiques chez le rat.

Pipéracilline

La pipéracilline ne provoque pas d'altérations de l'ADN dans les bactéries (test de recombinaison). La pipéracilline était négative dans le test de synthèse non programmée de l'ADN et dans l'essai de transformation cellulaire sur les cellules BALB/c-3T3. La pipéracilline était positive dans le test de mutation ponctuelle sur les cellules de lymphome de souris. In vivo, la pipéracilline administrée par voie intraveineuse ne provoque pas d'aberrations chromosomiques chez la souris.

Tazobactam

Le tazobactam était négatif dans les tests suivants: essais de mutagénicité microbienne;
test d'UDS (test de synthèse non programmée de l'ADN);

test HPRT de mutation ponctuelle sur des CHO (cellules d'ovaires d'hamster chinois); - essais de transformation cellulaire sur cellules BALB/c-3T3.

Le Tazobactam était positif dans le test de mutation ponctuelle sur les cellules de lymphome de souris. Dans un test de cytogénétique in vitro sur des cellules CHL (cellules de poumon de hamster chinois), le tazobactam était négatif. In vivo, le tazobactam administré par voie intraveineuse ne provoque pas d'aberrations chromosomiques chez le rat.

Diminution de la fertilité

Des études de reproduction chez le rat n'ont pas indiqué d'influence négative sur la fertilité liée à la pipéracilline, au tazobactam ou à la combinaison pipéracilline/tazobactam.

Remarques particulières

Incompatibilités

Le Tazobac étant chimiquement incompatible avec le bicarbonate de sodium, il faut éviter de l'administrer en même temps que des solutions contenant cette substance.

Lorsque le Tazobac est utilisé conjointement avec d'autres antibiotiques (par ex. aminosides), ces substances ou solutions devraient toujours être administrées séparément.

Lorsque l'on mélange de la pipéracilline/du tazobactam avec un aminoside in vitro, cela peut entraîner une inactivation substantielle de l'aminoside. L'administration simultanée par une perfusion en Y est cependant possible dans les conditions décrites au chapitre «Remarques concernant la manipulation - Administration concomitante de Tazobac et de certains aminosides». Par principe, Tazobac ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans une seringue ou dans une bouteille de perfusion, car on ne dispose d'aucune étude de compatibilité.

Le Tazobac ne doit pas être mélangé à des produits sanguins ou des hydrolysats protéiques.

Influence sur les méthodes de diagnostic

Comme d'autres pénicillines, Tazobac peut donner un faux positif dans le test urinaire du glucose fonctionnant par réduction du cuivre.

C'est pourquoi on recommande d'utiliser un test basé sur la réaction enzymatique de la glucose-oxydase. Des résultats de test positifs ont été rapportés avec le test EIA Platelia Aspergillus (Bio-Rad Laboratories) chez les patients traités avec Tazobac et qui se sont avérés ultérieurement ne pas avoir d'infection d'aspergillose. Des réactions croisées entre les polysaccharides et des polyfuranoses d'origine non aspergillaire et le test EIA Platelia Aspergillus (Bio-Rad Laboratories) ont été rapportées. Par conséquent, tous les résultats de test positifs observés chez les patients traités avec le Tazobac doivent être interprétés avec précaution et être confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

Stabilité

La solution reconstituée de Tazobac n'est pas conservée. La stabilité chimique et physique lors de l'utilisation a été démontrée pour 24 heures à température ambiante (15-25 °C) et pour 48 heures au réfrigérateur (2-8 °C). Pour des raisons microbiologiques, la préparation prête à l'emploi doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Jeter toute solution non utilisée.

Remarques concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C.

Remarques concernant la manipulation

Préparation des solutions pour injection ou pour perfusion:

Le Tazobac est destiné à l'usage parentéral. Il doit être administré soit en injection intraveineuse lente (pendant au moins 3 à 5 minutes) ou en perfusion intraveineuse lente (20 à 40 minutes).

a) Injection intraveineuse

Dissoudre le contenu d'un flacon de poudre dans la quantité d'eau pour préparations injectables* ou de solution NaCl à 0,9% indiquée dans le tableau ci-dessous. Le flacon perforable doit être agité en mouvements circulaires jusqu'à ce que la poudre se soit totalement dissoute. Lors de mouvements circulaires continus, la dissolution complète aura lieu en général en l'espace de 5-10 minutes. Une autre dilution dans un plus grand volume d'injection est possible avec de l'eau pour préparations injectables* ou de solution NaCl à 0,9%. La solution sera injectée lentement par voie intraveineuse (3-5 min).

| Tazobac | Poudre | Eau pour préparations injectables*, solution NaCl à 0,9% |
|---------|--------|--|
| Tazobac | 2,25 g | 10 ml |
| Tazobac | 4,5 g | 20 ml |

b) Perfusion intraveineuse

T

Tobradex®

Dissoudre le contenu d'un flacon de poudre dans de l'eau pour préparations injectables* ou solution NaCl à 0,9% comme indiqué ci-dessous.

| Tazobac | Poudre | Eau pour préparations injectables*, solution NaCl à 0,9% |
|---------|--------|--|
| Tazobac | 2,25 g | 50 ml |
| Tazobac | 4,5 g | 50 ml |

La dilution dans un plus grand volume est possible. La perfusion durera 20-40 minutes. Une dilution supplémentaire peut être effectuée avec les solvants suivants:

eau pour préparations injectables*,

solution de glucose 5%,

solution NaCl à 0,9%,

dextran à 6% en solution NaCl à 0,9%,

solution Ringer lactate (compatible uniquement avec la formulation de pipéracilline/tazobactam contenant de l'édétate de sodium). * Le volume maximal recommandé d'eau pour préparations injectables est de 50 ml par dose.

Administration concomitante de Tazobac et de certains aminosides

En raison de l'inactivation in vitro des aminosides par les bêta-lactamines, il est conseillé d'administrer séparément l'association pipéracilline/tazobactam et les aminosides. L'association pipéracilline/tazobactam et les aminosides devraient en principe être reconstitués et dilués séparément lorsqu'un traitement concomitant avec les aminosides est indiqué. Les informations mentionnées ci-dessous au sujet de la compatibilité ne sont pas valables pour les formulations de pipéracilline/tazobactam sans édétate de sodium.

La solution de Tazobac prête à l'emploi contenant de l'édétate de sodium peut être administré par une perfusion en Y en association avec des aminosides si les conditions suivantes sont respectées.

Les informations sur la compatibilité données dans ce tableau ne sont applicables que pour la formulation de pipéracilline/tazobactam contenant de l'EDTA

| Aminoside | Dose de Tazobac (g) | Volume de diluant de Tazobac (ml) |
|-------------|---------------------|-----------------------------------|
| Amikacine | 2,25, 4,5 | 50, 100, 150 |
| Gentamicine | 2,25, 4,5 | 100, 150 |

| Aminoside | Gamme de concentrations* des aminosides (mg/ml) | Diluants acceptés |
|----------------|---|---|
| Amikacine de | 1,75-7,5 | solution de 0,9% chlorure de sodium ou de 5% de glucose |
| Gentamicine de | 0,7-3,32 | solution de 0,9% chlorure de sodium |

* La dose d'aminoside doit être calculée en fonction du poids du patient, de la sévérité de l'infection (sévère ou engageant le pronostic vital) et de sa fonction rénale (clairance de la créatinine). La posologie, le type et la durée de l'application des aminosides se trouvent dans l'information professionnelle des médicaments concernés. La compatibilité de l'association pipéracilline/tazobactam avec d'autres aminosides n'a pas été établie à ce jour. Seuls les concentrations et les diluants pour l'amikacine et la gentamicine, de même que les doses de l'association pipéracilline/tazobactam listés dans le tableau ci-dessus sont compatibles pour une administration simultanée par une perfusion en Y. Une administration simultanée par une perfusion en Y dans des conditions différentes de celles décrites ci-dessus peut entraîner une inactivation de l'aminoside par l'association pipéracilline/tazobactam.

Numéro d'autorisation

50991 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Wyeth Pharmaceuticals SA, Zoug.

Mise à jour de l'information

Septembre 2006.

Tobradex®

Alcon Pharmaceuticals Ltd.

Collyre/Pommade ophtalmique

Aminoglycoside/gluco-corticoïde

Composition

Collyre

Principes actifs: Tobramycinum 3 mg, Dexamethasone 1 mg.

Agent conservateur: Benzalkonii chloridum, Excipients ad suspensionem pro 1 ml.

Pommade ophtalmique

Principes actifs: Tobramycinum 3 mg, Dexamethasone 1 mg.

Agent conservateur: Chlorobutanolum, Excipients ad unguentum pro 1 g.

Propriétés/Effets

Le collyre et la pommade Tobradex contiennent deux principes actifs: la tobramycine (antibiotique) et la dexaméthasone (glucocorticoïde). Le Tobradex agit de façon bactéricide sur les micro-organismes à gram-négatif et sur quelques micro-organismes à gram-positif (p.ex. staphylocoques) tout en exerçant un effet anti-inflammatoire. L'action bactéricide des aminoglycosides provient de l'inhibition de la synthèse protéique de la cellule bactérienne.

Spectre d'action in vitro

Lors d'essais in vitro, la tobramycine s'est révélée efficace contre les micro-organismes essentiels qui peuvent provoquer des infections oculaires (voir ci-dessous les concentrations inhibitrices minimales):

| Sensibles (µg/ml) | (CIM90 < 4,0) |
|--|---------------|
| Staphylococcus aureus (sauf les germes résistants à la méthicilline) | |
| Streptococcus viridans (germes sensibles à la pénicilline) | |
| Acinetobacter anitratus | |
| Haemophilus influenzae | |
| Haemophilus spp. | |
| Moraxella spp. | |
| Pseudomonas aeruginosa | |
| Escherichia coli | |
| Klebsiella pneumoniae | |
| Morganella morganii | |
| Proteus mirabilis | |
| Proteus vulgaris | |

| Résistants* (µg/ml) | (CIM90 > 16,0) |
|---|----------------|
| Staphylococcus epidermidis | |
| Streptococcus pneumoniae | |
| Streptococcus pyogenes | |
| Streptococcus viridans (germes résistants à la pénicilline) | |
| Serratia | |

* Résistance: la classification se réfère au traitement systémique par la tobramycine où l'on atteint des concentrations sériques de 4,0 µg/ml.

Par contre, la concentration initiale de tobramycine est de 3000 µg/ml lors de l'application au niveau de l'oeil.

Parfois, la tobramycine agit contre les germes résistants à la gentamicine.

Une résistance à la tobramycine ne peut pas être exclue lors du traitement prolongé avec le Tobradex. La tobramycine n'a aucun effet sur les chlamydia, les champignons et la plupart des anaérobies.

Des résistances croisées aux aminoglycosides, provoquées par les facteurs R, apparaissent fréquemment (taux de résistance de certains micro-organismes: *Pseudomonas aeruginosa* et *E. coli* = 10%, *Klebsiella* = 12%, *Enterobacter spp.* = 5-20%, *Proteus spp.* = 20%).

Effet anti-inflammatoire

L'effet anti-inflammatoire du Tobradex est produit par la dexaméthasone.

Pharmacocinétique

Tobramycine

Après l'application topique, la tobramycine est résorbée dans la cornée; les taux maximaux sont atteints au bout de 20 minutes. Le degré de la disponibilité systémique, après l'application de la tobramycine au niveau de l'oeil, n'est pas connu. En général, la demi-vie de la tobramycine est de 2 heures, et son élimination se fait presque complètement par filtration glomérulaire. Si l'on observe une transformation métabolique, celle-ci est minime.

Dexaméthasone

Après l'application topique dans l'oeil, la dexaméthasone passe à travers la cornée, puis est résorbée

dans l'humeur aqueuse. Les taux maximaux sont atteints après 1 à 2 heures. La disponibilité systémique, après l'application de la dexaméthasone au niveau de l'oeil, n'est pas connue non plus. La demi-vie systémique est de 3 heures. La plus grande partie de la dexaméthasone est éliminée sous forme de métabolites.

Indications/Possibilités d'emploi

Indications prouvées

Inflammations du segment antérieur de l'oeil, accompagnées d'une infection ou exposées au risque d'une infection causée par des micro-organismes sensibles à la tobramycine. Par exemple, un tel risque existe lorsqu'il y a, au niveau de l'oeil, de nombreux germes sensibles à la tobramycine.

Posologie/Mode d'emploi

Collyre

Posologie usuelle

Adultes souffrant d'affections légères: 4 à 6 instillations par jour.

Adultes souffrant d'affections graves: instiller dans le sac conjonctival de l'oeil atteint 1 à 2 gouttes toutes les 2 heures jusqu'à ce que l'inflammation ait disparu (en général au bout de 24 à 48 heures). Selon l'évolution clinique, on réduira graduellement la fréquence des instillations.

Attention

On n'a pas étudié l'emploi du collyre chez les enfants.

Durée de traitement

Le traitement ne doit pas être arrêté trop tôt.

Au début du traitement, ne pas administrer plus de 20 ml de collyre. Toute application ultérieure ne doit se faire qu'après avoir examiné les yeux du patient.

Il n'existe pas d'études sur un emploi du collyre de plus de 20 jours.

Remarque

Bien agiter le flacon avant l'emploi du collyre; bien le refermer immédiatement après l'emploi du collyre.

Pommade

Posologie usuelle

Appliquer dans le sac conjonctival de l'oeil atteint 3 à 4x par jour un bout de pommade d'environ 1 cm (en moyenne 0,077 mg de tobramycine et 0,026 mg de dexaméthasone).

Attention

On n'a pas étudié l'emploi de la pommade chez les enfants.

Durée de traitement

Au début du traitement, ne pas administrer plus de 8 g de pommade. Toute application ultérieure ne doit se faire qu'après avoir examiné les yeux du patient.

Il n'existe pas d'études sur un emploi de la pommade de plus de 20 jours.

Remarques

Bien refermer le tube immédiatement après l'emploi de la pommade.

La pommade Tobradex peut être utilisée avec le collyre Tobradex (on préfère appliquer la pommade le soir, avant le coucher).

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité à l'une ou l'autre des substances du collyre ou de la pommade Tobradex.

Kératite à virus herpes simplex (kératite dendritique).

Zona ophtalmique.

Vaccin, varicelle et d'autres affections virales de la cornée et de la conjonctive.

Mycoses et infections mycobactériennes de l'oeil (tuberculose oculaire).

Extraction non-complicquée d'un corps étranger (en raison du risque d'une mycose de la cornée lésée ou d'une résorption excessive du principe actif).

Lésions et ulcères de la cornée (en raison du risque d'aggravation de l'infection ou de perforation de la cornée).

Glaucome.

Précautions

Enfants

On n'a pas étudié l'emploi du Tobradex chez les enfants.

Porteurs de lentilles de contact

Parce que le collyre et la pommade Tobradex contiennent des agents conservateurs (collyre: chlorure de benzalkonium, pommade: chlorobutanol), il est recommandé de ne pas porter des lentilles de contact durant le traitement.

Collyre Tobradex

Le collyre Tobradex est destiné seulement à l'usage topique (pas à l'injection!).

Emploi prolongé

Lorsqu'on utilise un corticostéroïde plus de 10 jours, il faut faire des mesures régulières de la pression intra-oculaire.

Lors de l'emploi prolongé du Tobradex, on ne peut pas exclure le risque d'une mycose, particulièrement lorsque l'oeil traité est atteint d'un ulcère cornéen.

La multiplication excessive de micro-organismes résistants est possible lors de l'emploi prolongé du Tobradex.

Précautions générales

Le traitement avec un corticostéroïde ou avec un antibiotique doit se faire uniquement après que les yeux du patient aient été examinés à fond.

Lors d'une infection purulente aiguë de l'oeil, l'emploi d'un corticostéroïde peut masquer les symptômes ou aggraver l'infection.

Si l'on n'observe aucune amélioration au bout de 7 à 8 jours de traitement, il faut envisager d'autres mesures thérapeutiques.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse C.

Essais en laboratoire

Après l'application systémique de doses élevées, on a observé des signes d'effets neurotoxiques et néphrotoxiques sur le fœtus. Les réactions après l'application topique ne sont pas connues.

Femmes enceintes

Il n'est pas connu si le Tobradex est résorbé de façon systémique ou s'il passe à travers la barrière hémato-placentaire. L'effet du Tobradex sur les femmes enceintes n'est pas connu non plus. Pendant la grossesse ou la période d'allaitement, le produit ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité absolue.

Effets indésirables**Tobramycine/Dexaméthasone**

Rarement, l'application du Tobradex peut provoquer une légère brûlure passagère dans l'oeil et/ou des réactions d'hypersensibilité locales (prurit ou enflure des paupières, érythème conjonctival).

Tobramycine

Rarement, la tobramycine peut provoquer des réactions toxiques au niveau de l'oeil (affections de la rétine). Lors de l'emploi correct du Tobradex, l'apparition d'effets systémiques est improbable. Après l'application systémique de doses élevées, la tobramycine peut provoquer des effets neurotoxiques et néphrotoxiques, particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou pulmonaire.

Dexaméthasone

Allergie de contact qui peut être masquée par la dexaméthasone.

Malgré les quantités systémiques minimales de dexaméthasone, il faut prêter attention aux effets secondaires typiques provoqués par un stéroïde, p.ex.: suppression du cortex surrénal, «syndrome de Cushing», troubles nerveux centraux (euphorie, insomnie, nervosité), hyperlipidémie, rétention hydro-saline, hypertension, diabète stéroïdien, cicatrisation retardée, opacité sous-capsulaire postérieure du cristallin, perforation du bulbe, masquage ou aggravation d'une infection, augmentation de la pression intra-oculaire.

L'emploi prolongé d'un stéroïde ou d'une association de stéroïde et d'antibiotique peut affecter les défenses de l'organisme contre les micro-organismes pathogènes; le risque d'une infection secondaire de l'oeil est ainsi augmenté.

En présence d'une affection qui cause l'amincissement de la cornée ou de la sclérotique, l'application topique d'un stéroïde peut provoquer des perforations.

Affection de l'acuité visuelle et du champ visuel.

Interactions

Les stéroïdes peuvent provoquer une augmentation de la pression intra-oculaire. Il faut en tenir compte lorsqu'on applique le Tobradex avec un mydriatique ou avec un produit contre le glaucome.

L'emploi simultané d'un barbiturique peut affecter l'effet pharmacologique corticostéroïdien.

Surdosage

Les symptômes d'un surdosage (y compris: kératite ponctuée, érythème, larmolement, prurit des paupières, oedème) sont souvent similaires à ceux des effets indésirables.

Il est connue que l'application topique de la dexaméthasone peut provoquer une augmentation de la pression intra-oculaire.

Remarques particulières**Conservation**

Ne pas utiliser le collyre/la pommade au-delà de la date de péremption, ni plus de 30 jours après la première ouverture du flacon/du tube.

Entreposage

Entrepoiser le flacon/le tube à la température ambiante (15-25 °C), hors de portée des enfants.

Numéros OICM

50766, 50767.

Mise à jour de l'information

Juin 1993.

RL88

Tramadol Helvepharm® Capsules/Gouttes/Suppositoires

Helvepharm AG

Analgésique d'action centrale**Composition**

Principe actif: chlorhydrate de tramadol.

Tramadol Helvepharm capsules

1 capsule contient: Tramadoli hydrochloridum 50 mg.

Excipients: Excipients pro capsula.

Tramadol Helvepharm gouttes

1 ml de solution contient: Tramadoli hydrochloridum 100 mg.

Excipients: Saccharinum, Aromatica, Conserv.: Kalii sorbas (E 202), Excipients ad solutionem pro 1 ml cor- resp. 40 guttae.

Tramadol Helvepharm suppositoires

1 suppositoire contient: Tramadoli hydrochloridum 100 mg.

Excipients: Excipients pro suppositoio.

Propriétés/Effets

Le tramadol est un dérivé cyclohexanolé avec les propriétés d'un agoniste des opioïdes. L'action du tramadol repose partiellement sur les effets adrénergiques de la substance mère. Son métabolite actif principal, le tramadol O-déméthylé, est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs opioïdes, sans préférence pour des populations particulières. Le tramadol exerce un effet analgésique. Contrairement à la morphine, le tramadol n'a pas d'effet dépressur sur le système respiratoire à des doses analgésiques s'étendant sur un large domaine. Les répercussions sur le système cardio-circulatoire sont plutôt faibles.

Pharmacocinétique**Absorption**

Après administration orale, le tramadol est absorbé rapidement et presque totalement.

L'élimination urinaire cumulative de l'ensemble de la radioactivité correspond au minimum au 90% de la dose absorbée, le reste se retrouvant dans les fèces. La biodisponibilité absolue du tramadol s'élève après administration orale à 68% en moyenne et à 79% après administration rectale. La biodisponibilité orale n'est pas influencée par l'ingestion simultanée de nourriture. Après administration orale ou rectale, la différence entre le tramadol absorbé et celui disponible sous forme non métabolisée s'explique par un métabolisme de premier passage infime d'au maximum 30, respectivement 20%. L'absorption après administration orale a lieu après un temps de latence t 0 relativement court de 0,24 ± 0,02 h pour la forme liquide et de 0,48 ± 0,14 h pour la forme solide, avec des demi-vies t 1/2 respectives de 0,34 ± 0,20 h et 0,38 ± 0,18 h. La demi-vie d'absorption après administration rectale est en moyenne de 0,9 h. Après administration orale de 100 mg, les concentrations plasmatiques maximales C max sont de 239 ± 83 ng/ml (forme liquide) et de 280 ± 49 ng/ml (forme solide); elles sont atteintes au bout de 1,0, respectivement 2,0 heures. 15 minutes après l'injection i.v. de 100 mg, la concentration sérique était de 613 ± 221 ng/ml et au bout de 2 h elle était de 409 ± 79 ng/ml.

Distribution

Le tramadol présente une haute affinité pour les tissus (Vd, β = 203 ± 40 l). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 20%. Après injection i.v., on peut distinguer dans la phase initiale deux modes de distribution se déroulant à des vitesses différentes et dont les demi-vies sont t 1/2 = 0,31 ± 0,17 h, respectivement 1,7 ± 0,4 h. Le tramadol franchit si vite la barrière hémato-encéphalique qu'il se trouve à de fortes concentrations maximales dans le SNC peu après une injection i.v. bolus. Le tramadol traverse le placenta et est éliminé en très petites quantités sous forme non métabolisée et sous la forme du métabolite M1 dans le lait maternel (tramadol: env. 0,1%, M1: env. 0,02% de la dose i.v.).

Métabolisme/Élimination

La demi-vie de la phase d'élimination terminale (t 1/2, β) est de 6,0 ± 1,5 h chez les jeunes volontaires. Le tramadol est métabolisé principalement par N- et O-déméthylation ainsi que par conjugaison des produits O-déméthylés avec l'acide glucuronique.

On a démontré à ce jour la présence de 11 métabolites chez l'homme dont 10 sont dépourvus d'action analgésique. Seul le métabolite M1 (tramadol O-déméthylé) présente une activité analgésique et, sur la base d'expériences animales, il est probable que son efficacité dépasse celle de la substance mère d'un facteur de 2 à 4. Pour une partie des métabolites pharmacologiquement inactifs, les différences interindividuelles sont considérables du point de vue quantitatif, ce qui n'est pas le cas pour les composés pharmacologiquement actifs, le tramadol et le métabolite M1. Le tramadol et ses métabolites sont presque complètement éliminés par les reins, l'excrétion biliaire de ces composés est sans importance du point de vue quantitatif (Q 0 = 0,71). L'excrétion rénale cumulative du tramadol sous forme inchangée est chez les jeunes volontaires de 13,2 ± 5,8% après administration i.v. et de 10,6 ± 5,4% après administration orale. Les demi-vies biologiques des métabolites se situent dans le même ordre de grandeur que la demi-vie de la substance mère.

Pharmacocinétique dans des situations particulières**Insuffisance rénale/troubles de la fonction hépatique:**

Le tramadol et son métabolite pharmacologiquement actif, le métabolite M1, étant métabolisés et éliminés par voie rénale, on doit s'attendre à un allongement de la demi-vie d'élimination terminale t 1/2, β en cas de troubles des fonctions hépatique et rénale. L'augmentation de t 1/2, β reste relativement minime tant que l'un de ces deux organes excréteurs est intact. Chez les patients atteints de cirrhose, la t 1/2, β était en moyenne de 13,3 ± 4,9 h pour le tramadol et de 18,5 ± 9,4 h pour M1. Chez les insuffisants rénaux (avec une clairance de la créatinine inférieure à 5 ml/min), elle était de 11,0 ± 3,2 h (tramadol) et de 16,9 ± 3,0 h (M1). Les valeurs extrêmes observées à ce jour furent 22,3 h (tramadol) resp. 36,0 h (M1) en cas de cirrhose du foie et 19,5 h (tramadol) resp. 43,2 h (M1) en cas d'insuffisance rénale.

Gériatrie: On a constaté chez des patients de plus de 65 ans une valeur de t 1/2, β = 6,5 ± 1,7 h. L'intervalle de dosage devrait être prolongé le cas échéant.

La variation de la pharmacocinétique du tramadol en fonction de l'âge est en général très faible et sans grande importance pour le traitement.

Indications/Possibilités d'emploi

Douleurs aiguës et prolongées d'intensité moyenne à forte ainsi qu'en cas d'action insuffisante de la part d'analgésiques non opiacés.

Posologie/Mode d'emploi**Posologie usuelle**

La posologie du chlorhydrate de tramadol devrait être adaptée à l'intensité des douleurs et à la sensibilité individuelle des patients. La dose unitaire de chlorhydrate de tramadol est de 50 à 100 mg chez les adultes et les adolescents de plus de 14 ans. Cette dose est contenue dans les formes galéniques suivantes:

| Forme d'application | Dose simple | Dose journalière |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| Capsules | 1 capsule (50 mg) | jusqu'à 8 capsules |
| Gouttes | 20 gouttes (50 mg) | jusqu'à 8 x 20 gouttes |
| Suppositoires | 1 suppositoire (100 mg) | jusqu'à 4 suppositoires |

Si après l'application de 50 mg de principe actif (correspondant à 1 capsule ou à 20 gouttes de solution) on ne ressent pas un soulagement suffisant de la douleur en l'espace de 30 à 60 minutes, on peut alors administrer une deuxième dose unitaire de 50 mg. Si, d'après l'expérience clinique, on s'attend à un besoin plus grand en analgésique en cas de fortes douleurs, il est possible d'utiliser la dose de 100 mg de chlorhydrate de tramadol comme dose initiale. La durée d'action du chlorhydrate de tramadol est de 4 à 8 heures selon l'intensité des douleurs. Des doses quotidiennes de 400 mg de chlorhydrate de tramadol suffisent généralement. En règle générale, l'administration de 50-100 mg de chlorhydrate de tramadol deux à trois fois par jour est suffisante.

Instructions spéciales pour le dosage

Enfants: Les expériences dont on dispose jusqu'à présent montrent que le chlorhydrate de tramadol peut être utilisé chez les enfants de plus d'une année avec une dose simple de 1 à 2 mg/kg de poids corporel. Chez les enfants, des doses journalières de 4 à 8 mg/kg de poids corporel sont en général suffisantes.

Insuffisance rénale et hépatique: En présence d'insuffisance rénale ou hépatique, il est rarement nécessaire d'adapter la posologie dans les états douloureux aigus, étant donné que dans ces cas le produit n'est administré qu'occasionnellement ou uniquement une seule fois. Dans les états douloureux chroniques il faut toutefois tenir compte du fait que la durée d'action est prolongée en raison d'une accumulation du principe actif due à l'insuffisance hépatique ou rénale. C'est pourquoi il convient de prolonger les intervalles posologiques selon les besoins des patients.

Patients âgés: Une adaptation des doses ou un prolongement des intervalles posologiques chez les personnes âgées est discuté.

Durée du traitement

Le chlorhydrate de tramadol ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

Chez les patients ayant tendance à abuser des médicaments ou à être pharmacodépendants, un traitement par le chlorhydrate de tramadol ne doit être que de courte durée et réalisé sous contrôle médical strict. Lors d'états douloureux chroniques, un traitement de longue durée ne doit être instauré qu'après avoir posé les indications de manière rigoureuse, car on ne peut pas exclure le développement d'une dépendance au produit. S'il y a lieu, on peut recourir à des interruptions de traitement ou avoir recours à d'autres mesures thérapeutiques.

Mode correct d'administration

Capsules: prendre les capsules avec un peu de liquide, indépendamment des repas.

Gouttes: Prendre les gouttes avec un peu de liquide ou sur un morceau de sucre, indépendamment des repas.

Suppositoires: Introduire les suppositoires profondément dans l'anus, de préférence après la selle. Pour faciliter la pénétration du suppositoire, le réchauffer dans la main ou le plonger très brièvement dans de l'eau chaude.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Il ne faut pas utiliser Tramadol Helvepharm: en cas d'hypersensibilité connue au chlorhydrate de tramadol,

lors d'intoxications aiguës à l'alcool, aux somnifères, aux analgésiques ou aux psychotropes, chez les patients qui prennent ou qui ont pris, dans l'intervalle des 15 jours précédents, un inhibiteur de la MAO (y compris la sélégiline).

Le chlorhydrate de tramadol ne peut pas servir de produit de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés. Bien que le chlorhydrate de tramadol soit un agoniste des opiacés, ce médicament ne peut juguler le syndrome de sevrage morphinique. Les expériences chez l'animal ont même révélé que l'administration de chlorhydrate de tramadol à des singes dépendants des opiacés pouvait déclencher, dans certaines conditions, un syndrome de sevrage.

Précautions

Tramadol Helvepharm ne peut être utilisé qu'avec une prudence particulière:

lors de dépendance aux opioïdes,

lors de troubles de la conscience d'origine peu claire, en cas de troubles du centre respiratoire et de la fonction respiratoire,

en cas d'états présentant une augmentation de la pression intracrânienne, lorsqu'une assistance respiratoire n'est pas entreprise,

chez les enfants de moins d'une année.

Ce médicament, même en cas d'utilisation conforme aux prescriptions, peut altérer la réactivité à tel point que la capacité à participer activement au trafic ou à manipuler des machines s'en trouve entravée. Ceci est particulièrement vrai en combinaison avec l'alcool ou d'autres substances à effets psychotropes.

Tramadol Helvepharm doit être utilisé avec prudence chez les patients sensibles aux opiacés. Les patients atteints de convulsions cérébrales devraient être surveillés minutieusement pendant le traitement par Tramadol Helvepharm. On a observé sous tramadol des convulsions probablement déclenchées par la prise simultanée de médicaments abaissant le seuil convulsif ou exerçant un effet adrénergique au niveau du SNC, tels les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques, les inhibiteurs de la MAO et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine.

Lors d'un traitement prolongé, il peut se développer une tolérance au médicament ainsi qu'une dépendance psychique et physique. Sous tramadol, des rechutes ont été observées chez des patients ayant auparavant connu une dépendance aux opiacés.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse B.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal, mais on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte. Lors d'une utilisation chronique en fin de grossesse, des effets indésirables peuvent apparaître et des manifestations de sevrage chez le nouveau-né ne peuvent pas être exclues. Les connaissances sur les risques chez la femme enceinte étant insuffisantes, le chlorhydrate de tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Environ 0,1% de la concentration plasmatique maternelle de tramadol est éliminé dans le lait pendant l'allaitement. Jusqu'à ce jour, on a pas constaté d'effet préjudiciable sur le nourrisson. En cas d'utilisation à court terme, il n'est en principe pas nécessaire d'interrompre l'allaitement.

Effets indésirables

Le chlorhydrate de tramadol peut entraîner, en fonction de la dose, une dépression respiratoire qui cependant ne survient généralement pas en cas d'administration orale ou rectale de la dose recommandée.

Souvent (>5%), des vertiges, une obnubilation, des tremblements peuvent survenir.

Occasionnellement (0,1-5%), les symptômes suivants peuvent apparaître: nausées, vomissements, sueurs, sécheresse buccale, vertige, fatigue, obnubilation, troubles orthostatiques (jusqu'au collapsus) et tachycardie. Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier dans la position debout et chez les patients exposés à des charges physiques.

De plus, des céphalées, des nausées, de la constipation, des irritations gastro-intestinales (p.ex. pesanteur gastrique, sensation de réplétion) ou des réactions cutanées (p.ex. prurit, exanthème) peuvent apparaître.

Rarement (<0,1%), on a observé une faiblesse motrice, des altérations de l'appétit ou des troubles mictionnels.

Des effets secondaires psychiques variés, différant individuellement en ce qui concerne leur intensité et leur type (selon la personnalité et la durée du traitement) peuvent rarement se manifester avec le chlorhydrate de tramadol. On trouve parmi eux des changements d'humeur (la plupart du temps euphorie, occasionnellement dysphorie) et des altérations des capacités cognitives et sensorielles (p.ex. comportement de décision, troubles de la perception).

Dans des cas isolés, des crises de convulsions cérébrales ont été rapportées. Cependant elles sont survenues presque exclusivement après administration intraveineuse de fortes doses de chlorhydrate de tramadol et co-médication avec des neuroleptiques.

Des réactions allergiques allant jusqu'au choc anaphylactique ont été observées.

Remarque: Si l'on dépasse la dose recommandée, on doit s'attendre à une dépression respiratoire. Il faut également tenir compte d'un effet dépressur sur la respiration lors d'un dépassement de la dose recommandée et de l'utilisation simultanée d'autres médicaments dépressurs au niveau du système nerveux central.

Interactions

L'utilisation simultanée de chlorhydrate de tramadol et d'autres médicaments dépressurs du système nerveux central, y compris l'alcool, peut renforcer les effets secondaires nerveux centraux du chlorhydrate de tramadol, en particulier la dépression respiratoire. Lors de co-médication avec des neuroleptiques, des crises convulsives isolées ont été observées.

L'action d'une médication par la cimétidine sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de tramadol est si faible que les modifications de l'analgésie sont sans importance pour la pratique thérapeutique.

Lors de l'administration concomitante ou antérieure de carbamazépine, une diminution de l'effet analgésique et de la durée d'action peut se produire.

Certains effets secondaires du tramadol pourraient être dus à des interactions avec d'autres médicaments qui stimulent le système adrénergique, tels les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs de la MAO, y compris la sélégiline.

En cas de prémédication avec des inhibiteurs de la MAO dans l'intervalle des 14 derniers jours avant l'administration de l'opioïde, on a observé avec la péthidine des interactions à risque vital sur le système nerveux central et les fonctions respiratoire et circulatoire qu'on ne peut exclure en cas d'administration du chlorhydrate de tramadol. Il faut aussi tenir compte de cela en cas de traitement à la sélégiline.

L'emploi de tramadol est contre-indiqué chez les patients traités par la naltrexone.

Surdosage

Les symptômes typiques d'un surdosage sont un myosis, une dépression respiratoire jusqu'à l'arrêt respiratoire. On observe également des troubles de

la conscience pouvant aller jusqu'au coma, des convulsions, une chute de la pression artérielle, une tachycardie, des vertiges. Ces effets peuvent être supprimés par l'administration d'un antagoniste des opiacés comme la naloxone, qui doit être prescrite à petites doses répétées, étant donné que sa durée d'action est plus courte que celle du tramadol.

Il faut parallèlement prendre des mesures médicales intensives (en particulier intubation et assistance respiratoire). En présence de convulsions, on peut envisager l'emploi de benzodiazépines tout en tenant compte de l'interaction opiacés/benzodiazépines (risque accru de dépression respiratoire). En outre, des mesures de protection contre la perte thermique et un rétablissement de la volémie peuvent s'avérer nécessaires. En cas d'intoxication orale par le tramadol, un lavage gastrique peut être utile.

Remarques particulières

Information à l'intention des diabétiques: 1 ml de Tramadol Helvepharm gouttes contient 0,2 g de saccharose (correspondant à 0,017 UP) (40 gouttes = 1 ml).

Conservation

Il ne faut pas dépasser la date de péremption inscrite sur l'emballage. Les suppositoires Tramadol Helvepharm ne doivent pas être conservés au-dessus de 30 °C, même pour une courte durée, car ils pourraient se ramollir et changer de forme en refroidissant.

Numéros OICM

52900, 52901, 52902.

Mise à jour de l'information

Octobre 1996.

RL88

Tutoseral®

G. Streuli & Co. AG

Soluté à perfuser, utilisé pour combler les besoins normaux en électrolytes et en eau

Composition

1 litre contient: acide lactique 4,955 g; hydroxyde de sodium 2,28 g; chlorure de sodium 4,855 g; chlorure de potassium 0,745 g; chlorure de magnésium x 6H₂O 0,405 g; chlorure de calcium 0,655 g; acide chlorhydrique 2n 3,42 ml.

Electrolytes:

Na + 140 mmol/l = 140 mEq/l;

K + 10 mmol/l = 10 mEq/l;

Mg 2+ 2 mmol/l = 4 mEq/l;

Ca 2+ 3 mmol/l = 6 mEq/l;

Cl - 110 mmol/l = 110 mEq/l;

Lactate - 50 mmol/l = 50 mEq/l.

Osmolarité théorique: 275 mosm/l (soluté isotonique).

Valeur calorique totale: 419 kJ = 100 kcal.

Propriétés/Effets

Tutoseral soluté à perfuser est une solution isotonique électrolytique équilibrée physiologique qui peut être utilisée lors d'une déperdition d'électrolytes et d'une déshydratation. Cette solution est tolérée de façon excellente du fait de sa composition physiologique. Des effets indésirables ne sont observés que si le volume du soluté perfusé est excessif ou au contraire insuffisant.

Dans les troubles de l'équilibre hydroélectrolytique et acido-basique, le but des perfusions est de rétablir rapidement l'équilibre du milieu interne.

Cette homéostasie interne est une condition indispensable au déroulement normal de la plupart des fonctions de l'organisme.

Pharmacocinétique

Aucune donnée disponible.

Indications/Possibilités d'emploi

Déshydratation isotonique: Une déshydratation isotonique par déperdition isotonique de liquide est très fréquente et peut être due à des causes variées. Des volumes très importants sont souvent nécessaires, car les pertes extra-cellulaires ne se manifestent sur le plan clinique que lorsqu'elles dépassent 3 à 5 l.

Déshydratation hypotonique: Si une déperdition de sodium a été préalablement corrigée, on peut utiliser des solutés électrolytiques équilibrés pour combler les besoins persistants en volume.

Posologie/Mode d'emploi

Un bilan exact est nécessaire pour éviter un volume perfusé excessif ou insuffisant. Les besoins en volume, en électrolytes et en équivalents tampon correspondent aux besoins nécessaires pour corriger et maintenir l'équilibre; ils devront être réévalués tous les jours. Les quantités nécessaires pour corriger les troubles sont calculés à partir des données de l'anamnèse, de la perte de poids et des examens de

laboratoire (en particulier le ionogramme et l'équilibre acido-basique).
Les besoins nécessaires pour maintenir l'équilibre se basent sur l'excrétion urinaire, la perspiration sensible et insensible et les pertes liées aux sécrétions. Les résultats du bilan permettent d'établir un plan de perfusion.

Pour les besoins quotidiens normaux les règles d'administration sont les suivantes: 1,7 ml/kg de poids/heure = 40 gouttes/min. pour un poids de 70 kg.

Posologie maximale: 40 ml/kg de poids/jour = environ 2800 ml/jour pour un poids de 70 kg pendant une durée maximale de 5 jours.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Déshydratation hypertonique; hyperhydratation isotonique, hypertonique et hypotonique; insuffisance cardiaque, hyperkaliémie; myasthénie; bloc auriculo-ventriculaire; intoxication digitale; tendance au développement d'une lithiase (calcium); hyperlactatémie; acidose lactique.

Mesures de précaution

Il convient de veiller, du fait de la surcharge volumique et électrolytique, à ce qu'une fonction rénale suffisante soit maintenue. On ne peut pas exclure l'éventualité d'une action sur la fonction cardiaque chez les patients digitalisés par surcharge en calcium et en potassium.

Grossesse et allaitement

Catégorie de risque lors de la grossesse C.

On ne dispose ni d'études contrôlées chez les animaux ni chez les femmes enceintes. Dans ces conditions, il convient de n'administrer le médicament que si les avantages potentiels dépassent le risque foetal.

Effets indésirables

Il convient d'être prudent lors des traitements utilisant des diurétiques d'épargne potassique (par exemple amiloride, spironolactone, triamtérène) ou des inhibiteurs de l'ECA (énalapril, captopril) qui peuvent favoriser le développement d'une hyperkaliémie.

Les corticoïdes ou l'ACTH peuvent majorer une rétention hydro-sodée.

Interactions

Du fait du calcium et du potassium, on peut observer des interactions avec les glucosides cardiaques.

Surdosage

Hyperhydratation, hypernatrémie, hyperkaliémie, hyperlactatémie.

Arrêter immédiatement la perfusion et mettre en route des mesures thérapeutiques appropriées en fonction des troubles de l'équilibre hydroélectrolytique.

Remarques particulières

Conservation

N'utiliser le médicament que jusqu'à la date figurant sur le récipient sous la mention «EXP».

Utiliser uniquement des solutions limpides et des poches non endommagées.

Numéros OICM

46022.

Mise à jour de l'information

Mars 1994.

RL88

Venutabs®

Lubapharm AG

Médicament contre les affections veineuses

Composition

1 comprimé pelliculé contient:

Principe actif: Troxerutinum 300 mg.

Excipients: color.: E 104 et E 127, excip. pro compr.

Propriétés/Effets

Venutabs contient comme principe actif de la troxérutine (trihydroxy-éthylrutoside), principal composant de la hydroxyéthyl-rutoside, substance non mutagène et non toxique. Son action consiste essentiellement à stabiliser la perméabilité de la paroi des capillaires, contribuant ainsi à augmenter leur résistance et à normaliser la perméabilité accrue dans la microcirculation. De ce fait, Venutabs est indiqué dans le traitement des troubles circulatoires d'origine veineuse et des douleurs variqueuses des jambes. Un traitement instauré précocement renforce les mesures prises contre la progression de la maladie.

Pharmacocinétique

La troxérutine est absorbée à partir du tractus gastro-intestinal et peut être décelée dans le sang (ordre de grandeur ng/ml).

Après administration d'une dose unique de 900 mg sous forme de comprimés, le pic plasmatique (environ 136 ng/ml) est atteint au bout de 2 heures.

La demi-vie d'élimination est de 5,5 heures pour les comprimés. La troxérutine n'est plus décelable dans le sang 24 heures après l'administration.

L'élimination se fait presque exclusivement par la bile, soit sous forme inchangée, soit conjuguée à l'acide glucuronique.

Indications/Possibilités d'emploi

Tous les états d'insuffisance veineuse

Perméabilité pathologique de la paroi des vaisseaux avec formation d'œdèmes dans la boucle circulatoire veineuse, essentiellement en cas d'affections variqueuses des jambes.

Manifestations variqueuses précoces

Sensation de fatigue et de lourdeur dans les jambes, occasionnellement douleurs lancinantes après une station debout prolongée, crampes nocturnes, fourmillements et enflures dans les membres.

Syndrome variqueux et complications variqueuses

Oedèmes douloureux, thrombophlébites, cyanose, eczéma d'origine oedémateuse, altérations cutanées et ulcérations variqueuses (ulcus cruris, ulcus varicosum et postthromboticum).

Hémorroïdes (varices périanales et rectales).

Douleurs d'origine variqueuse au cours de la grossesse (varices, hémorroïdes).

Posologie/Mode d'emploi

Dose initiale: 1 comprimé pelliculé 2-3 fois par jour.

Dose d'entretien: 1 comprimé pelliculé 1-2 fois par jour.

Dans les cas graves, cette posologie peut être augmentée de 50%.

Venutabs est administré à la dose initiale jusqu'à disparition des symptômes (obtenue en général au bout de quelques jours), puis à la dose d'entretien durant environ 4 semaines. Venutabs peut également être administré sur une longue durée par cycles répétés.

Les comprimés pelliculés doivent être pris avant ou pendant les repas et doivent être avalés sans être croqués.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Intolérance avérée à la troxérutine (principe actif du produit).

Précautions

En cas de métabolisme réduit (insuffisance hépatique) et en particulier chez les personnes âgées, la dose d'entretien doit être fixée aussi bas que possible.

Grossesse, allaitement

Catégorie de grossesse C.

Des études suffisamment contrôlées n'ont été menées ni chez l'animal, ni chez la femme enceinte et l'on ignore si la troxérutine traverse la barrière placentaire. Dans ces conditions, le médicament ne doit être administré que si le bénéfice thérapeutique potentiel est supérieur au risque pour le fœtus. L'emploi à ce jour de Venutabs ne laisse craindre aucun risque d'effet foetotoxique.

On ignore si la troxérutine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe jusqu'à ce jour aucune étude portant sur les effets possibles sur les nourrissons de mères qui allaitent.

Effets indésirables

Dans de rares cas, une allergie peut survenir chez des patients hypersensibles. Dans ces cas, il faut interrompre le traitement. Occasionnellement, des effets secondaires gastro-intestinaux bénins peuvent survenir, mais ils disparaissent en règle générale après l'arrêt de la médication.

Interactions

Des interactions avec d'autres médicaments ne sont pas connues à ce jour.

Surdosage

Des manifestations toxiques en rapport avec des surdosages ne sont pas connues jusqu'à présent et ne sont pas à craindre lors d'une utilisation conforme aux prescriptions.

Numéros OICM

55817.

Mise à jour de l'information

Janvier 2001.

RL88

Viread®

TRB CHEMEDICA INTERNATIONAL SA

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: Tenofovirum disoproxilum fumaras.

Excipients: colorant: indigotine (E132), Excip. pro compr. obducto.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés filmés.

Tenofovirum disoproxilum 245 mg (correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil ou à 136 mg de ténofovir).

Indications/Possibilités d'emploi

Viread est indiqué en association à l'emtricitabine ou la lamivudine et à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de la protéase chez les adultes de plus de 18 ans infectés par le VIH-1 et naifs de tout traitement.

Viread ne doit pas être associé à une triple combinaison d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Pour d'autres combinaisons de médicaments antirétroviraux non recommandées: voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions».

Viread est indiqué en association à d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des patients de plus de 18 ans infectés par le VIH-1 et en échec virologique suite à un traitement associé anti-VIH. La démonstration du bénéfice apporté par Viread s'appuie sur des études d'intensification dans lesquelles Viread était ajouté au traitement associé anti-VIH préexistant. La majorité des patients recevaient une trithérapie et étaient en échec virologique précoce (<10'000 copies d'ARN du VIH/ml), avec la plus grande partie d'entre eux ayant moins de 5'000 copies d'ARN du VIH/ml. Le bénéfice de Viread chez les patients ayant plus de 10'000 copies d'ARN du VIH/ml n'est actuellement pas connu.

En décidant de modifier le schéma thérapeutique de patients en échec de traitement antirétroviral, les différents profils de mutations associés aux différents médicaments ainsi que les antécédents thérapeutiques doivent être soigneusement considérés. Un test de résistance, pour autant qu'il existe, peut être utile.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement par Viread doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections par le VIH.

Exceptionnellement, chez les patients ayant des difficultés pour avaler, le comprimé Viread peut être délité dans au moins 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin avant d'être administré.

Adultes

Prendre un comprimé filmé à 245 mg de ténofovir disoproxil 1 fois par jour au cours d'un repas.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Viread n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Viread ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents jusqu'à ce que des données supplémentaires pour cette classe d'âge soient disponibles.

Patients âgés

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique pour les patients âgés de plus de 65 ans. Ces patients souffrant souvent de troubles modérés de la fonction rénale, Viread ne doit pas être utilisé dans cette classe d'âge (voir aussi «Mises en garde et précautions»)-
Seite 2

| | | | | |
|-------------|--------------------------------------|------------|--------|--|
| disoproxil | | | | |
| ténofovir | | | | |
| 245 mg de | | | | |
| tions de | saire) | | | |
| administra- | tation néces- | | | |
| entre les | (pas d'adap- | 96 heures | | |
| recommandé | les 24 heures | 48 heures | 72 à | |
| Intervalle | Toutes les | Toutes les | Toutes | |
| les | | | | |
| ----- | | | | |
| | 50-80 | 30-49 | 10-29 | |
| ----- | | | | |
| | Clairance de la créatinine (ml/min)* | | | |

Insuffisance rénale Le ténofovir est éliminé par excrétion rénale et l'exposition au ténofovir augmente chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale. La sécurité et l'efficacité de l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ont été cliniquement examinées.

Une adaptation de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez tous les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine <50 ml/min). Les modifications proposées ci-dessous pour l'intervalle entre les administrations sont basées sur des modélisations des données pharmacocinétiques après administration d'une dose unique chez des patients non infectés par le VIH et présentant divers degrés d'insuffisance rénale et peuvent ne pas être optimales. Il n'existe pas de données disponibles concernant la sécurité ou l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min lorsque ces recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les administrations sont appliquées. C'est pourquoi, la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (voir «Mises en garde et précautions»).

* Calculée sur la base du poids corporel idéal (personne mince).

Aucune recommandation posologique n'a pu être établie pour les patients non hémodialysés avec une clairance de la créatinine <10 ml/min et l'administration de ténofovir leur est contre-indiquée (risque d'une aggravation aiguë de la fonction rénale).

L'utilisation de ténofovir est contre-indiquée chez les patients hémodialysés.

Insuffisance hépatique

Les résultats d'études de doses uniques administrées à des patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère ont montré une légère élévation de l'ASC du ténofovir proportionnelle au degré de l'insuffisance hépatique (insuffisance hépatique modérée +13%, insuffisance hépatique sévère +34%). La sécurité d'emploi du ténofovir n'a pas été établie chez les patients insuffisants hépatiques. L'utilisation de Viread chez l'insuffisant hépatique n'est pas recommandée (voir «Mises en garde et précautions»).

Contre-indications

Hypersensibilité connue au ténofovir, au fumarate de ténofovir disoproxil ou à l'un des excipients contenus dans les comprimés filmés.

Patients âgés de moins de 18 ans en raison de l'absence de données relatives à la sécurité et à l'efficacité de Viread.

Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine <10 ml/min.

Patients hémodialysés.

Mises en garde et précautions

Viread ne doit pas être administré conjointement à un autre médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (Truvada).Seite 3

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale.

Des cas de défaillance rénale aiguë, de nécrose tubulaire, d'insuffisance rénale, d'élévation de la créatinine, d'hypophosphatémie, de protéinurie ainsi que de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été observés lors de l'utilisation clinique du fumarate de ténofovir disoproxil (voir «Effets indésirables»).

Les facteurs de risque potentiels d'insuffisance rénale chez les patients infectés par le VIH sont principalement les suivants : néphropathies préexistantes, administration concomitante de substances néphrotoxiques et un faible taux de CD4 (<50 mm³).

Une surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) est recommandée avant l'initiation du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil, toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois. Chez les patients présentant un risque ou ayant un antécédent de troubles de la fonction rénale, il faudra envisager une surveillance plus fréquente de la fonction rénale.

L'exposition au ténofovir peut être fortement augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine <50 ml/min) recevant des doses quotidiennes de fumarate de ténofovir disoproxil. Une adaptation de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez tous les patients ayant une clairance de la créatinine <50 ml/min (voir «Posologie/ Mode d'emploi» et «Pharmacocinétique»). La sécurité et l'efficacité du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou sévère et le rapport bénéfice/risque doit donc être évalué au regard du risque de toxicité rénale. Une surveillance attentive de l'apparition de signes de toxicité tels qu'une détérioration de la fonction rénale ou des modifications de la charge virale est nécessaire dès l'instauration du traitement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale préexistante et qui reçoivent le fumarate de ténofovir disoproxil à des in-

tervalles d'administration plus grands.

Chez tous les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil présentant une phosphatémie <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, la fonction rénale doit à nouveau faire l'objet d'un bilan dans un délai d'une semaine. Le taux de sucre dans le sang, la concentration sanguine de potassium ainsi que la concentration de sucre dans l'urine devraient également être examinés (voir «Tubulopathie proximale» sous «Effets indésirables»). L'intervalle d'administration de Viread devrait être adapté en conséquence (voir «Posologie/Mode d'emploi»). L'arrêt du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil sera évoqué chez les patients dont la clairance de la créatinine descend en dessous de 50 ml/min ou dont la phosphatémie descend en dessous de 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

L'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation simultanée ou récente d'une substance néphrotoxique. Si l'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres substances néphrotoxiques ne peut être évitée, la fonction rénale doit être contrôlée au moins une fois par semaine.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients recevant d'autres médicaments éliminés par le même transporteur rénal (hOAT1 = human Organic Anion Transporter 1). Le didanosine et l'adéfovir dipivoxil, des substances néphrotoxiques, sont un exemple de médicaments éliminés par le hOAT1. Ce transporteur rénal est responsable de la sécrétion tubulaire et donc partiellement de l'élimination rénale du ténofovir, de l'adéfovir et du didanosine. Une influence réciproque de la pharmacocinétique de ces médicaments est possible lors d'administration simultanée. L'administration d'une dose unique d'adéfovir dipivoxil en même temps que du fumarate de ténofovir disoproxil à des volontaires sains n'a pas révélé d'interactions médicamenteuses pertinentes concernant la pharmacocinétique. L'administration simultanée de ces médicaments n'est pas recommandée sauf en cas de nécessité absolue. Si une utilisation concomitante ne peut être évitée, la fonction rénale doit être contrôlée au moins une fois par semaine.

Une toxicité osseuse, y compris une réduction de la densité minérale osseuse, a été observée chez l'animal après traitement par ténofovir ou ténofovir disoproxil. Aucune anomalie osseuse de pertinence clinique n'a été observée dans les essais cliniques à long terme (>3 ans, 1'250 patients-année suivis). Si une anomalie osseuse est supposée, des examens adéquats doivent être effectués. Les effets à long terme du fumarate de ténofovir disoproxil sur le système osseux lors d'un emploi chez un collectif de patients plus grand sont encore inconnus.Seite 4

Une hypophosphatémie et une diminution de la densité minérale osseuse ont été observées dans quelques essais cliniques lors du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil de patients prétraités (voir aussi «Effets indésirables»). Une diminution de l'absorption intestinale du phosphate pourrait être la cause de cette hypophosphatémie. Le mécanisme exact de l'hypophosphatémie n'a toutefois pas été étudié. Une hypophosphatémie prolongée peut induire une ostéomalacie. Lors des essais cliniques, une supplémentation en phosphate a parfois été administrée.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. C'est pourquoi le traitement des patients âgés de plus de 65 ans n'est pas recommandé.

L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine (comprimés tamponnés et, dans une plus large mesure encore, gélules Videx® EC) a entraîné une augmentation de l'exposition systémique à la didanosine (voir aussi «Interactions»), capable d'augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine lors d'une posologie quotidienne de 400 mg de didanosine. Des cas rares et parfois fatals de pancréatite et d'acidose lactique ont été rapportés. En conséquence, les patients d'un poids corporel >60 kg recevront une dose de didanosine réduite à 250 mg par jour. Les données actuelles sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir une recommandation posologique spécifique pour les patients d'un poids corporel <60 kg. Les patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil en association à la didanosine doivent être soigneusement observés à la recherche d'effets indésirables liés à la didanosine, y compris pancréatite et acidose lactique. L'efficacité virologique de cette recommandation posologique n'a pas fait l'objet d'études cliniques suffisantes et doit être surveillée fréquemment.

Un échec virologique précoce et le développement accéléré d'une résistance ont été rapportés sous

l'association d'une dose réduite de didanosine (250 mg) et de ténofovir et éfavirenz. En conséquence, cette trithérapie formée de 250 mg de didanosine, de ténofovir et d'éfavirenz ne doit pas être administrée.

Trithérapie par INTI resp. INNTI

Un taux élevé d'échec virologique et l'apparition de résistances au stade précoce ont été rapportés lors de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et des associations lamivudine et abacavir, lamivudine et didanosine, lamivudine et éfavirenz ainsi que lamivudine et névirapine en une dose quotidienne. C'est pourquoi, ces combinaisons ainsi que les triples associations de INTI en général contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandées.

Maladie hépatique

Les résultats d'études de doses uniques administrées à des patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère ont montré une légère élévation de l'ASC du ténofovir proportionnelle au degré de l'insuffisance hépatique (insuffisance hépatique modérée +13%, insuffisance hépatique sévère +34%). La sécurité d'emploi du ténofovir n'a pas été établie chez les patients insuffisants hépatiques. L'utilisation de Viread chez l'insuffisant hépatique n'est pas recommandée (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Pharmacocinétique»).

Les données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil sont limitées chez les patients ayant un trouble significatif de la fonction hépatique. Les patients atteints d'hépatite chronique B ou C et sous traitement associé antirétroviral ont un risque accru de développer des effets secondaires hépatiques sévères, vraisemblablement fatals. Veuillez également consulter les informations pour professionnels des médicaments administrés lors d'un traitement antirétroviral simultané contre l'hépatite B ou C. Viread n'est pas indiqué pour le traitement de l'hépatite chronique B. La sécurité et l'efficacité de Viread ne sont pas établies chez le patient co-infecté par le VIH et le virus de l'hépatite B.

Chez les patients avec une altération de la fonction hépatique préexistante y compris une hépatite chronique active, des anomalies hépatiques apparaissent plus fréquemment durant un traitement associé antirétroviral. Ces patients doivent faire l'objet de contrôles réguliers conformément à la pratique courante. Une interruption ou un arrêt du traitement doit être pris en considération lorsque ces patients montrent des signes d'aggravation d'une maladie hépatique.

Sur la base de l'expérience clinique limitée obtenue avec ténofovir, l'interruption d'un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil peut entraîner une exacerbation de l'hépatite chez les patients co-
Seite 5

infectés par le VIH et le VHB. En effet, des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite chronique B ont été observées chez les patients co-infectés par le virus VIH. Après l'interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil, les patients co-infectés par le VIH et le VHB doivent faire l'objet de suivis fréquents pendant quelques mois au moins par des examens cliniques et de laboratoire. En fonction de l'évolution clinique, l'instauration d'un traitement anti-VHB peut être nécessaire. Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être évité chez les patients prétraités par antirétroviraux porteurs de souches présentant la mutation K65R, car la mutation de K65R implique une perte totale de l'effet du ténofovir (voir «Pharmacodynamique»).

Acidose lactique

En rapport avec l'utilisation des analogues des nucléosides, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, une acidose lactique a été rapportée, généralement associée à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) comprennent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), un malaise non spécifique, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration accélérée et/ou profonde) ou des symptômes neurologiques (y compris faiblesse motrice). L'acidose lactique a pour conséquence un taux de mortalité élevé et peut être associée à une pancréatite, une défaillance hépatique, une défaillance rénale ou une paralysie motrice. Le traitement par des analogues des nucléosides doit être interrompu si apparaissent une hyperlactatémie symptomatique, une acidose métabolique/lactique, une hépatomégalie progressive ou une augmentation rapide des taux de transaminases. La prudence est de rigueur si des analogues des nucléosides sont administrés à des patients (en particulier à des femmes obèses) avec hépatomégalie, hépatite ou facteurs de risque connus pour une affection hépatique ainsi que stéatose hépatique (y compris certains médicaments et alcool). Les patients atteints

simultanément d'hépatite C et traités par l'interféron alpha et la ribavirine courent un risque particulier. Les patients avec risque accru doivent être étroitement surveillés. Une acidose lactique ne survient en général qu'après quelques ou plusieurs mois de traitement. Si des symptômes tels que pancréatite, acidose lactique symptomatique, neuropathies en relation avec une faiblesse musculaire apparaissent, les patients en question doivent encore être étroitement surveillés pendant au moins un mois après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil à la recherche de ces symptômes.

Faiblesse motrice généralisée

Une faiblesse motrice généralisée a été très rarement observée chez des patients recevant un traitement antirétroviral combiné avec des analogues des nucléosides. Beaucoup de ces cas, mais pas tous, sont apparus dans le cadre d'une acidose lactique. Cette faiblesse motrice peut ressembler cliniquement à un syndrome de Guillain-Barré, paralysie respiratoire comprise. Ces symptômes peuvent le cas échéant persister ou s'aggraver après l'arrêt du traitement (voir aussi «Effets indésirables»).

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients prétraités et en échec total de traitements antérieurs (>100'000 copies d'ARN du VIH/ml). Si le ténofovir est utilisé dans ce groupe de patients, un contrôle fréquent du nombre de copies d'ARN du VIH est nécessaire pour contrôler l'effet du ténofovir dans cette situation particulière. Bien que des données manquent encore dans ce domaine, il est recommandé, selon les possibilités, d'associer un ou plusieurs médicaments anti-VIH non encore utilisés chez ces patients. Des patients avec une charge supérieure à 100'000 copies d'ARN du VIH ont été inclus dans l'étude menée avec les patients naïfs de traitement.

Lipodystrophie

Les traitements avec une combinaison d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ce syndrome ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et entre lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, a été émise. Le risque de lipodystrophie est accru par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs spécifiques au médicament, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associés. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une-
Seite 6

attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides sériques et de la glycémie. Les troubles lipidiques seront traités cliniquement de manière appropriée.

Exposition périnatale

Des lésions mitochondriales de diverse ampleur ont été démontrées *in vitro* et *in vivo* pour les analogues nucléosidiques et nucléotidiques. Des rapports font cas de troubles de la fonction mitochondriale chez des petits enfants VIH-négatifs exposés *in utero* et/ou après la naissance à des analogues nucléosidiques. Les événements indésirables principalement rapportés étaient des troubles hématologiques (anémie, neutropénie) et métaboliques (hyperlactatémie, élévation des taux de lipase sérique). Ces événements sont généralement passagers. Quelques troubles neurologiques apparus ultérieurement ont été rapportés (hypertension, convulsions, modifications du comportement). On ignore actuellement si ces troubles neurologiques sont transitoires ou durables. Chaque enfant exposé *in utero* à un analogue nucléosidique ou nucléotidique, y compris l'enfant VIH-négatif, sera suivi par des examens cliniques et de laboratoire; en cas de signes pertinents ou de symptômes, un examen global sera mis en oeuvre recherchant d'éventuels troubles de la fonction mitochondriale. Ces connaissances n'ont aucune influence sur les recommandations nationales actuelles concernant l'utilisation du traitement antirétroviral chez la femme enceinte pour la prévention de la transmission verticale du VIH.

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été prouvé que les traitements antirétroviraux, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, préviennent le risque de transmission du virus VIH par contacts sexuels ou par contamination sanguine. Les patients doivent continuer de prendre les mesures de précaution adaptées (y compris l'utilisation de préservatifs).

Interactions

Selon les résultats des tests *in vitro*, le ténofovir est un inducteur faible du CYP1A/CYP2B. Le risque de

d'interactions dues au CYP450 entre le ténofovir et d'autres médicaments est estimé comme faible (voir aussi «Pharmacocinétique»).

Médicaments éliminés par voie rénale

Le ténofovir est éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par sécrétion active via le transporteur anionique (hOAT1). L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres médicaments également sécrétés de façon active par le transporteur anionique (par ex. cidofovir) peut entraîner l'augmentation des concentrations sériques de ténofovir et/ou des substances co-administrées et sécrétées par les reins. L'importance de ces interactions n'a pas été étudiée. Une augmentation de la concentration sérique du ténofovir est possible suite à l'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres médicaments réduisant ou concurrençant la clairance rénale.

Co-administration de médicaments antirétroviraux

Le fumarate de ténofovir disoproxil a été étudié chez les volontaires sains en association à l'atazanavir, la didanosine (comprimés tamponnée et gélules gastro-résistantes), l'emtricitabine, la lamivudine, l'indinavir, l'éfavirenz et la combinaison fixe lopinavir/ritonavir. Emtricitabine, lamivudine, indinavir et éfavirenz: l'administration simultanée avec le fumarate de ténofovir disoproxil n'a induit aucune interaction.

Lopinavir/ritonavir

Lors de l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de la combinaison fixe lopinavir/ritonavir, une diminution d'environ 15% de la C_{max} et de l'ASC pour le lopinavir, ainsi qu'une augmentation d'environ 30% de ces mêmes paramètres pour le ténofovir ont été observées.

Didanosine (comprimés tamponnés et gélules gastro-résistantes)

L'administration simultanée à jeun de fumarate de ténofovir disoproxil et de 400 mg de didanosine par jour sous forme de comprimés tamponnés ou de gélules gastro-résistantes a entraîné une augmentation de l'exposition systémique à la didanosine (augmentation de l'ASC de respectivement 44% et 48%). La prise concomitante de didanosine sous forme gastro-résistante et de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la didanosine de 60% et de 64% respectivement. L'augmentation de l'exposition systémique à la-
Seite 7

didanosine est capable d'augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine lors d'une posologie quotidienne de 400 mg de didanosine. Des cas rares et parfois fatals de pancréatite et d'acidose lactique ont été rapportés. Les patients d'un poids corporel >60 kg recevront une dose de didanosine réduite à 250 mg par jour. Les données actuelles sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir une recommandation posologique spécifique pour les patients d'un poids corporel <60 kg. Les patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil en association à la didanosine doivent être soigneusement observés à la recherche d'effets indésirables liés à la didanosine, y compris pancréatite, acidose lactique et échec thérapeutique. Un échec virologique précoce et le développement accéléré d'une résistance ont été rapportés sous l'association d'éfavirenz, de ténofovir et de didanosine (gélules gastro-résistantes) à une dose réduite de 250 mg. En conséquence, cette trithérapie formée de 250 mg de didanosine, de ténofovir et d'éfavirenz ne doit pas être administrée.

Atazanavir

L'administration simultanée de fumarate de ténofovir disoproxil et de 400 mg d'atazanavir a entraîné une baisse de l'ASC de 25% et de la C_{min} de 40% pour l'atazanavir, comparée à l'administration de 400 mg d'atazanavir seul. Lors de l'administration simultanée de 300 mg d'atazanavir et de 100 mg de ritonavir, l'effet défavorable du ténofovir sur la C_{min} de l'atazanavir a été atténué de manière significative. Comparé à l'administration de 300 mg d'atazanavir et de 100 mg de ritonavir sans ténofovir, la baisse de l'ASC d'atazanavir due au ténofovir s'est produite dans la même envergure malgré l'administration de ritonavir (ASC -25%, C_{min} -26%). L'administration concomitante de 300 mg d'atazanavir et de 100 mg de ritonavir avec le ténofovir a été établie dans une étude clinique.

Trithérapie INTI/INNTI

Voir «Mises en garde et précautions».

Autres interactions

Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être administré avec un repas, car la prise simultanée d'aliments augmente la biodisponibilité du ténofovir.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée lors de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, d'adéfovir dipivoxil, de méthadone ou du contraceptif hormonal norgestimate/éthi-

nylestradiol (voir «Mises en garde et précautions»).

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique sur l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil pendant la grossesse n'est disponible.

Les études standard menées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects de Viread sur la gestation, le développement foetal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir sous «Données précliniques»).

Lors d'une étude spéciale réalisée chez le singe (exposition 25 fois supérieure à celle de l'être humain), des effets sur la croissance longitudinale des os ont été constatés.

Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel du traitement justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Des cas mortels d'acidose lactique ont entre autres été observés chez des femmes enceintes recevant un traitement combiné d'analogues nucléosidiques et d'autres substances antirétrovirales. En conséquence, l'association de ces substances ne doit être administrée pendant la grossesse qu'avec prudence et seulement si le bénéfice potentiel justifie clairement le risque encouru. Etant donné que les risques potentiels sur le développement du fœtus humain ne sont pas connus, l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil chez les femmes en âge de procréer devra s'accompagner du recours à une contraception efficace.

Allaitement

Aucune donnée sur le passage éventuel du ténofovir dans le lait maternel n'est disponible. Les femmes infectées par le VIH doivent renoncer à allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du virus au nouveau-né. Seite 8

| parative Effet indésirable | +Viread | +substance com- |
|-------------------------------|------------------------|-----------------|
| ----- | | |
| Traitement additionnel | | |
| ----- | | |
| ----- | | |
| Hypophosphatémie | 12% | 7% |
| ----- | | |
| Métabolisme et nutrition | | |
| ----- | | |
| Flatulence | 6% | 2% |
| Vomissements | 12% | 6% |
| Nausées | 20% | 15% |
| Diarrhée | 22% | 17% |
| ----- | | |
| Système gastro-intestinal | | |
| ----- | | |
| | (n= 443) | (n= 210) |
| | +Viread | +placebo |
| Effet indésirable | Traitement additionnel | |
| ----- | | |

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas fait l'objet d'études. Les patients doivent toutefois savoir que des vertiges ont été rapportés pendant un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

Effets indésirables

L'évaluation des effets secondaires repose sur deux études cliniques (GS-98-902 et GS-99-907) réalisées chez 653 patients prétraités recevant pendant 24 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n= 443) ou un placebo (n= 210).

Des effets indésirables associés au traitement par fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux sont attendus chez environ un tiers des patients traités. Cette fréquence est similaire à celle rapportée chez des patients recevant un placebo en association avec d'autres antirétroviraux. Ces effets indésirables sont généralement des troubles gastro-intestinaux légers à modérés.

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des études cliniques menées avec le fumarate de ténofovir disoproxil:

Environ 1% des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Dans l'étude GS-99-907 (patients prétraités, design de l'étude: ténofovir add-on à une triple combinaison de base), quatre cas de pancréatite sous ténofovir et aucun cas de pancréatite sous placebo ont été observés. Un dosage de la lipase par analyse de labo-

ratoire n'a été effectuée que pour 15-17,6% des patients. Parmi les patients dont la lipase a été dosée, une élévation de la lipase

au 3^{ème} grade a été mesurée chez 27% des cas (placebo 16%) et au 4^{ème} grade chez 9% des cas (placebo 3%).

Dans une étude en double aveugle, contrôlée et comparative, menée auprès de 600 patients sans prétraitement, l'administration de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (n= 299) ou de stavudine (n= 301) en association à lamivudine et éfavirenz pendant 48 semaines a provoqué des effets indésirables dans l'ensemble en concordance avec ceux observés chez les volontaires prétraités. Des flatulences n'ont été observées dans aucun des groupes de traitement. Dans la population de patients sans prétraitement, l'apparition d'une hypophosphatémie n'était pas différente entre le bras de traitement par 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) et celui par stavudine.

Les effets secondaires additionnels suivants ont été observés dans les études cliniques menées auprès de patients sans prétraitement sous fumarate de ténofovir disoproxil: Seite 9

| | | |
|-----------------|-----|-----|
| Vertiges | 27% | 22% |
| Système nerveux | | |

Patients prétraités Des diminutions légères à modérées (grade 1 et 2) du phosphate sérique (à 1,5 mg/dl [0,48 mmol/l])

2,2 mg/dl [0,70 mmol/l]) ont été observées chez 12% des patients prétraités et traités par le fumarate de ténofovir disoproxil contre 7% des patients sous placebo pour une durée moyenne de 24 semaines (études contrôlées) et chez 15% des patients prétraités et traités par le fumarate de ténofovir disoproxil pour une durée moyenne de 58 semaines (données de sécurité à long terme). Cette baisse était dans la majorité des cas réversible sans interruption du traitement, cependant quelques patients ont reçu une supplémentation en phosphate.

Acidose lactique

Sous traitement par analogues nucléosidiques seuls ou en combinaison (y compris ténofovir) ainsi que par d'autres substances antirétrovirales, des cas d'acidose lactique à issue parfois mortelle, généralement associés à une hépatomégalie sévère et à une stéatose hépatique, ont été observés (voir aussi «Grossesse/Allaitement» et «Mises en garde et précautions»).

Lipodystrophie

Le traitement combiné avec des médicaments antirétroviraux est associé chez quelques patients à une redistribution du tissu adipeux. Il s'agit d'une perte de graisse sous-cutanée à la périphérie, d'une accumulation de graisse intraabdominale, d'une hypertrophie mammaire et d'une accumulation dorso-cervicale de graisse (cou de buffle).

Faiblesse motrice généralisée

Sous traitement par analogues nucléosidiques, des cas très rares de faiblesse motrice généralisée, dont le tableau clinique ressemble au syndrome de Guillain-Barré, ont été observés. Une faiblesse motrice de ce type peut survenir avec ou sans hyperlactatémie, y compris insuffisance respiratoire (voir aussi «Mises en garde et précaution» ainsi que «Acidose lactique»).

Expériences post-marketing

Dans la phase post-marketing ont été observés chez les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil une protéinurie, une tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), une myopathie et une ostéomalacie (les deux associées à une tubulopathie rénale proximale), une élévation de la créatinine, une insuffisance rénale, une défaillance rénale, une défaillance rénale aiguë, des nécroses tubulaires aiguës, une polyurie, une toxicité mitochondriale avec acidoses lactiques, des douleurs abdominales, une pancréatite, une augmentation de l'amylase sérique, des réactions cutanées allergiques y compris réactions anaphylactoïdes, des vertiges, des états de faiblesse généralisée (entre autres dans le cadre d'une toxicité mitochondriale ou associée à une dyspnée), des neuropathies périphériques, des myalgies, des céphalées sévères, une augmentation des valeurs hépatiques (le plus souvent GOT, GPT, gamma-GT), une hépatite et des cas isolés de défaillance hépatique, des anémies, des neutropénies et des cas isolés de pancyclopénie, une thrombocytopénie, un syndrome de Stevens-Johnson, un diabète insipide et des angioedèmes. Les co-médications parfois multiples ne permettent pas toujours de rapporter les effets secondaires observés au fumarate de ténofovir disoproxil.

Surdosage

En cas de surdosage, le patient sera surveillé afin d'identifier les signes de toxicité (voir «Effets indésirables») et, si nécessaire, un traitement de soutien adapté sera mis en oeuvre. Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse. La clairance médiane du ténofovir par hémodialyse est de 134 ml/min. L'élimination du ténofovir par dialyse péritonéale n'a pas été étudiée.

Propriétés/Effets

Code ATC: J05AF07

Classe pharmacothérapeutique: antiviral à usage systémique. Seite 10

Mécanisme d'action

Le fumarate de ténofovir disoproxil est le sel (acide fumarique) de la prodrogue ténofovir disoproxil. Le ténofovir disoproxil est absorbé et converti en ténofovir, la substance active, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide). Le ténofovir est ensuite transformé en un métabolite actif, le ténofovir diphosphate, par des enzymes cellulaires exprimées de manière constitutive, par deux réactions de phosphorylation, qui ont lieu dans les cellules T activées et non activées. Le ténofovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) activées et de 50 heures dans les CMSP non activées. Le ténofovir diphosphate inhibe les polymérase virales par liaison compétitive directe avec le substrat désoxyribonucléotidique naturel et, après incorporation dans l'ADN, par scission de la chaîne d'ADN. Le ténofovir est un inhibiteur faible des polymérase α , β de l'ADN mammifère et de la polymérase γ de l'ADN mitochondrial. Pour des concentrations allant jusqu'à 300 μ mol/l, le ténofovir n'a également aucun effet sur la synthèse de l'ADN mitochondrial ou sur la production d'acide lactique, comme l'ont montré des essais *in vitro*.

Comparé à la constante d'inhibition de la transcriptase inverse du VIH-1 (0,02 μ mol/l), la constante d'inhibition (K_i) pour la polymérase α de l'ADN humain est plus de 200 fois supérieure (5,2 μ mol/l) et celle pour les polymérase β et γ de l'ADN humain plus de 3'000 fois supérieure (resp. 81,7 et 59,5 μ mol/l).

Pharmacodynamie

Le ténofovir est doté d'une activité antivirale *in vitro* vis-à-vis des rétrovirus et des hepadnavirus. La concentration de ténofovir nécessaire pour produire une inhibition de 50% (CI₅₀) des souches sauvages de laboratoire du VIH-1IIIIB est comprise entre 1 et 6 μ mol/l dans les lignées cellulaires lymphatiques et s'élève à 1,1 μ mol/l dans les isolats primaires du VIH-1 de sous-type B dans les CMSP. Le ténofovir est également actif vis-à-vis des VIH-1 des sous-types A, C, D, E, F, G et O ainsi que vis-à-vis du VIH BaL dans les monocytes/macrophages primaires. Le ténofovir montre également une activité *in vitro* vis-à-vis du VIH-2 avec une CI₅₀ de 4,9 μ mol/l dans les cellules MT-4, et vis-à-vis du virus de l'hépatite B avec une CI₅₀ de 1,1 μ mol/l dans les cellules HepG2 2.2.15. L'efficacité du ténofovir sur le VIH-1 recombinant exprimant des mutations correspondant à une résistance à la didanosine (L74V), à la zalcitabine (T69D) ainsi qu'à des résistances multiples vis-à-vis des analogues nucléosidiques (complexe Q151M) est inférieure ou égale au double de la CI₅₀ du virus sauvage. L'activité du ténofovir vis-à-vis des souches VIH-1 porteuses de mutations associées à une résistance à la zidovudine semble dépendre du type et du nombre de ces mutations. En présence de la mutation T215Y, une augmentation d'un facteur deux de la CI₅₀ a été observée. Dans 10 échantillons porteurs de mutations multiples associées à une résistance à la zidovudine (moyenne 3,4), une augmentation moyenne d'un facteur de 3,7 de la CI₅₀ a été observée (intervalle: 0,8 à 8,4).

Les souches VIH-1 multirésistantes aux analogues nucléosidiques par doubles insertions de la mutation T69S présentent une sensibilité réduite au ténofovir (CI₅₀ >10 fois). Le ténofovir montre une activité complète vis-à-vis des souches VIH-1 porteuses des mutations K103N ou Y181C et résistantes aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Une résistance croisée vis-à-vis des mutations associées à une résistance aux inhibiteurs de protéase n'est pas attendue, les cibles enzymatiques virales étant différentes.

Des souches VIH-1 dont la sensibilité au ténofovir était réduite d'un facteur 3 à 4 et dont la transcriptase inverse présentait la mutation K65R ont été sélectionnées *in vitro*. La mutation K65R de la transcriptase inverse peut également être sélectionnée par la zalcitabine, la didanosine et l'abacavir; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à la zalcitabine, la didanosine, l'abacavir et la lamivudine (resp. d'un facteur 14, 4, 3 et 25). L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée chez les

patients prétraités par des antirétroviraux et infectés par une souche de virus porteuse de la mutation K65 (voir «Mises en garde et précautions»).

L'activité clinique du fumarate de ténofovir disoproxil sur le virus de l'hépatite B (VHB) n'a pas été évaluée chez l'être humain. On ignore si le traitement de patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB Seite 11 conduit ou non à une résistance du VHB au fumarate de ténofovir disoproxil ou à d'autres médicaments.

Efficacité clinique

L'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil a été démontrée au cours d'études cliniques d'une durée de 48 semaines, menées chez des patients adultes prétraités et naïfs de tout traitement, infectés par le VIH-1.

Dans l'étude GS-99-907, 550 patients prétraités ont reçu soit un placebo soit le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) pendant 24 semaines. Au stade initial, le taux de CD4 moyen était de 427 cellules/mm³, la charge virale moyenne de 3,4 log 10 copies/ml (78% des patients avaient une charge virale <5'000 copies/ml) et la durée moyenne du traitement anti-VIH antérieur de 5,4 ans. Les patients avec une charge virale >10'000 copies/ml ont été exclus de l'étude. C'est pourquoi le bénéfice du fumarate de ténofovir disoproxil est actuellement inconnu chez les patients prétraités ayant une charge virale supérieure à 10'000 copies de l'ARN du VIH/ml.

L'analyse génotypique d'isolats de VIH obtenus en début d'étude chez 253 patients a révélé que 94% des patients présentaient des mutations de résistance du VIH-1 aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, 58% présentaient des mutations de résistance aux inhibiteurs de protéase et 48% des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Après 24 semaines de traitement, la variation moyenne pondérée en fonction du temps de la charge virale par rapport à la charge virale au stade initial (DAVG₂₄) était de -0,03 log₁₀ copies/ml dans le groupe placebo et -0,61 log₁₀ copies/ml dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) (p <0,0001). Les patients dont le VIH exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAMs) (y compris les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse) ont présenté une sensibilité réduite au traitement par fumarate de ténofovir disoproxil. La réponse virologique était considérablement diminuée chez les patients infectés par des souches virales ayant une résistance phénotypique à la zidovudine augmentée de plus de 10 fois. Une différence statistiquement significative en faveur du groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) a été observée en terme de variation moyenne pondérée en fonction du temps à la semaine 24 (DAVG₂₄) par rapport au stade initial, du taux de CD4 (+13 cellules/mm³ dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) contre -11 cellules/mm³ dans le groupe placebo, p=0,0008).

Après 24 semaines de traitement, 45% des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil avaient une charge virale non détectable (<400 copies/ml) versus 13% des patients sous placebo (valeur <0,0001). La réponse antivirale au ténofovir disoproxil fumarate a été durable sur une période de 48 semaines (la DAVG₄₈ a été de -0,57 log₁₀ copies/ml). La proportion de patients avec un ARN du VIH-1 inférieur à 400 resp. 50 copies/ml était respectivement de 41% et 18%. Huit, soit 2% des patients traités par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) ont développé la mutation K65R au cours des 48 premières semaines.

L'étude GS-99-903 est une étude encore en cours de 144 semaines, en double aveugle, contrôlée, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) versus la stavudine chacun en association à la lamivudine et l'éfavirenz chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral. Le nombre initial moyen de CD4 était de 279 cellules/mm³; le taux plasmatique initial moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,91 log₁₀ copies/ml; 19% des patients avaient une infection par le VIH-1 symptomatique et 18% présentaient un SIDA. Les patients ont été stratifiés en fonction du taux initial d'ARN du VIH-1 et du nombre initial de CD4. 43% des patients avaient une charge virale initiale >100'000 copies/ml et 39% avaient des nombres de CD4 <200 cellules/ml.

Dans l'analyse en intention-de-traiter, les patients dont les données étaient manquantes ont été classés comme échec virologique. Après 48 semaines de traitement, 87% des patients pour les deux groupes de traitement avaient un taux d'ARN du VIH-1 <400 copies/ml; la proportion de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 <50 copies/ml était de 82% dans le groupe traité par ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et 81% dans le groupe stavudine.

La variation moyenne du taux d'ARN du VIH-1 et du nombre de CD4 après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales a été de 12

été comparable dans les deux groupes de traitement (-3,09 et -3,09 log₁₀ copies/ml; +169 et +167 cellules/mm³ respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et stavudine). Une réponse durable au traitement par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) a été observée, quels que soient le taux initial d'ARN du VIH-1 et le nombre initial de CD4. La réponse dans le sous-groupe de patients infectés par des souches non Clade B du VIH (8%) était consistante avec celle observée dans la population totale de l'étude.

Après 48 semaines, les mutations de résistance les plus fréquentes et associées à un échec virologique étaient celles à l'éfavirenz, celles aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (4% des patients) ainsi que celles à la lamivudine M184V/I (2,7% des patients), sans différence significative entre les deux bras de traitement. La mutation K65R est survenue chez un pourcentage légèrement supérieur de patients dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au groupe témoin actif (2,3% contre 0,7%). La résistance à l'éfavirenz ou à la lamivudine a dans tous les cas été précédée le développement de la mutation K65R, soit été concomitante au développement de cette mutation. Parmi les patients en échec présentant une mutation K65R dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 5 patients sur 7 ont obtenu un contrôle virologique (<50 copies/ml) en passant à de nouveaux traitements incluant un inhibiteur de protéase associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les analyses aussi bien génotypiques que phénotypiques n'ont mis en évidence aucun autre mode de résistance au ténofovir.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et transformé en ténofovir. La C_{max} du ténofovir est atteinte environ 1 heure après une prise à jeun. La biodisponibilité orale du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients à jeun est d'environ 25%. L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas léger n'a aucune influence significative sur la pharmacocinétique du ténofovir. Toutefois, la biodisponibilité orale du fumarate de ténofovir disoproxil augmente si le médicament est pris après un repas à haute teneur en lipides: l'ASC du ténofovir augmente d'environ 40% et la C_{max} d'environ 14%. Un repas retarde le temps jusqu'à la C_{max} du ténofovir d'environ une heure. Après administration répétée de Viread 245 mg une fois par jour après un repas, la C_{max} et l'ASC du ténofovir se situent à 326 ± 119 ng/ml et 3'324 ± 1'370 ng × h/ml. Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être pris avec un repas afin d'augmenter la biodisponibilité du ténofovir.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir à l'état d'équilibre est estimé à environ 800 ml/kg. Après administration orale de Viread, le ténofovir diffuse dans la plupart des tissus, les concentrations les plus élevées étant atteintes dans les reins, le foie et l'intestin (études précliniques). La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7% et 7,2% respectivement, dans l'intervalle de concentrations du ténofovir compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Métabolisme

Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. Par ailleurs, à des concentrations bien plus élevées (environ 300 fois) que celles observées *in vivo*, le ténofovir n'a pas entraîné *in vitro* l'inhibition des médicaments métabolisés par chacune des principales isoenzymes du CYP450 humain impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2E1). Une réduction peu importante (6%), mais statistiquement significative, du substrat du CYP1A a été observée. Sur la base des résultats des études *in vitro* et des voies d'élimination connues, l'apparition d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre Viread et les médicaments métabolisés par le CYP450 est peu probable. Seite 13

Élimination

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif (hOAT1), environ 70 à 80% de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance totale a été estimée à environ 230

ml/h/kg (environ 300 ml/min). La clairance rénale a été estimée à environ 160 ml/h/kg (environ 210 ml/min), ce qui est supérieur au débit de filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination terminale du ténofovir est de 12 à 18 heures environ. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir étaient indépendantes de la dose de fumarate de ténofovir disoproxil testée sur l'intervalle de doses compris entre 75 et 600 mg et n'étaient pas affectées par une administration répétée, quelle que soit la dose testée.

Cinétique pour certains groupes de patients

Age et sexe

Aucune étude n'a été réalisée avec le fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients de moins de 18 ans ni chez les patients de plus de 65 ans.

Les données limitées sur les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir chez la femme n'indiquent aucun effet notoire en relation avec le sexe. La pharmacocinétique n'a pas été spécifiquement étudiée chez les différents groupes ethniques.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après administration d'une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil à 40 patients non infectés par le VIH avec différents degrés d'insuffisance rénale définis en fonction de la clairance initiale de la créatinine (Cl_{Cr}) (fonction rénale normale quand Cl_{Cr} >80 ml/min; insuffisance rénale légère quand Cl_{Cr} = 50-79 ml/min; modérée quand Cl_{Cr} = 30-49 ml/min et sévère quand Cl_{Cr} = 10-29 ml/min). Par comparaison

avec des patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir (%CV) a augmenté de 2'185 ng × h/ml (12%) chez les patients ayant une Cl_{Cr} >80 ml/min à 3'064 ng × h/ml (30%) (insuffisance légère), 6'009 ng × h/ml (42%) (insuffisance modérée) et 15'985 ng × h/ml (45%) (insuffisance sévère). Les recommandations posologiques pour les patients insuffisants rénaux, avec l'augmentation de l'intervalle entre les administrations, peuvent entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des niveaux de C_{min} plus bas que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les implications cliniques ne sont pas connues.

Chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) (Cl_{Cr} <10 ml/min) nécessitant une hémodialyse, les concentrations en ténofovir ont augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 48 heures, atteignant une C_{max} moyenne de 1'032 ng/ml et une ASC 0-48 h moyenne de 42'857 ng × h/ml. Il est recommandé de modifier l'intervalle entre les administrations du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) chez les patients dont la clairance de la créatinine est <50 ml/min (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Contre-indications»).

La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été étudiée chez les patients non hémodialysés dont la clairance de la créatinine est <10 ml/min ni en IRT sous dialyse péritonéale ou autres types de dialyse. Le ténofovir est contre-indiqué chez tous ces patients.

Insuffisance hépatique

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique (définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte). Le tableau suivant montre que la pharmacocinétique du ténofovir chez les patients ayant un trouble de la fonction hépatique n'est pas modifiée de manière substantielle; parce que la sécurité d'emploi et l'utilisation du ténofovir n'ont pas été établies chez les patients insuffisants hépatiques, l'utilisation du ténofovir chez le patient insuffisant hépatique n'est pas recommandée (voir «Mises en garde et précautions»). Seite 14

| % CV | 50,8% | 43,5% | 44,0% |
|----------------------------|---------|-------------|------------|
| Moyenne (+34%) | 2050 | 2310 (+13%) | 2740 |
| ASC (0-infini) (ng × h/ml) | | | |
| % CV | 34,8% | 46,0% | 24,8% |
| Moyenne | 223 | 289 (+30%) | 305 (+37%) |
| C _{max} (ng/ml) | | | |
| (N= 8) | (N= 7) | (N= 8) | |
| Normal | Modérée | Sévère | |

Pharmacocinétique intracellulaire Dans les cellules mononucléées humaines du sang périphérique (CM-SP) non prolifératives, la demi-vie intracellulaire du ténofovir diphosphate est d'environ 50 heures. La demi-vie intracellulaire du ténofovir diphosphate est d'environ 10 heures dans les CMSP stimulées par la phytohématagglutinine.

Données précliniques

Les études précliniques conduites chez le rat, le chien et le singe ont révélé des effets toxiques sur les organes cibles, à savoir le tube digestif, les reins, les os ainsi que le phosphate sérique. Des études de reproduction ont été conduites chez le rat et le lapin. Aucun effet n'a été observé sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur aucun des paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Aucune altération macroscopique foetale des tissus mous ou squelettiques n'a été observée. Le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et postnatales.

Les études de génotoxicité ont montré que le fumarate de ténofovir disoproxil était négatif dans le test du micronoyau de moelle osseuse de souris *in vivo*, mais un résultat positif a été obtenu pour l'induction de mutations dans le test de la lignée cellulaire de lymphome de souris L5178Y *in vivo*, en présence ou en l'absence d'activation métabolique S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil était positif dans le test de Ames (souche TA 1535) dans deux des trois tests, dans un cas en présence de fraction S9 (augmentation de 6,2 à 6,8 fois) et dans l'autre cas en l'absence de fraction S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil était aussi légèrement positif pour la synthèse d'ADN non planifiée dans un test *in vivo/in vitro* de synthèse d'ADN non planifiée conduit dans des hépatocytes primaires de rats.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a montré aucun potentiel carcinogène lors d'une étude de carcinogénicité à long terme par voie orale chez le rat.

Une étude du potentiel carcinogène à long terme après administration par voie orale menée chez la souris a révélé quelques effets sur le duodéum: développement d'hyperplasies épithéliales dose-dépendant à partir de 100 mg/kg/jour et incidence faible de tumeurs à la dose de 600 mg/kg/jour. Le mécanisme de formation tumorale chez la souris et sa signification potentielle chez l'être humain sont incertains.

Remarques particulières

Incompatibilités

Non pertinent.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» inscrite sur le récipient. Seite 15

Remarques concernant le stockage

Viread est conditionné dans un flacon en polyéthylène à haute densité (PEDH) muni d'une fermeture de sécurité enfants et contenant un dessicant. Bien refermer le flacon après usage.

Estampille

56251 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

TRB Chemedica International SA, 1211 Genève 12.

Mise à jour de l'information

Août 2006.

Vistide®

Pfizer AG

Virostatique

Composition

Principe actif: Cidofovirum anhydricum 375 mg.

Adjuvants: Natrii hydroxidum ad pH 7,4, Acidum hydrochloridum ad pH 7,4, Aqua q.s. ad solutionem pro 5 ml.

Propriétés/Effets

Le cidofovir est un analogue de la cytidine, actif *in vitro* et *in vivo* contre le cytomegalovirus humain (CMVH). Les souches résistantes au cidofovir, obtenues après exposition *in vitro* à des concentrations croissantes de cidofovir, ont toutes montré une résistance croisée au ganciclovir, mais sont restées sensibles au foscarnet. Des souches résistantes au ganciclovir ou à l'association ganciclovir/foscarnet, qui étaient également résistantes au cidofovir, ont été obtenues chez des patients non traités, ainsi que chez des patients traités au ganciclovir ou à l'associa-

tion ganciclovir/foscarnet. Actuellement, la plupart des souches résistantes au ganciclovir portent la mutation du gène UL-97 (phosphokinase) et sont sensibles au cidofovir. Toutes les souches portant des mutations au niveau des gènes codant pour l'ADN polymérase et résistantes au ganciclovir ont présenté une sensibilité plus faible vis-à-vis du cidofovir.

Le cidofovir agit contre quelques souches de CMV résistantes au foscarnet, mais pas contre toutes. On ignore l'ampleur de la résistance croisée entre le cidofovir et le foscarnet.

Le cidofovir empêche la réplication du CMV par une inhibition sélective de la synthèse d'ADN viral. Des données biochimiques soutiennent la thèse d'une inhibition sélective des ADN-polymérases du HSV-1, du HSV-2 et du CMV par le diphosphate de cidofovir, le métabolite intracellulaire actif du cidofovir. Le diphosphate de cidofovir inhibe ces polymérases virales à des concentrations 8 à 600 fois inférieures aux concentrations nécessaires pour l'inhibition des ADN polymérases humaines cellulaires alpha, bêta et gamma.

L'incorporation du cidofovir dans l'ADN viral entraîne une réduction de la vitesse de synthèse d'ADN viral.

Le cidofovir pénètre dans les cellules par endocytose, et subit des phosphorylations successives qui donnent tout d'abord le monophosphate de cidofovir, puis le diphosphate de cidofovir. Un dérivé choline-phosphate de cidofovir est également formé. Contrairement au métabolisme du ganciclovir, le métabolisme du cidofovir ne dépend pas d'infections virales, et n'est pas favorisé par celles-ci.

La durée d'action antivirale prolongée est en corrélation avec les demi-vies des métabolites (diphosphate de cidofovir: 17 à 65 heures; choline-phosphate de cidofovir: 87 heures).

In vitro, le cidofovir est actif contre le CMV, un virus de la famille des herpesviridae. Le cidofovir a montré une activité antivirale à des concentrations largement inférieures aux concentrations entraînant la mort de cellules en monocouche. La sensibilité *in vitro* vis-à-vis du cidofovir est présentée dans le tableau suivant:

Inhibition de la réplication virale dans des cultures cellulaires

| Virus | IC 50 (μ M) |
|--|------------------|
| CMV (souche sauvage) | 0,7 (\pm 0,6) |
| CMV résistant au ganciclovir | 7,5 (\pm 4,3) |
| CMV résistant au foscarnet (\pm 0,07) | 0,59 |

L'activité *in vitro* contre le CMV humain a été confirmée par des études cliniques contrôlées portant sur le traitement au cidofovir de rétinites à CMV chez des patients atteints de SIDA. Ces études ont montré un ralentissement significatif de l'évolution de ce type de rétinite chez les patients traités au cidofovir par rapport à des patients non traités.

Chez les patients dont la réaction clinique est insuffisante ou qui souffrent de rétinites évolutives récidivantes, il convient d'envisager la possibilité d'une résistance virale.

Pharmacocinétique

Absorption

La concentration sérique moyenne de cidofovir après une heure de perfusion de 5 mg/kg de cidofovir avec administration simultanée de probénécide était de 19,6 (\pm 7,18) μ g/ml.

Distribution

Les valeurs moyennes de la clearance sérique totale, du volume de distribution à l'état stationnaire et de la demi-vie d'élimination étaient de 138 (\pm 36) ml/h/kg, de 388 (\pm 125) ml/kg et de 2,2 (\pm 0,5) heures.

In vitro, la liaison du cidofovir aux protéines aux plasmatiques ou sériques était de 10% ou moins, dans un intervalle de concentrations en cidofovir allant de 0,25 à 25 μ g/ml.

Élimination

Le cidofovir est éliminé essentiellement sous forme inchangée par les reins, par combinaison de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, 80 à 100% de la dose intraveineuse a été éliminée en 24 heures sous forme inchangée avec les urines. Aucun métabolite du cidofovir n'a été détecté dans le sérum ou l'urine.

Indications/Possibilités d'emploi

Pour le traitement des rétinites à CMV chez les patients atteints de SIDA et ne souffrant pas d'insuffisance rénale, en cas d'inefficacité du ganciclovir et du foscarnet ou d'intolérance à ces deux médicaments. Le cidofovir doit être administré en association avec du probénécide.

Posologie/Mode d'emploi

Avant chaque administration de cidofovir, il convient de mesurer la créatinine sérique et la protéinurie.

La posologie recommandée, la fréquence des prises et la vitesse de perfusion ne doivent pas être augmentées. Avant emploi, le cidofovir doit être dilué dans 100 ml d'une solution physiologique de chlorure de sodium 0,9% (normale). Afin de réduire au mieux le risque de néphrotoxicité, chaque perfusion de cidofovir doit être précédée d'une hydratation avec une solution de chlorure de sodium par voie intraveineuse et accompagnée de l'administration de probénécide par voie orale.

Posologie chez les adultes

Traitement initial

La dose recommandée de cidofovir est de 5 mg/kg de poids corporel (administrée par perfusion intraveineuse pendant une heure avec une vitesse de perfusion constante) une fois par semaine pendant deux semaines consécutives.

Dose d'entretien

Deux semaines après le traitement initial, administrer 5 mg/kg de poids corporel (par perfusion intraveineuse pendant une heure avec une vitesse de perfusion constante) une fois toutes les deux semaines.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale au cours du traitement, la dose de cidofovir doit être réduite de 5 mg/kg à 3 mg/kg lorsque la créatinine sérique augmente de 0,3 à 0,4 mg/dl par rapport à la valeur initiale.

Le traitement au cidofovir devrait être interrompu si le taux sérique de créatinine dans le sérum augmente de \geq 44 μ mol/l (\geq 0,5 mg/dl) ou en cas de protéinurie \geq 2+ persistante. Une hydratation par voie intraveineuse est recommandée.

Probénécide

Un cycle de traitement au probénécide administré par voie orale lors de chaque dose de cidofovir peut réduire le risque potentiel de néphrotoxicité. Au cours des études cliniques ayant servi à l'évaluation de l'efficacité clinique, le probénécide a été administré en même temps que le cidofovir. Afin de réduire au mieux tout risque potentiel de néphrotoxicité, il convient donc de réaliser un traitement au probénécide par voie orale lors de chaque perfusion de cidofovir.

La posologie recommandée pour le probénécide est la suivante: 2 g 3 heures avant la perfusion de cidofovir, puis 1 g respectivement 2 et 8 heures après la perfusion de cidofovir d'une heure (4 g au total). Afin de diminuer l'incidence des nausées et/ou des vomissements liés à l'absorption de probénécide, les patients devraient manger un peu avant chaque prise de probénécide. L'administration d'un antiémétique peut s'avérer nécessaire. En cas d'apparition de symptômes d'allergie ou d'hypersensibilité au probénécide (p.ex. éruptions, fièvre, frissons et anaphylaxie), il faudrait envisager l'administration thérapeutique ou prophylactique d'un antihistaminique approprié et/ou de paracétamol (cf. «Contre-indications»).

Hydratation

Afin de réduire au mieux tout risque potentiel de néphrotoxicité, les patients devraient recevoir 1000 ml d'une solution physiologique de chlorure de sodium 0,9% (normale) par voie intraveineuse, immédiatement avant chaque perfusion de cidofovir. Les patients capables de supporter un apport supplémentaire de liquide peuvent recevoir jusqu'à 2000 ml d'une solution physiologique de chlorure de sodium 0,9% (normale) par voie intraveineuse. Les premiers 1000 ml doivent être administrés pendant 1-2 heures, immédiatement avant la perfusion de cidofovir. Lorsque les 1000 ml restants sont aussi administrés, ils doivent être injectés pendant 1 à 3 heures durant la perfusion de cidofovir, ou immédiatement après la fin de celle-ci.

Instructions spéciales pour la posologie

Patients

L'expérience d'une utilisation de Vistide chez des patients est limitée.

Posologie chez les patients âgés

L'innocuité et l'efficacité du cidofovir pour le traitement de l'infection à CMV chez les patients de plus de 60 ans n'ont pas été étudiées. Comme les patients âgés présentent souvent une fonction glomérulaire réduite, une surveillance particulièrement attentive de la fonction rénale est indiquée avant et pendant l'administration de cidofovir.

Posologie chez les enfants et les nourrissons

L'innocuité et l'efficacité du cidofovir pour le traitement de l'infection à CMV chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'administration de cidofovir à des enfants et des nourrissons est déconseillée.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

L'administration de cidofovir est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale (cf. «Contre-indications»).

Etant donné que les doses initiales et d'entretien optimales pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale moyenne à sévère ne sont pas connues, le traitement au cidofovir devrait être évité en cas de taux sérique de créatinine $>$ 133 μ mol/l ($>$ 1,5 mg/dl), de clearance de la créatinine \leq 0,92 ml/s (\leq 55 ml/min) ou de protéinurie \geq 2+ (\geq 100 mg/dl).

Posologie en cas d'insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité du cidofovir chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées.

Indications pour la surveillance

Il semble que la protéinurie est un signe précoce et sensible d'une néphrotoxicité due au cidofovir. Le taux sérique de créatinine et la protéinurie des patients devant recevoir du cidofovir doivent être mesurés sur des échantillons prélevés au cours des 24 heures précédant chaque administration de cidofovir. Les patients qui présentent une protéinurie \geq 2+ devraient être hydratés par voie intraveineuse. Le test devrait ensuite être répété. Si les résultats devaient être confirmés, il faudrait interrompre le traitement au cidofovir.

La continuation du traitement au cidofovir chez les patients montrant une protéinurie stable \geq 2 après une hydratation intraveineuse peut être une indication de troubles du tubule proximal rénal, comprenant une glycosurie, une diminution du taux de phosphate sérique, de l'acide urique et du bicarbonate ainsi qu'une élévation du taux sérique de créatinine.

Pendant le traitement, ces paramètres devraient être mesurés avant chaque perfusion. Le traitement doit être interrompu en cas de valeurs anormales. Une éventuelle reprise du traitement au cidofovir en cas de guérison complète n'a pas été étudiée.

Avant chaque dose de cidofovir, il convient de déterminer le nombre de leucocytes et d'établir une formule sanguine avec numération des neutrophiles.

Les patients traités au cidofovir devront être soumis à des contrôles ophtalmologiques réguliers y compris des mesures de la PIO.

L'hémodialyse «high-flux» permet une réduction des taux sériques de cidofovir de près de 75%.

Indications pour l'emploi

Comme pour toutes les préparations destinées à l'administration par voie parentérale, il convient d'effectuer un contrôle visuel afin de détecter la présence éventuelle de particules ou de colorations dans les ampoules Vistide.

Le cidofovir doit être considéré comme potentiellement carcinogène chez l'être humain.

La préparation, l'administration et l'élimination de Vistide impliquent des précautions particulières et un équipement de sécurité approprié. La préparation de Vistide doit être effectuée dans une enceinte de sécurité sous hotte à flux laminaire. Le personnel qui prépare le médicament doit porter des gants, des lunettes et des vêtements de protection. En cas de contact avec la peau, nettoyer et rincer immédiatement et abondamment avec de l'eau. D'éventuels restes de Vistide et la totalité du matériel utilisé pour la préparation et l'administration doivent être jetés dans un récipient hermétique et résistant aux chocs.

La dose prévue doit être prélevée de l'ampoule injectable à l'aide d'une aiguille dans des conditions d'asepsie, transférée dans la poche de perfusion contenant 100 ml de solution physiologique de chlorure de sodium 0,9% (normale) et bien mélangée. Le volume total doit être administré par voie intraveineuse avec une vitesse de perfusion constante, pendant une heure, à l'aide d'une pompe de perfusion standard. Vistide devrait être administré par du personnel médical expérimenté pour les soins des patients atteints du SIDA.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Le cidofovir est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au principe actif, ainsi que chez les patients souffrant d'insuffisance rénale [taux sérique de créatinine $>$ 133 μ mol/l ($>$ 1,5 mg/dl), ou clearance de la créatinine \leq 0,92 ml/s (\leq 55 ml/min) ou protéinurie \geq 100 mg/dl (\geq 2+ protéinurie)].

L'administration simultanée de cidofovir et d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques comme les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, la pentamidine intraveineuse et la vancomycine est contre-indiquée. Ces médicaments doivent être

arrêtés 7 jours avant le début du traitement au cidofovir.

L'injection intra-oculaire directe du cidofovir est contre-indiquée, en raison du risque de diminution significative de la pression intra-oculaire et d'atteintes de la vision.

Le cidofovir ne doit pas être administré à des patients qui ne peuvent pas prendre du probénécide en raison d'une hypersensibilité cliniquement significative à ce médicament ou à toute autre substance de la classe des sulfamides. Dans ce cas, l'administration de cidofovir devrait être envisagée uniquement si le bénéfice potentiel dépasse le risque encouru. Un programme de désensibilisation au probénécide n'est pas conseillé.

Vistide est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Précautions

Une défaillance rénale aiguë, ayant nécessité une dialyse ou provoqué le décès du patient, a déjà été observée après une à deux doses de Vistide (cf. «Contre-indications» et «Précautions; Atteintes rénales»).

Le cidofovir doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse. Il ne devrait être perfusé que dans des veines dont le flux sanguin est suffisant, afin de garantir une dilution et une distribution rapide du médicament. Le traitement doit être accompagné d'une administration par voie orale de probénécide et d'une pré-hydratation intraveineuse suffisante avec une solution physiologique de chlorure de sodium. En outre, il convient de contrôler la fonction rénale (créatinine sérique et protéinurie) avant chaque administration de cidofovir. En cas de modification de la fonction rénale, le traitement doit être interrompu, et si possible abandonné (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Atteintes rénales

La néphrotoxicité dose-dépendante est la toxicité la plus significative liée à l'administration de cidofovir et qui limite la dose. La protéinurie détectée par une analyse des urines effectuée en laboratoire clinique peut être un indicateur précoce de néphrotoxicité. Les patients ayant reçu des doses hebdomadaires de 0,5 ou 1,0 mg/kg de cidofovir sans traitement annexe au probénécide, dont l'administration avait été précédée ou non d'une hydratation avec une solution physiologique de chlorure de sodium, n'ont pas montré de néphrotoxicité significative [définie par un taux sérique de créatinine $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 2,0 \text{ mg/dl}$)], alors que les patients traités par 3,0, 5,0, ou 10,0 mg/kg de cidofovir sans administration annexe de probénécide ont présenté des dommages avérés au niveau des cellules proximales du tubule rénal comprenant une glycosurie, une diminution de la concentration de phosphate sérique, d'acide urique et de bicarbonate et une élévation du taux sérique de créatinine. Chez quelques patients, les symptômes de la néphrotoxicité ont partiellement pu être guéris.

Hématologie

Une neutropénie réversible a été observée chez des patients traités au cidofovir. Dans quelques cas, la neutropénie a régressé au cours du traitement au cidofovir, ou dans d'autres cas, à la fin de celui-ci.

Tests de laboratoire

Avant chaque administration de cidofovir, il convient de contrôler la fonction rénale (analyse d'urines de routine et dosage de la créatinine sérique), et de vérifier les résultats. Une numération régulière des neutrophiles est également indiquée.

Autres

Le cidofovir doit être considéré comme potentiellement carcinogène chez l'être humain. La prudence est de mise chez les patients présentant un diabète sucré, en raison du risque potentiel de développement d'une hypotension intra-oculaire.

Les patients de sexe masculin devraient être avertis du fait que le cidofovir provoque une diminution du volume des testicules et une hypospermie en expérimentation animale. Bien que ces modifications n'aient pas été observées lors des études cliniques sur le cidofovir, elles ne sont pas exclues chez l'homme, et peuvent être à l'origine d'une infertilité. Les hommes devraient être rendus attentifs au fait qu'ils doivent utiliser une méthode contraceptive pendant le traitement au cidofovir et au cours des 3 mois suivants.

Grossesse/Allaitement

Catégorie de grossesse D.

Le cidofovir est embryotoxique à des doses inférieures aux doses thérapeutiques chez le rat et le lapin. Une augmentation significative du nombre de malformations externes ainsi qu'au niveau des parties molles et du squelette a été observée chez des lapins ayant reçu des doses de 1,0 mg/kg/jour (dose toxique également pour la mère). On ne dispose pas d'étude chez la femme enceinte. Par conséquent, le

médicament ne devrait pas être administré pendant la grossesse.

Le femmes en âge de procréer devraient utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement au cidofovir.

On ignore si le cidofovir passe dans le lait maternel. Comme de nombreuses substances sont excrétées avec le lait maternel, les femmes qui allaitent devraient être invitées à arrêter le traitement au cidofovir ou cesser d'allaiter si le traitement est encore nécessaire. On a observé que des substances en relation avec le médicament traversent la barrière placentaire chez des rates en gestation. Le passage dans le lait maternel de substances en relation avec le médicament n'a pas été étudié.

Effets indésirables

Les effets secondaires suivants ont été observés fréquemment chez des patients atteints de SIDA et d'une rétinite à CMV lors d'études cliniques contrôlées: protéinurie (51%), fièvre (43%), asthénie (32%), nausées avec vomissements (26%) et éruptions (19%). Les fréquences indiquées ont été calculées indépendamment du médicament d'étude (cidofovir ou probénécide) et du degré de gravité.

Les effets indésirables suivants, apparus chez 5% des patients au moins, ont été classés parmi les effets graves: protéinurie (13%), neutropénie (10%), fièvre (9%), décès (8%), infections (8%), élévation du taux sérique de créatinine (8%), dyspnée (7%), pneumonie (7%), asthénie (6%), nausées avec vomissements (5%). Tous les décès survenus au cours de l'étude ont été attribués à des complications liées au SIDA, et pas à l'administration de cidofovir. Les effets indésirables suivants sont apparus chez 10% des patients au moins et sont peut-être ou probablement imputables au cidofovir: protéinurie (41%), neutropénie (18%), asthénie (15%), élévation du taux sérique de créatinine (14%), fièvre (13%), alopecie (12%), nausées sans vomissements (10%).

Parmi ceux-ci, les effets suivants ont été classés parmi les effets graves et sont apparus chez 5% des patients au moins: protéinurie (11%), neutropénie (9%) et élévation du taux sérique de créatinine (7%). Les effets indésirables suivants sont apparus chez 10% des patients au moins et sont peut-être ou probablement imputables au probénécide: fièvre (18%), éruptions (13%), nausées avec vomissements (12%) et nausées sans vomissements (10%). Une diminution de la pression intra-oculaire (diminution $\geq 50\%$ de la ligne de base lors d'un pré-traitement) est apparue chez 9% des patients.

Au cours d'études cliniques de phases II et III portant sur le cidofovir, une iritis ou une uvéite a été observée chez 10% des patients traités avec une dose d'entretien de 5 mg/kg et chez 4% des patients traités avec une dose d'entretien de 3 mg/kg (la posologie de 3 mg/kg a été examinée lors d'études cliniques, bien qu'elle ne corresponde pas à une posologie recommandée). Des rapports spontanés relatifs à des cas d'iritis ou d'uvéite ont également été transmis. Normalement, les patients répondent à la corticothérapie topique, accompagnée ou non de substances cycloplégiques topiques. Un traitement par Vistide sera stoppé si aucune amélioration ne survient avec un corticoïde topique, si la situation se détériore ou si une iritis/uvéite réapparaît après un traitement fructueux.

Une diminution du taux de bicarbonate sérique avec lésion proximale des cellules tubulaires et atrophie rénale (y compris syndrome de Fanconi) a été observée chez des patients traités à Vistide.

Des cas mortels d'acidose métabolique en relation avec des troubles de la fonction hépatique et une pancréatite ont également été rapportés.

Interactions

Le probénécide est connu pour interagir avec le métabolisme ou la sécrétion rénale tubulaire de nombreuses substances (p.ex. paracétamol, aciclovir, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, acide aminosalicilylique, barbituriques, benzodiazépines, bumétanide, clofibrate, méthotrexate, famotidine, furosémide et anti-inflammatoires non-stéroïdiens, théophylline et zidovudine).

Les patients traités à la zidovudine devraient interrompre temporairement la prise de zidovudine, ou réduire leur dose de moitié les jours où ils reçoivent du cidofovir. En effet, le probénécide diminue la clairance métabolique de la zidovudine.

Les interactions entre le cidofovir et le probénécide d'une part, et d'autres principes actifs contre le VIH d'autre part, y compris les inhibiteurs de la protéinase du VIH, n'ont pas été étudiées dans des études cliniques.

Surdosage

Deux cas de surdosage de cidofovir ont été rapportés. Dans les deux cas, le surdosage a eu lieu lors de

la première administration au cours du traitement initial. Le traitement a ensuite été interrompu. Un patient a reçu une dose unique de 16,4 mg/kg, et l'autre patient une dose de 17,3 mg/kg. Les deux patients ont été hospitalisés et ont subi un traitement prophylactique au probénécide par voie orale ainsi qu'une forte hydratation pendant 3 à 7 jours. Un patient a présenté une modification passagère de la fonction rénale, alors que l'autre patient n'a pas présenté de changement de la fonction rénale.

Remarques particulières

Incompatibilités

La stabilité chimique et physique de Vistide en solution de chlorure de sodium a été testée dans des poches de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en copolymère d'éthylène/propylène et dans des sets en PVC munis de sorties pour l'administration i.v. On ne dispose d'aucune donnée concernant la possibilité de mélanger Vistide avec d'autres substances. Les compatibilités avec la solution de Ringer, la solution de Ringer-lactate ou des solutés pour perfusion bactériostatiques n'ont pas été étudiées.

Conservation

Vistide doit être conservé à température ambiante (15-30 °C).

Après mélange, et si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution de Vistide pour perfusion peut-être conservée pendant 24 heures au réfrigérateur (2-8 °C) si la reconstitution a été effectuée dans des conditions d'asepsie. Il est déconseillé de stocker la solution pendant plus de 24 heures ou de la congeler. Les solutions refroidies doivent être amenées à température ambiante avant emploi. Les ampoules entamées doivent être éliminées de manière appropriée.

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date figurant sur l'emballage avec la mention «EXP.».

Numéros OICM

54310.

Mise à jour de l'information

Mai 2000.

RL88

Zometa®

Novartis Pharma Schweiz AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: Acidum Zoledronicum (ut A. Zoledronicum monohydricum).

Excipients: Natrii citras, Mannitolium, Aqua ad inject. pro 5 ml.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Flacon-ampoule de concentré pour perfusion à 4 mg Acidum Zoledronicum anhydricum.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement des patients présentant des métastases osseuses de tumeurs solides et lors de myélome multiple en association à un traitement antinéoplasique standard.

Traitement de l'hypercalcémie maligne (HCM).

Posologie/Mode d'emploi

Posologie chez l'adulte et le sujet âgé

La dose recommandée est de 4 mg. Le concentré pour perfusion Zometa (4 mg/5 ml) est dilué avec 100 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9% ou de solution de glucose à 5%, puis administré sous forme de perfusion. La durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes (cf. «Mises en garde et précautions»).

Lors d'hypercalcémie maligne (calcémie corrigée en fonction de l'albumine $\geq 3,0 \text{ mmol/l}$ ou 12 mg/dl), une perfusion unique est administrée.

Avant l'administration de Zometa, l'état hydrique du patient doit être contrôlé. Selon l'état clinique, un apport de liquide peut être nécessaire.

Lors de métastases osseuses et de myélome multiple, Zometa est administré toutes les 3 à 4 semaines. Les patients devraient recevoir un supplément de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour par voie orale. Le traitement par Zometa des patients avec HCM (hypercalcémie maligne) et insuffisance rénale sévère ne doit être envisagé qu'après une appréciation soignée du rapport bénéfice/risques.

Dans les études cliniques, les patients ayant une créatinine sérique $>400 \mu\text{mol/l}$ ou $>4,5 \text{ mg/dl}$ étaient exclus. Aucune adaptation de la posologie n'est requise chez les patients avec HCM dont la créatinine sérique est $<400 \mu\text{mol/l}$ ou $<4,5 \text{ mg/dl}$.

Lors de métastases osseuses

Il est recommandé de contrôler les valeurs de créatinine sérique et la clairance de la créatinine (CrCl) au

Zometa®

début du traitement par Zometa de patients atteints d'un myélome multiple ou de métastases osseuses d'une tumeur solide. La CrCl est calculée à partir de la concentration sérique de la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault. Il est déconseillé de mettre en route un traitement de Zometa chez les patients présentant déjà une insuffisance rénale sévère (CrCl <30 ml/min). Les patients ayant une créatinine sérique >265 µmol/l ou >3,0 mg/dl étaient exclus des études cliniques sur Zometa. Chez les patients avec métastases osseuses et insuffisance rénale légère à modérée (CrCl 30-60 ml/min) avant le début du traitement, on recommande les doses suivantes de Zometa (cf. «Mises en garde et précautions») : En cas de CrCl >60 ml/min, 4,0 mg; en cas de CrCl 50-60 ml/min, 3,5 mg; en cas de CrCl 40-49 ml/min, 3,3 mg; en cas de CrCl 30-39 ml/min, 3,0 mg. Ces dosages ont été calculés en admettant une AUC cible de 0,66 (mg × h/l) (CrCl = 75 ml/min). On s'attend à ce que les doses réduites chez les patients avec insuffisance rénale permettent de parvenir à la même AUC que celle mesurée chez les patients ayant une CrCl de 75 ml/min.

Après le début du traitement, la valeur de la créatinine sérique devrait être mesurée avant chaque dose de Zometa. Le traitement sera interrompu en cas de péjoration de la fonction rénale. Dans les études cliniques, une péjoration de la fonction rénale était définie selon les critères suivants:

Une augmentation de ≥0,5 mg/dl en cas de valeur initiale normale de la créatinine sérique (<1,4 mg/dl) ou une augmentation de ≥1 mg/dl en cas de valeur initiale anormale de la créatinine sérique (>1,4 mg/dl). Dans le cadre des études cliniques, le traitement par Zometa n'a été repris que lorsque les valeurs de la créatinine dépassaient de 10% au maximum la valeur initiale (cf. «Mises en garde et précautions»).

Zometa devrait être administré à nouveau aux mêmes dosages qu'avant l'interruption du traitement.

Indications pour la préparation de doses réduites de Zometa

Aspirer le volume correspondant du concentré de la manière suivante:

4,4 ml pour une dose de 3,5 mg;

4,1 ml pour une dose de 3,3 mg;

3,8 ml pour une dose de 3,0 mg.

Le volume de concentré aspiré doit être encore dilué dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium 0,9% ou de glucose 5%. La dose sera administrée sous forme de perfusion intraveineuse unique dont la durée ne sera pas inférieure à 15 min.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique

En raison du peu de données cliniques disponibles au sujet du traitement de patients présentant une insuffisance hépatique grave, aucune recommandation posologique ne peut être faite pour ces patients.

La sécurité et l'efficacité de Zometa chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Contre-indications

Zometa est contre-indiqué durant la grossesse et en période d'allaitement, ainsi que chez les patients présentant une hypersensibilité à l'acide zolédronique, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des autres composants de Zometa.

Mises en garde et précautions

Avant l'administration de Zometa, une hydratation adéquate des patients doit être garantie. Une hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque. Les taux sériques de calcium, de phosphate et de magnésium ainsi que la créatinine sérique devraient être contrôlés soigneusement après l'instauration du traitement par Zometa.

Après des interventions chirurgicales sur la thyroïde, les patients peuvent être particulièrement exposés à une hypocalcémie suite à une hypoparathyroïdie relative.

Lors de l'apparition d'une hypocalcémie, d'une hypophosphatémie ou d'une hypomagnésémie, une substitution à court terme peut s'avérer nécessaire. Les patients avec hypercalcémie non traitée présentent en règle générale un trouble de la fonction rénale, raison pour laquelle une surveillance étroite de cette dernière est de mise.

Lors de la décision de traiter des patients présentant des métastases osseuses en prévention d'effets sur le squelette, tenir compte du fait que l'effet thérapeutique se manifeste après 2 à 3 mois.

Chez les patients souffrant d'HCM et chez lesquels des signes d'aggravation de la fonction rénale sont présents, le bénéfice potentiel d'une poursuite du traitement par Zometa doit être pesé par rapport aux risques. Lorsque Zometa est perfusé en moins de 15 minutes, le risque d'une élévation de la créatinine double. La perfusion devrait donc durer au moins 15 minutes et être surveillée étroitement.

Les facteurs susceptibles d'augmenter la probabilité d'une aggravation de la fonction rénale sont entre autres une déshydratation, une insuffisance rénale préexistante, de nouveaux cycles de traitement par Zometa ou d'autres bisphosphonates, ainsi que l'administration de médicaments néphrotoxiques ou les durées de perfusions inférieures à celles recommandées. Bien que le risque soit nettement diminué lorsqu'une dose de 4 mg est administrée sur une durée d'au moins 15 min, une aggravation de la fonction rénale peut tout de même survenir. Une élévation de la créatinine sérique a également été observée, quoique plus rarement, chez quelques patients lors de l'emploi chronique de Zometa aux dosages recommandés pour la prévention des maladies du squelette osseux.

Les patients devraient faire contrôler leurs valeurs de créatinine sérique avant chaque dose de Zometa. Chez les patients atteints de métastases osseuses avec insuffisance rénale légère à modérée, on recommande d'administrer des doses de Zometa plus faibles en début de traitement. Chez les patients présentant des signes de péjoration de la fonction rénale en cours de traitement, Zometa ne sera réadministré que lorsque les taux de créatinine sérique auront retrouvé des valeurs n'excédant pas 10% de la valeur initiale (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Les bisphosphonates ont été associés à des rapports sur les troubles de la fonction rénale. Les valeurs de la créatinine devraient être contrôlées régulièrement: dans le cadre d'études cliniques, des élévations de la créatinine de degré 3 ont été observées chez 5,4% des patients souffrant d'un cancer de la prostate traités par Zometa et chez 1,3% des patients recevant un placebo. En raison de l'absence de données relatives à la tolérance clinique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (créatinine sérique ≥400 µmol/l ou ≥4,5 mg/dl; clairance de la créatinine <30 ml/min), l'emploi de Zometa ne peut pas être recommandé dans ces cas.

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez les patients cancéreux ayant reçu des traitements contenant des bisphosphonates. Un grand nombre de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticostéroïdes. La majorité des cas annoncés ont été associés à des interventions dentaires, notamment des extractions dentaires. Nombre d'entre eux présentaient des signes d'infection locale, en particulier d'ostéomyélite.

Les patients à risque (par ex. cancer, chimiothérapie, corticostéroïdes, mauvaise hygiène bucco-dentaire) devraient subir avant le début du traitement de bisphosphonates un contrôle dentaire dans l'optique de la mise en route éventuelle de mesures de prévention appropriées.

On renoncera dans toute la mesure du possible à toute intervention dentaire invasive. Les interventions de chirurgie dentaire sont susceptibles d'aggraver la situation chez les patients développant une ostéonécrose mandibulaire sous bisphosphonates. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, on ne dispose pas de données suggérant que l'interruption du traitement de bisphosphonates entraînerait une réduction du risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation clinique du médecin traitant devrait déterminer le plan de traitement en tenant compte du rapport bénéfice/risque chez chaque patient.

Interactions

Dans le cadre des études cliniques, Zometa a été administré de façon concomitante avec les cytostatiques utilisés fréquemment, ainsi que les diurétiques, les antibiotiques et les analgésiques, sans survenue d'interactions cliniquement apparentes. Aucune étude d'interaction clinique spéciale n'a été réalisée. La prudence est conseillée lorsque les bisphosphonates sont administrés avec que des aminoglycosides car les deux classes de substances peuvent avoir un effet hypocalcémique additif pouvant résulter en une calcémie abaissée sur des périodes plus longues que celles requises. La prudence est requise lorsque Zometa est administré en même temps que d'autres médicaments pouvant eux aussi altérer la fonction rénale.

Surveiller aussi la survenue possible d'une hypomagnésémie durant le traitement. Chez les patients souffrant d'un myélome multiple, le risque d'une aggravation de la fonction rénale peut être renforcé lorsque des bisphosphonates administrés par voie intraveineuse sont utilisés en même temps que la thalidomide.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Dans le cadre d'études toxicologiques de reproduction chez le rat, des effets embryotoxiques et tératogènes ont été observés. Chez le lapin, aucune téra-

toxicité ou toxicité foetale n'a été observée, mais en raison des effets toxiques maternels, aucune dose nettement supérieure aux doses thérapeutiques n'a pu être administrée.

En raison de l'absence d'expériences sur l'emploi de Zometa durant la grossesse et en période d'allaitement chez l'être humain, Zometa ne doit pas être administré pendant la grossesse (cf. «Contre-indications»).

Période d'allaitement

On ne dispose d'aucune expérience chez les femmes qui allaitent leur enfant. Par conséquent, Zometa ne devrait pas être utilisé en période d'allaitement (cf. «Contre-indications»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

On ne dispose d'aucune expérience sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables de Zometa sont comparables à ceux rapportés pour d'autres bisphosphonates et sont prévisibles chez près d'un tiers des patients. Les plus fréquents sont: symptômes pseudo grippaux (chez env. 9% des patients), y compris douleurs osseuses (9,1%), fièvre (7,2%), fatigue (4,1%), frissons (2,9%), arthralgie et myalgie (environ 3%). Aucune information sur la réversibilité de ces effets indésirables n'est disponible.

La diminution de l'élimination du calcium dans l'urine s'accompagne souvent d'une diminution asymptotique de la phosphatémie (20% des patients) ne nécessitant pas de traitement. La calcémie peut chuter jusqu'à des valeurs hypocalcémiques asymptotiques (près de 3% des patients).

Les effets indésirables décrits ci-après sont apparus au cours des études cliniques principalement après des traitements chroniques par l'acide zolédronique. Ils sont classés en fonction de leur fréquence. L'effet indésirable le plus fréquent est nommé en premier. Les descriptions ci-après sont utilisées: «Très fréquent» (>1/10), «fréquent» (>1/100, <1/10), «occasionnel» (>1/1000, <1/100), «rare» (>1/10000, <1/1000), «très rare» (<1/10000) y compris les cas isolés.

Système sanguin et lymphatique

Fréquent: anémie.

Occasionnel: thrombocytopenie, leucopénie.

Rare: pancytopenie.

Système nerveux

Fréquent: céphalées.

Occasionnel: vertiges, paresthésies, troubles du goût, hypesthésie, hyperesthésie, tremblements.

Troubles psychiatriques

Occasionnel: inquiétude, troubles du sommeil.

Rare: confusion mentale.

Yeux

Fréquent: conjonctivite.

Occasionnel: vision trouble.

Très rare: uvéite, épisclérite.

Tractus gastro-intestinal

Fréquent: nausées, vomissements, manque d'appétit.

Occasionnel: diarrhée, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, stomatite, sécheresse buccale.

Voies respiratoires, affections du thorax et de l'espace médiastinal

Occasionnel: dyspnée, toux.

Peau et tissus sous-cutanés

Occasionnel: prurit, éruption (y compris éruption érythémateuse et maculaire), augmentation de la transpiration.

Système musculo-squelettique, tissu conjonctif et os

Fréquent: douleurs osseuses, myalgie, arthralgie, douleurs généralisées.

Occasionnel: crampes musculaires.

Système cardio-vasculaire

Occasionnel: hypertension.

Rare: bradycardie.

Système urogénital

Fréquent: insuffisance rénale.

Occasionnel: défaillance rénale aiguë, hématurie, protéinurie.

Système immunitaire

Occasionnel: réactions d'hypersensibilité.

Rare: oedème angioneurotique.

Effets généraux et spécifiques au traitement

Fréquent: fièvre, symptômes pseudo grippaux (y compris fatigue, frissons, malaise, flush). Occasionnel: asthénie, oedèmes périphériques, réactions au site de la perfusion (y compris douleur, irritations, gonflements, induration), douleurs thoraciques, prise de poids.

Modifications des valeurs de laboratoire

Très fréquent: hypophosphatémie.

Fréquent: augmentation de la créatinine et de l'urée sériques, hypocalcémie.

Occasionnel: hypomagnésémie, hypokaliémie.

Rare: hyperkaliémie, hypernatrémie

Post marketing

De rares cas d'ostéonécrose (surtout de la mâchoire) ont été décrits chez des patients ayant été traités par des bisphosphonates. Beaucoup d'entre eux présentaient des signes d'infection locale, notamment d'ostéomyélite. La plupart des cas rapportés concernaient des patients cancéreux après une extraction ou autre opération dentaire. L'ostéonécrose de la mâchoire comporte plusieurs facteurs de risque bien documentés, dont un traitement concomitant (par ex. par chimiothérapie, radiothérapie, corticostéroïdes) et des pathologies secondaires du cancer (par ex. anémie, coagulopathie, infections, pathologies préexistantes de la région buccale). Bien qu'il ne soit pas possible d'établir un lien de causalité, une opération dentaire devrait être évitée par mesure de précaution, car la durée de guérison pourrait être prolongée (cf. « Mise en garde et précautions »). Dans de très rares cas, fibrillation auriculaire.

Surdosage

Les expériences cliniques sur le surdosage aigu avec Zometa sont limitées. Les patients ayant reçu une dose supérieure à la dose recommandée doivent être surveillés attentivement, car une insuffisance rénale (y compris une défaillance rénale) et des anomalies des électrolytes sériques ont été observées (y compris du calcium, du phosphore et du magnésium). Dans le cas d'une hypocalcémie, il convient de procéder à une perfusion de gluconate de calcium, conformément aux indications cliniques.

Propriétés/Effets

Code ATC: M05BA08

Mécanisme d'action/Propriétés pharmacodynamiques

L'acide zolédronique est un bisphosphonate qui agit principalement sur l'os. L'acide zolédronique est un inhibiteur de la résorption osseuse due à une augmentation de l'activité des ostéoclastes.

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os est basée sur leur forte affinité pour l'os minéralisé. Le mécanisme moléculaire n'a pas encore été élucidé. Dans les études à long terme chez l'animal, l'acide zolédronique a inhibé la résorption osseuse sans effet défavorable sur la formation, la minéralisation ou les propriétés mécaniques de l'os.

Efficacité clinique**Métastases osseuses**

Dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle de phase III, Zometa 4 mg a été comparé à 90 mg de pamidronate. 1122 patients souffrant de myélome multiple ou de cancer du sein et présentant au moins une lésion osseuse ont été traités toutes les 3 à 4 semaines par Zometa 4 mg (564 patients) ou par 90 mg de pamidronate (558 patients). Le critère primaire était la proportion de patients avec SREs (= Skeletal Related Events) (fractures vertébrales ou non, compression de la moelle épinière, irradiation des os, intervention chirurgicale sur l'os).

Le nombre de patients avec un SRE était de 44% pour Zometa et de 46% pour le pamidronate (intervalle de confiance de 95%: -7,9%, 3,7%).

606 patients ont été traités pendant 12 mois supplémentaires. Les résultats de l'analyse globale comprenant les données de base et les données de l'extension montrent une efficacité au moins égale sur la prévention des SREs par Zometa 4 mg par rapport au pamidronate 90 mg. Le nombre de SREs était de 48% pour Zometa et de 52% pour le pamidronate (intervalle de confiance 95%: -9,3%, 2,5%). L'analyse des «événements multiples» a montré pour le groupe Zometa par rapport au groupe pamidronate, une réduction supplémentaire de 16% du risque ($p=0,03$).

Dans le cadre d'une étude de 15 mois lors de cancer de la prostate (214 hommes ont reçu Zometa 4 mg et 208 le placebo), un avantage significatif pour Zometa par rapport au placebo a été montré, aussi bien pour le nombre de patients ayant présenté au moins un SRE (33% sous Zometa 4 mg vs 44% sous le placebo; $p=0,021$) que pour la durée médiane jusqu'à la première apparition d'un SRE (risque relatif 0,672 [0,492; 0,918] $p=0,012$).

186 patients ont été traités pendant 9 mois supplémentaires. SREs pour Zometa 38% et 49% pour placebo ($p=0,028$). Ici aussi la durée médiane jusqu'à la première apparition d'un SRE était prolongée pour Zometa (488 jours pour Zometa vs 321 jours pour le placebo; $p=0,009$). De plus, Zometa diminuait le nombre annuel de SREs par patient (taux de morbidité squelettique) (0,77 pour Zometa vs 1,47 pour le

placebo; $p=0,005$). L'analyse des «événements multiples» a montré une réduction de 36% du risque d'apparition d'un SRE pour le groupe Zometa en comparaison avec le groupe placebo ($p=0,002$). Des mesures de la douleur ont été effectuées en début d'étude et à intervalles périodiques. Les patients sous Zometa ont rapporté une plus faible augmentation des douleurs que les patients sous placebo. Cette différence était significative après 3, 9, 21 et 24 mois. Moins de patients sous Zometa ont présenté une fracture pathologique. L'effet du traitement était moins marqué chez les patients avec lésions blastiques. Dans une étude, 407 patients présentant d'autres tumeurs solides avec des métastases osseuses ont reçu un traitement par Zometa vs placebo durant 9 mois. Dans l'extension, 101 patients ont été inclus, dont 26 ont été traités en tout durant 21 mois. Après 9 mois une prolongation significative de la durée jusqu'à la première apparition d'un SRE ($p=0,03$) mais pas de différence significative en nombre de patients avec un SRE ont été observées par rapport au placebo. Après 9 mois, 38% des patients sous Zometa ont connu au moins un SRE (+HCM) vs 44% des patients du groupe placebo ($p=0,127$), resp. 39% vs 48% ($p=0,039$) à la fin de l'extension.

La durée médiane jusqu'à la première apparition d'un SRE était de 236 jours pour Zometa vs 155 jours pour le placebo ($p=0,009$) et le nombre annuel de SREs par patient (taux de morbidité squelettique) était de 1,74 pour Zometa vs 2,71 pour le placebo ($p=0,012$). L'analyse des «événements multiples» a montré une réduction de 30,7% du risque d'apparition d'un SRE pour le groupe Zometa par rapport au groupe placebo ($p=0,003$). L'effet thérapeutique semblait plus faible chez les patients avec un cancer des poumons non à petites cellules (NSCLC) que chez les patients avec d'autres tumeurs solides.

Hypercalcémie

Des études comparatives avec le pamidronate ont montré que l'acide zolédronique lors d'hypercalcémie induite par des tumeurs a produit une diminution de la calcémie et de l'excrétion urinaire du calcium. Le taux de réponse complète après 10 jours était de 88,4% pour Zometa et de 69,7% pour le pamidronate. La différence entre Zometa et le pamidronate était statistiquement significative.

Dans la moitié des cas, une calcémie élevée peut être abaissée en l'espace de 4 jours à des valeurs normales par une perfusion unique de Zometa. Le délai médian jusqu'à la réapparition de l'hypercalcémie variait entre 30 et 40 jours pour Zometa et entre 20 et 22 jours pour le pamidronate.

En cas de répétition du traitement lors d'une nouvelle augmentation de la calcémie corrigée à $>2,9$ mmol/l, le taux de réponse complète se situait à env. 52%.

Pharmacocinétique**Absorption**

Après le début de la perfusion d'acide zolédronique, la concentration plasmatique de la substance active augmente rapidement et le pic des concentrations plasmatiques est atteint à la fin de la période de perfusion. Les concentrations plasmatiques s'abaissent ensuite rapidement jusqu'à $<10\%$ du pic des concentrations plasmatiques après 4 h et jusqu'à $<1\%$ après 24 h. Ensuite les concentrations restent très basses durant une période prolongée et ne dépassent pas 0,1% du pic des concentrations plasmatiques jusqu'à la deuxième perfusion du principe actif, au jour 28.

Distribution

En l'espace des premières 24 h, $39 \pm 16\%$ de la dose administrée se retrouvent dans les urines, alors que la quantité restante est principalement liée au tissu osseux.

L'acide zolédronique ne possède pas d'affinité pour les cellules sanguines. La liaison aux protéines plasmatiques est d'env. 56% et est indépendante de la concentration de l'acide zolédronique.

Une prolongation du temps de perfusion de 5 à 15 min conduit à une diminution de 30% de la concentration d'acide zolédronique à la fin de la perfusion, mais n'a pas d'influence sur l'AUC.

Comme pour d'autres bisphosphonates, les paramètres pharmacocinétiques de l'acide zolédronique varient beaucoup d'un patient à l'autre.

Métabolisme

In vitro, l'acide zolédronique n'inhibe pas les enzymes humaines du cytochrome P450 et n'est pas métabolisé. L'acide zolédronique est éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Il est libéré très lentement à partir du tissu osseux dans la circulation systémique et est éliminé par voie rénale avec une demi-vie ($t_{1/2}$) d'au moins 146 h. La clairance corporelle totale est de $5,04 \pm 2,5$ l/h indépendamment de la dose et ne varie pas en fonction du sexe, de l'âge,

de la race et du poids corporel.

Élimination

L'élimination de l'acide zolédronique administré par voie intraveineuse comporte deux phases: une élimination rapide biphasique de la circulation systémique, avec des demi-vies de 0,24 h ($t_{1/2\alpha}$) et de 1,8 h ($t_{1/2\beta}$), suivie d'une longue phase d'élimination. Même après des administrations multiples (tous les 28 jours), le principe actif ne s'accumule pas dans le plasma. Dans le cadre des études animales, moins de 3% de la dose administrée ont été retrouvés dans les fèces.

Pharmacocinétique dans certains groupes de patients particuliers

Patients présentant une hypercalcémie: des données pharmacocinétiques relatives à l'acide zolédronique chez ces patients ne sont pas disponibles.

Patients présentant une insuffisance hépatique: des données pharmacocinétiques relatives à l'emploi d'acide zolédronique chez ces patients ne sont pas disponibles. *In vitro*, l'acide zolédronique n'inhibe pas les enzymes humaines du cytochrome P450 et n'est pas métabolisé. Dans les études animales, moins de 3% de la dose administrée ont été retrouvés dans les fèces, ce qui suggère l'absence de rôle significatif de la fonction hépatique dans la pharmacocinétique de l'acide zolédronique. **Patients présentant une insuffisance rénale:** La clairance rénale de l'acide zolédronique est corrélée à la clairance de la créatinine. La clairance rénale correspond à $75 \pm 33\%$ de la clairance de la créatinine, qui était en moyenne à 84 ± 29 ml/min (de 22 à 143 ml/min) chez les 64 patients examinés souffrant de tumeurs. Une analyse de la population a montré que pour les patients présentant une clairance de la créatinine de 20 ml/min (insuffisance rénale sévère), la clairance prévisible de l'acide zolédronique serait de 37% de celle d'un patient présentant une clairance de la créatinine de 84 ml/min, et que pour les patients présentant une clairance de la créatinine de 50 ml/min (insuffisance rénale modérée), la clairance prévisible serait de 72% de celle d'un patient présentant une clairance de la créatinine de 84 ml/min. On ne dispose que de peu de données pharmacocinétiques pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).

Données précliniques**Toxicologie reproductive**

Chez le rat, l'administration par voie sous-cutanée d'acide zolédronique à des doses $\geq 0,2$ mg/kg a provoqué des effets tératogènes. A la dose de 0,1 mg/kg, aucun effet tératogène ou foetotoxique n'est apparu chez le lapin, mais des effets toxiques sont apparus chez la mère.

Mutagenicité et cancérogénicité

Lors des tests de mutagenicité, l'acide zolédronique s'est avéré non mutagène. Aucun indice d'un éventuel potentiel cancérogène n'est apparu dans le cadre des études sur la cancérogénicité.

Dans le cadre de ces tests toutefois, l'acide zolédronique a été administré par voie orale sans que l'exposition systémique des animaux ne soit connue.

Remarques particulières**Incompatibilités**

Les études menées avec des flacons en verre, ainsi qu'avec des poches et des tubulures à perfusion en chlorure de polyvinyle, polyéthylène et polypropylène (pré-remplis avec une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou une solution de glucose à 5%) n'ont montré aucune incompatibilité avec Zometa.

Pour éviter d'éventuelles incompatibilités, la solution reconstituée de Zometa ne devrait être diluée qu'avec une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou une solution de glucose à 5%.

La solution reconstituée de Zometa ne doit en aucun cas être mélangée avec des solutions contenant du calcium telles que la solution de Ringer.

Stabilité**Stabilité de la solution diluée**

Pour des raisons de stabilité microbiologique, la solution prête à l'emploi doit être utilisée sans délai après dilution.

Remarques concernant l'entreposage

Le produit ne doit pas être conservé au-dessus de 30 °C.

Le médicament ne doit être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques concernant la manipulation

Zometa 4 mg/5 ml concentré pour perfusion est uniquement destiné à l'administration intraveineuse. Les 5 ml d'un flacon-ampoule ou le volume du concentré pour perfusion aspiré conformément aux doses recommandées doit être dilué dans 100 ml d'une solution pour perfusion exempte de calcium (solution de

Zyvoxid®

chlorure de sodium à 0,9% ou solution de glucose à 5% (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Remarque concernant les enfants

Les médicaments doivent être tenus hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

56257 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Novartis Pharma Schweiz AG, Bern.

Mise à jour de l'information

Mai 2007.

Zyvoxid®

Pfizer AG

OEMéd 9.11.2001

Composition

Principe actif: linézolide.

Excipients

Solution pour perfusion à 2 mg/ml

Glucose anhydre (45,7 mg/ml), citrate de sodium (E331), acide citrique anhydre (E330), acide chlorhydrique (E507), hydroxyde de sodium (E524), eau pour préparation injectable.

Comprimé filmé à 600 mg

Noyau: cellulose microcristalline (E460), amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, hyprolose (E463), stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage: opadry, dioxyde de titane (E171), cire de carnauba (E903), encre d'impression.

Granulé pour la préparation d'une suspension à 20 mg/ml

Saccharum 210,6 mg/ml (correspondant à 0,021 unité pain; 1 UP = 10 g d'hydrates de carbone), mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), carmellose sodique (E466), aspartame (E951), silice colloïdale anhydre (E551), citrate de sodium (E331), gomme xanthane (E415), acide citrique (E330), chlorure de sodium, conserv.: benzoate de sodium (E211); arômes, vanilline, éthylvanilline.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution pour perfusion: 1 ml contient 2 mg de linézolide.

Comprimés filmés: 1 comprimé contient 600 mg de linézolide.

Granulé pour la préparation d'une suspension: après reconstitution avec 123 ml d'eau, 1 ml de suspension contient 20 mg de linézolide.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement de patients adultes souffrant des infections suivantes:

– Pneumonie nosocomiale, pour autant qu'il soit avéré ou très probable qu'elle est causée par des souches de *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae* sensibles au linézolide. L'expérience dans les infections causées par des pneumocoques résistants à la pénicilline est limitée. Le linézolide n'est pas efficace en cas d'infections à Gram négatif. Si une infection mixte due à des germes Gram négatif est suspectée ou attestée, il faut instaurer simultanément un traitement spécifique contre les germes Gram négatif. À ce jour, seuls l'aztréonam et les aminosides ont été testés.

– Infections compliquées de la peau et des tissus mous: en ce qui concerne le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, Zyvoxid est indiqué uniquement lorsqu'il est établi, après détermination de la sensibilité microbiologique, que l'infection est provoquée par des bactéries à Gram positif sensibles, appartenant aux espèces *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus agalactiae*. Le linézolide n'est pas efficace en cas d'infections à Gram négatif. Chez les patients souffrant d'infections compliquées de la peau et des tissus mous, chez lesquels une co-infection due à des germes Gram négatif est présumée ou attestée, le linézolide doit être utilisé uniquement s'il n'existe aucun autre traitement possible (voir la rubrique «Mises en garde et précautions»). Dans de tels cas, il faut simultanément instaurer un traitement contre les germes à Gram négatif. À ce jour, seuls l'aztréonam et les aminosides ont été testés.

On ne dispose d'aucune expérience dans le traitement des ulcères diabétiques ou de décubitus. – Infections à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine, y compris bactériémie. On ne dispose d'aucune expérience dans le traitement des infections du SNC, des ostéomyélites et des endocardites. Les recommandations officielles pour un usage mesuré approprié des antibiotiques doivent être respectées, en particulier les recommandations d'utilisation destinées à empêcher la prolifération d'une

résistance aux antibiotiques. Il est par conséquent recommandé de poser le diagnostic et de débiter le traitement par le linézolide en milieu hospitalier, sous le contrôle d'un spécialiste, par exemple un infectiologue. Le traitement peut être poursuivi en ambulatoire.

Posologie/Mode d'emploi

L'instauration du traitement peut avoir lieu aussi bien avec la solution pour perfusion que les comprimés filmés ou la suspension orale de Zyvoxid. Les patients qui débiter un traitement par la forme parentérale peuvent ensuite passer à l'une des deux formes orales. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire, car le linézolide possède une biodisponibilité orale d'environ 100%. La solution pour perfusion doit être administrée en l'espace de 30 à 120 minutes. Les comprimés filmés et la suspension peuvent être pris avec ou en dehors d'un repas.

La dose recommandée doit être administrée ou prise deux fois par jour.

Posologie recommandée et durée d'utilisation chez l'adulte

| Infections | Dose | Durée du traitement |
|------------|------------------|---------------------|
| | administrée | |
| | 2x par jour | |
| | et type | |
| | d'administration | |

Pneumonie

| Infections | Dose | Durée du traitement |
|------------|------------------|---------------------|
| | administrée | |
| | 2x par jour | |
| | et type | |
| | d'administration | |

nosocomiale

| | | |
|---------------|-------------|-------------|
| Infections | 600 mg i.v. | 10-14 jours |
| compliquées | ou par voie | consécutifs |
| de la peau | orale | |
| et des tissus | | |
| mous | | |

Infections à

| | | |
|---------------|-------------|-------------|
| Enterococcus | | |
| faecium rési- | 600 mg i.v. | 14-28 jours |
| stant à la | ou par voie | consécutifs |
| vancomycine, | orale | |
| y compris | | |
| bactériémie | | |

La durée du traitement est variable et dépend du germe responsable, de la localisation de l'infection et de son degré de gravité,

ainsi que de la réaction clinique du patient. La durée maximale du traitement est de 28 jours. La sécurité d'emploi et l'efficacité du linézolide pendant une durée de traitement supérieure à 28 jours n'ont pas été établies (voir «Mises en garde et précautions»).

Les données de tolérance et d'efficacité du linézolide sont insuffisantes chez l'enfant et l'adolescent (<18 ans). Par conséquent, dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation du linézolide dans cette population n'est pas recommandée. (voir «Cinétique pour certains groupes de patients»).

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés ni chez les femmes. Aucune accumulation du linézolide n'a été observée chez les patients présentant une limitation de la fonction rénale, quelle que soit sa gravité.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (CLCR >30 ml/min).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (CLCR <30 ml/min). Les conséquences cliniques d'une exposition plus élevée (jusqu'à 10 fois) aux deux principaux métabolites du linézolide chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère étant inconnues, le linézolide sera utilisé avec une précaution particulière chez ces patients et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. L'élimination d'une dose de linézolide après 3 heures d'hémodialyse étant d'environ 30%, il devra être administré après dialyse chez

les patients soumis à ce type de traitement. Les principaux métabolites du linézolide sont en partie éliminés lors de l'hémodialyse, mais leur concentration après dialyse reste néanmoins bien plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale ou ayant une insuffisance rénale légère à modérée. En conséquence, le linézolide sera utilisé avec une prudence particulière chez les patients hémodialysés, et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, les données cliniques sont limitées et il est recommandé d'utiliser le linézolide chez ces patients uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

Contre-indications

En cas d'hypersensibilité au linézolide ou aux autres composants du produit.

Mises en garde et précautions

Une acidose lactique a été observée sous un traitement par linézolide. Surveiller immédiatement les patients souffrant de nausée répétée et de vomissements, d'acidoses inexplicables ou de taux bas de bicarbonate. Le linézolide est également un inhibiteur faible, réversible et non sélectif de la monoamine-oxydase (MAO). Des cas isolés d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses ont été rapportés qui sont vraisemblablement à mettre sur le compte de cette propriété, et qui se manifestent par exemple par une augmentation de la pression artérielle et par un syndrome sérotoninergique (les signes annonciateurs suivants sont possibles: confusion mentale, délire, coma, instabilité végétative avec parfois modifications rapides des signes vitaux, agitation, tremblements, rougeurs, transpiration, hyperpyrexie) (voir «Interactions» et «Effets indésirables/Expériences post-marketing»).

Par conséquent, le linézolide ne sera pas utilisé chez les patients présentant les symptômes cliniques mentionnés ci-après ou prenant l'une des associations médicamenteuses citées, à moins qu'une observation étroite et un contrôle de la pression artérielle ne soient possibles:

– patients présentant une hypertension non maîtrisée, un phéochromocytome, une tumeur carcinoïde, une hyperthyroïdie, une dépression bipolaire, une psychose schizo-affective, des états confusionnels aigus; – patients prenant l'un des médicaments suivants: inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, agonistes des récepteurs 5HT 1 de la sérotonine (triptans), sympathomimétiques d'action directe ou indirecte (y compris les bronchodilatateurs adrénergiques, la pseudoéphédrine ou la phénylpropanolamine), médicaments vasopresseurs (par ex. adrénaline, noradrénaline), substances dopaminergiques (par ex. dopamine, dobutamine), péthidine ou buspirone. Des données limitées provenant d'études d'interactions ainsi que des données concernant l'innocuité du linézolide chez les patients font état d'un risque lié à l'inhibition de la MAO soit en raison d'une maladie sous-jacente, soit en raison d'une co-médication. C'est pourquoi l'utilisation du linézolide en association avec des substances adrénergiques ou sérotoninergiques de même qu'en cas de maladies sous-jacentes correspondantes n'est pas recommandée, à moins qu'une observation étroite et un contrôle du patient ne soient possibles. Le linézolide ne sera pas utilisé chez les patients qui prennent ou ont pris au cours des deux semaines

précédentes un médicament inhibant la monoamine-oxydase A ou B (par ex. phénelzine, isocarboxazide, sélégriline, moclobémide)

(voir aussi «Interactions» et «Effets indésirables/Expériences post-marketing»). Une colite pseudomembraneuse de gravité légère à mortelle s'observe avec pratiquement tous les antibiotiques, y compris le linézolide. En conséquence, chez les patients qui souffrent de diarrhées après l'administration d'un antibiotique, il est important d'évaluer l'éventualité d'un tel diagnostic.

L'utilisation d'antibiotiques peut entraîner la croissance excessive de germes insensibles et/ou de champignons. Un traitement spécifique doit être immédiatement mis en oeuvre en cas d'apparition d'une telle surinfection. Dans une étude clinique ouverte réalisée auprès de patients gravement malades présentant des infections associées à un cathéter (intra-vasculaire), un taux de mortalité accru a été observé chez les patients traités par linézolide par rapport aux patients traités par la vancomycine/dicloxacilline/oxacilline. Pendant le traitement, y compris le suivi de 7 jours après la fin du traitement, 43 patients sur 363 (12%) sont décédés dans le groupe linézo-

lide contre 22 patients sur 363 (6%) dans le bras comparatif (rapport de cotes 2,12; intervalle de confiance à 95%, 1,23–3,66), ce qui représente également une différence statistiquement significative.

Dans l'évolution ultérieure du suivi (du 8 e jour après la fin du traitement au 84 e jour suivant l'administration de la première dose), le nombre de décès était similaire dans les deux bras de l'étude (35 vs 36), conséquence possible des maladies sous-jacentes graves dont souffraient les patients inclus dans cette étude.

En dépit de l'analyse approfondie des décès observés dans cette étude jusqu'au suivi de 7 jours après la fin du traitement, il a été impossible de déterminer la cause de la différence entre les taux de mortalité dans les deux bras de l'étude. Les facteurs de risque identifiables (sans lien de causalité) pour la différence entre les taux de mortalité des deux bras de l'étude étaient en particulier (une valeur supérieure à 1 pour la limite inférieure de l'intervalle de confiance indiquant un risque de mortalité supérieur pour les patients traités par linézolide):

– Patients présentant des infections à Gram négatif au début du traitement, y compris des infections mixtes à Gram positif/Gram négatif (rapport de cotes 2,35; intervalle de confiance à 95%, 0,69–8,01) ou n'ayant aucun germe identifié en début de traitement (rapport de cotes 3,59; intervalle de confiance à 95%, 1,22–10,59).

– Séjour des patients aux soins intensifs juste avant leur inclusion dans l'étude (rapport de cotes 2,95; intervalle de confiance à 95%, 1,49–5,84).

– Maladies très graves sur la base de scores MPM II >24 (rapport de cotes 1,82; intervalle de confiance à 95%, 0,98–3,36). D'autres facteurs de risque, qui ont toutefois augmenté dans les mêmes proportions le risque de mortalité dans les deux bras de l'étude, ont également été identifiés, par exemple un traitement concomitant avec des stéroïdes. Chez les patients présentant des infections à Gram positif uniquement, les taux de mortalité étaient comparables dans les deux groupes de traitement (rapport de cotes 1,54; intervalle de confiance à 95%, 0,75–3,18). Autres observations dans cette étude:

– Dans le groupe linézolide, de nouvelles infections dues à des germes Gram négatif sont survenues chez un plus grand nombre de patients pendant le traitement.

– Chez les patients présentant des bactériémies à Gram négatif, un taux de mortalité accru a également été observé dans le sous-groupe de patients recevant un traitement d'appoint approprié, ciblant les germes à Gram négatif, par rapport au bras comparatif (3/15 vs 0/10).

Compte tenu de ces observations, le linézolide doit être utilisé en cas d'infections compliquées de la peau et des tissus mous chez des patients souffrant d'une co-infection présomue ou attestée à germes Gram négatif *uniquement* s'il n'existe aucun autre traitement possible (voir rubrique «Indications»). Dans de tels cas, *il faut simultanément instaurer un traitement contre les germes à Gram négatif.*

L'utilisation de Zyvoxid n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée, de phéochromocytome, de syndrome carcinoïde ou d'hyperthyroïdie non traitée.

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'un traitement de plus de 28 jours par le linézolide n'ont pas été étudiées. Des cas de myélosuppression (incluant anémie, leucopénie, pancytopenie et thrombopénie) ont été rapportés chez quelques patients traités par le linézolide. Dans les cas qui ont pu être suivis, la modification des paramètres a été généralement totalement réversible après l'arrêt du linézolide. Le risque pour de tels effets semble être lié à la durée du traitement. Une thrombopénie peut apparaître chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère avec ou sans dialyse. Pendant un traitement par le linézolide, des contrôles hebdomadaires de la formule sanguine sont nécessaires. Une surveillance étroite doit être assurée chez le patient souffrant d'une insuffisance rénale sévère, chez les patients dont le traitement dure plus de deux semaines, chez les patients présentant une myélosuppression préalable, chez les patients recevant un traitement associé susceptible de provoquer une myélosuppression, ou encore chez les patients souffrant d'une infection chronique qui ont reçu ou qui reçoivent simultanément des antibiotiques. Si une myélosuppression apparaît ou s'aggrave, une interruption du traitement par le linézolide doit être prise en considération.

Chez les patients avec insuffisance rénale sévère, il est recommandé d'utiliser le linézolide avec précaution et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Pharmacocinétique»). En cas d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé d'utiliser le linézolide uniquement lorsque les bénéfices

attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Pharmacocinétique»). Des cas de neuropathies périphériques et optiques, évoluant parfois vers une perte de la vision, ont été rapportés chez les patients traités par Zyvoxid. Il s'agissait essentiellement de patients traités au-delà de la durée maximale de traitement recommandée de 28 jours.

Tous les patients doivent être avertis de signaler des symptômes de déficience visuelle, tels qu'une modification de l'acuité visuelle, une modification de la vision des couleurs, une vision trouble ou une anomalie du champ visuel. Dans ces cas, il est recommandé de procéder immédiatement à un contrôle, si nécessaire avec un transfert à un ophtalmologue. La fonction visuelle doit être contrôlée régulièrement chez les patients qui prennent Zyvoxid pendant une durée de traitement supérieure à celle recommandée de 28 jours. La poursuite du traitement par Zyvoxid doit être évaluée par rapport au risque potentiel lors de l'apparition d'une neuropathie périphérique ou optique.

Des rares cas de convulsions ont été rapportés chez les patients traités par linézolide. Dans la plupart des cas, des convulsions sont apparus antérieurement ou des facteurs de risque étaient présents. Les patients doivent être invités à rapporter des antécédents éventuels de crises et de convulsions.

Interactions

Le linézolide est un inhibiteur faible, réversible et non sélectif de la monoamine-oxydase (MAO). En conséquence, la possibilité d'une interaction avec des agents adrénergiques (par ex. sympathomimétiques agissant directement ou indirectement, y compris bronchodilatateurs adrénergiques, pseudoéphédrine ou phénylpropanolamine, vasopresseurs comme adrénaline et noradrénaline, substances dopaminergiques comme dopamine et dobutamine) ou sérotoninergiques (par ex. inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (= ISRS), antidépresseurs tricycliques, triptans, buspirone, bupropion), y compris quelques opioïdes (par ex. tramadol, péthidine ou dextrométhorphan) doit être prise en considération. *Adrénégiques*: Une accentuation réversible de l'élévation de la pression artérielle induite par des sympathomimétiques à effet indirect, par des vasopresseurs ou des substances dopaminergiques peut apparaître chez les patients recevant Zyvoxid. Des principes actifs fréquemment utilisés comme phénylpropanolamine et pseudoéphédrine ont été étudiés spécifiquement. Des doses initiales d'agents adrénergiques comme dopamine et adrénaline doivent être réduites et être augmentées par paliers jusqu'à la réponse souhaitée.

Sérotoninergiques: Dans des études de phase 1, 2 et 3, l'apparition d'un syndrome sérotoninergique n'a pas été associée à l'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques. Toutefois, des rapports spontanés de cas de syndrome sérotoninergique existent qui ont été liés à une administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques, y compris des antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Les patients recevant Zyvoxid en association avec des agents sérotoninergiques doivent être soigneusement observés pour détecter l'apparition de symptômes d'un syndrome sérotoninergique (confusion mentale, hyperpyrexie, hyperreflexie, troubles de la coordination). En cas d'apparition de tels signes, l'arrêt d'un ou des deux médicaments (Zyvoxid ou les agents sérotoninergiques administrés en association) doit être pris en considération (voir «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables/Expériences post-marketing»). Aucun effet sur la pression artérielle n'a été observé chez les volontaires recevant du linézolide avec moins de 100 mg de tyramine. Ceci permet de dire que seule une consommation excessive d'aliments et de boissons contenant de la tyramine (par exemple fromages corsés, extraits de levure, boissons alcooliques non distillées, produits fermentés à base de soja comme sauce de soja) doit être évitée.

Le potentiel d'interactions médicamenteuses provoquées par l'inhibition de la MAO a fait l'objet d'études réalisées chez des volontaires sains. Un renforcement modéré et rapidement réversible de l'effet des substances adrénergiques pseudoéphédrine ou phénylpropanolamine sur la pression artérielle a été observé lors de l'administration de linézolide à des personnes normotensives. Aucune interaction n'a été observée entre le linézolide et le bronchodilatateur adrénergique salbutamol. De même, aucun signe de syndrome sérotoninergique n'a été observé chez les volontaires sains ayant reçu en plus du linézolide les substances sérotoninergiques dextrométhorphan, péthidine ou paroxétine.

Aucune métabolisation du linézolide par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP) n'a été

mise en évidence, et les isoformes CYP humains pertinents en clinique (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) ne sont pas induits ou inhibés par le linézolide. En conséquence, aucune interaction induite par le cytochrome CYP 450 n'est attendue avec le linézolide. Les substrats du CYP2C9 comme la warfarine et la phénytoïne peuvent être administrés sans adaptations posologiques en association au linézolide. Aucune interaction n'a été observée, ni avec l'aztréonam, ni avec la gentamycine dans les études pharmacocinétiques. Une étude pharmacocinétique a montré que l'administration concomitante d'antacides contenant hydroxide d'aluminium et hydroxyde de magnésium, n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du linézolide administré par voie orale.

Grossesse/Allaitement

On ne dispose pas d'études contrôlées sur le linézolide chez les femmes enceintes. Les études de reproduction menées chez le rat et la souris n'ont mis en évidence aucun effet tératogène du linézolide. Chez la souris, une faible toxicité foetale a été observée uniquement à des doses toxiques pour la mère. Chez le rat, la toxicité foetale s'est manifestée sous la forme d'une réduction du poids foetal et de l'ossification du sternum (ce qui est souvent observé avec un poids foetal réduit). Chez le rat, un nombre réduit de survivants et un ralentissement de la croissance ont été observés. En cas d'accouplement de ces survivants, une augmentation réversible dose-dépendante des avortements précoces (avant la nidation) a été mise en évidence. Chez le rat, le linézolide passe dans le lait maternel. On ignore par contre si le linézolide passe également dans le lait maternel chez l'être humain.

En conséquence, Zyvoxid ne doit être administré durant la grossesse et l'allaitement que si le bénéfice dépasse le risque potentiel pour le fœtus ou le nourrisson.

Le linézolide réduit la fertilité du rat mâle.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

En raison d'un possible effet indésirable (voir «Effets indésirables»), la prudence est de rigueur lors de la participation au trafic routier ou de l'utilisation de machines, particulièrement en début de traitement ainsi que lors d'un traitement de longue durée (troubles de la vision).

Effets indésirables

Les informations suivantes se basent sur les données des études cliniques réalisées chez l'adulte. Plus de 2'000 patients ont reçu les doses recommandées de linézolide durant une période allant jusqu'à 28 jours. Dans ces études, la plupart des effets indésirables ont été d'intensité faible à modérée, de durée limitée et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Les effets indésirables ne dépendaient pas de la dose administrée.

Les effets indésirables sont classés par organe et par groupe de fréquence selon la convention suivante: très fréquent (?/10); fréquent (?/100, <1/10); occasionnel (?/1'000, <1/100); rare (?/10'000, <1/1'000); très rare (<1/10'000).

Infections

Fréquent: moniliose ou mycose, moniliose vaginale.

Système sanguine et lymphatique

Occasionnel: anémie, éosinophilie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: hyperglycémie.

Système nerveux

Fréquent: céphalée, altérations du goût (goût métallique).

Occasionnel: vertige, hypoesthésie, insomnie, parésie.

Yeux

Occasionnel: vision floue.

Oreille et oreille interne

Occasionnel: acouphène.

Vaisseaux

Occasionnel: hypertension, phlébite/ thrombophlébite.

Rare: hypotension.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent: diarrhée, nausée, vomissements, crampes, flatulences.

Occasionnel: douleurs abdominales, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, gastrite, glossite, pancréatite, stomatite, coloration de la langue, tuméfaction de la langue.

Peau

Occasionnel: dermatite, diaphorèse, prurit, rash, urticaire.

Reins et voies urinaires

Occasionnel: polyurie.

Zyvoxid®

Système de reproduction et seins

Occasionnel: troubles au niveau de la vulve et du vagin, vaginite.

Troubles généraux et réactions au site d'application

Occasionnel: frissons, fatigue, fièvre, douleurs au site d'injection, douleurs localisées, soif accrue.

Examens biologiques

Fréquent: anomalies des tests hépatiques, augmentation de la créatinine-phosphokinase. On a observé des cas de thrombopénie en rapport avec un traitement par Zyvoxid à des doses de 600 mg toutes les 12 heures durant une période allant jusqu'à 28 jours. Dans des études comparatives contrôlées de phase III, la proportion des patients ayant un faible nombre de thrombocytes (défini comme moins de 75% de la limite inférieure du domaine normal ou de la valeur mesurée avant la médication) était de 2,4% avec Zyvoxid (études isolées: 0,3–10%) et de 1,5% avec la substance de comparaison (études isolées: 0,4–0,7%). Les thrombopénies en rapport avec Zyvoxid semblent dépendre de la durée du traitement (généralement supérieure à 2 semaines). Dans la période de suivi, le nombre des thrombocytes s'est toutefois normalisé chez la plupart des patients. Dans les études de phase III, aucun effet indésirable médicamenteux en rapport avec une thrombopénie n'a été observé chez les patients présentant une thrombopénie. Au cours d'un programme d'usage compassionnel, on a relevé des hémorragies chez les patients souffrant de thrombopénie, dont le rapport avec le linézolide n'est toutefois pas prouvé (voir «Mises en garde et précautions»).

Des modifications d'autres paramètres biologiques, indépendamment d'un rapport avec le médicament, n'ont pas montré de différence fondamentale entre Zyvoxid et les substances de comparaison. Les modifications étaient normalement sans pertinence clinique, n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement et se sont avérées réversibles.

Expériences post-marketing

Une pancytopenie réversible a été observée.

Des cas rares de neuropathies périphériques et optiques, qui ont parfois évolué vers la perte de la vue, ont été rapportés. Ces notifications concernaient essentiellement des patients traités par linézolide au-delà de la durée maximale recommandée de 28 jours (voir «Mises en garde et précautions»).

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés (voir «Mises en garde et précautions»). Le linézolide est un inhibiteur faible, réversible et non sélectif de la monoamine-oxydase (MAO). Des cas isolés d'effets indésirables et d'interactions avec d'autres médicaments ont été rapportés qui sont vraisemblablement à mettre sur le compte de cette propriété (informations détaillées voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions») et qui se manifestent par exemple par une augmentation de la pression artérielle et par un syndrome sérotoninergique (les signes annonciateurs suivants sont possibles: confusion mentale, délire, coma, instabilité végétative avec parfois modifications rapides des signes vitaux, agitation, tremblements, rougeurs, transpiration, hyperpyrexie) (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»). De très rares cas de lésions cutanées bulleuses telles que celles décrites pour le syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Des convulsions (voir «Mises en garde et précautions»), des angioœdèmes et des anaphylaxies ont été rapportés. Dans des cas très rares, des colorations superficielles des dents ont été observées après administration du linézolide. Dans les cas qui ont pu être suivis, la coloration a été éliminée avec des mesures d'hygiène dentaire (manuellement).

Surdosage

Aucun rapport de surdosage n'est disponible jusqu'ici. En cas de surdosage, mettre en place des mesures de soutien et maintenir la filtration glomérulaire. Environ 30% d'une dose de linézolide sont éliminés au cours d'une hémodialyse de 3 heures. Les métabolites principaux sont également éliminés par l'hémodialyse. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'élimination par une dialyse péritonéale ou par une hémoperfusion. Les symptômes d'intoxication observés chez le rat après des doses de 3000 mg/kg/jour regroupaient une réduction de l'activité et une ataxie, et chez le chien, vomissements et tremblements ont été observés après des doses de 2000 mg/kg/jour.

Propriétés/Effets

Code ATC: J01XX08

Mécanisme d'action et pharmacodynamie

Microbiologie

Le linézolide est une substance synthétique pourvue d'un effet antibactérien qui appartient à une nouvelle classe d'antibiotiques dénommée oxazolidinones. Le linézolide agit *in vitro* contre les bactéries aérobies

et contre des micro-organismes anaérobies. Il bloque la synthèse protéique bactérienne par un mécanisme d'action d'un nouveau type. Il se lie aux ribosomes bactériens et inhibe la formation d'un complexe d'initiation 70S fonctionnel, et par conséquent une étape essentielle du processus de translation. Il développe un effet bactériostatique contre les entérocoques et les staphylocoques et une action bactéricide contre la plupart des souches de streptocoques.

Valeurs-limite

Les valeurs-limite des CMI suivantes distinguent les souches isolées sensibles des souches résistantes (selon l'EUCAST [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing]):

Sensibles: CMI ≤4 µg/ml.

Résistantes: CMI >4 µg/ml.

Sensibilité

La prévalence d'une résistance peut présenter des variabilités géographiques et temporelles pour certaines souches. Les données relatives à une résistance locale sont par conséquent précieuses, spécialement en cas de traitement d'infections graves. En conséquence, l'information suivante doit être considérée uniquement comme un point de départ quant à la vraisemblance de la sensibilité des micro-organismes. De plus n'y figurent que des micro-organismes entrant en ligne de compte pour les indications reconnues. La classification des germes repose sur des données *in vitro* concernant des micro-organismes pertinents pour les indications reconnues. Les micro-organismes pour lesquels l'efficacité clinique est établie sont marqués d'un astérisque (*):

Organismes sensibles (CMI ≤4 µg/ml)

Aérobies Gram positif

Corynebacterium jeikeium.

Enterococcus faecalis (y compris souches résistantes aux glycoprotéines)*.

Enterococcus faecium (y compris souches résistantes aux glycoprotéines)*.

Enterococcus casseliflavus.

Enterococcus gallinarum.

Listeria monocytogenes.

Staphylococcus aureus (y compris souches résistantes à la méticilline)*.

Staphylococcus aureus (souches de sensibilité intermédiaire aux glycoprotéines). *Staphylococcus epidermidis* (y compris souches résistantes à la méticilline)*.

Staphylococcus haemolyticus.

Staphylococcus lugdunensis.

*Streptococcus agalactiae**.

Streptococcus intermedius.

Streptococcus pneumoniae (souches sensibles à la pénicilline uniquement)*.

*Streptococcus pyogenes**.

Streptocoques du groupe viridans.

Streptocoques du groupe C.

Streptocoques du groupe G.

Anérobies Gram positif

Clostridium perfringens.

Peptostreptococcus anaerobius.

Peptostreptococcus species.

Autres

Chlamydia pneumoniae.

Organismes résistants (CMI >4 µg/ml)

Legionella species.

Moraxella catarrhalis.

Mycoplasma species.

Haemophilus influenzae.

Neisseria species.

Enterobacteriaceae.

Pseudomonas species.

Résistance

Le mécanisme d'action du linézolide se distingue de celui des autres classes d'antibiotiques (par exemple aminosides, bêta-lactames, antagonistes de l'acide folique, glycoprotéines, lincosamines, quinolones, rifamycine, streptogramine, tétracyclines et chloramphénicol). En conséquence, une résistance croisée entre le linézolide et ces classes d'antibiotiques est improbable. Le linézolide est actif contre des germes pathogènes sensibles ou résistants à ces antibiotiques.

Au cours des études cliniques, une résistance au linézolide s'est développée chez 6 patients infectés par *E. faecium* (4 patients) recevaient 200 mg toutes les 12 heures, soit moins que la dose recommandée, et 2 patients recevaient 600 mg toutes les 12 heures). Dans un programme de «compassionate use», des résistances se sont développées chez 8 patients infectés par *E. faecium* et chez un patient infecté par *E. faecalis*. Tous les pa-

tients étaient encore porteurs de matériel médical ou présentaient des abcès non traités. In vitro, une résistance au linézolide est apparue avec une fréquence de 1x 10⁻⁹ à 1x 10⁻¹¹. Des études in vitro ont montré que des mutations ponctuelles au niveau de l'ARN ribosomal 23 S sont associées à une résistance au linézolide. Aucune résistance n'a été observée au cours des études cliniques où les patients étaient infectés par des staphylocoques ou des streptocoques, y compris *S. pneumoniae*.

Etudes cliniques

Infections par des entérocoques résistants à la vancomycine

Une étude multicentrique randomisée en double aveugle a inclus 145 patients adultes souffrant d'une infection documentée ou présumée à entérocoques résistants à la vancomycine et a comparé l'administration de Zyvoxid hautement dosé (600 mg toutes les 12 heures par i.v. ou oralement) à celle de Zyvoxid faiblement dosé (200 mg toutes les 12 heures par i.v. ou oralement) durant 7 à 28 jours. Un traitement concomitant par aztréonam ou aminosides était autorisé.

Taux de guérison chez les patients ITT atteints d'une infection documentée par des entérocoques résistants à la vancomycine (ITT: intent-to-treat)

| Source d'infection | guérison | |
|---|----------------|----------------|
| | Zyvoxid 600 mg | Zyvoxid 200 mg |
| toutes les | toutes les | toutes les |
| 12 heures | 12 heures | 12 heures |
| n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| Toutes les | 39/58 (67) | 24/46 (52) |
| sources d'infection | | |
| Toutes les | 10/17 (59) | 4/14 (29) |
| sources d'infection avec bactériémie associée | | |
| Bactériémie | 5/10 (50) | 2/7 (29) |
| d'origine inconnue | | |
| Peau et parties molles | 9/13 (69) | 5/5 (100) |
| Voies urinaires | 12/19 (63) | 12/20 (60) |
| Pneumonie | 2/3 (67) | 0/1 (0) |
| Autres* | 11/13 (85) | 5/13 (39) |

* Y compris sources d'infection comme abcès hépatique, septicémie d'origine biliaire, vésicule biliaire nécrotique, abcès péricolique, pancréatite et infections dues à des cathéters.

Pneumonie nosocomiale

Des patients adultes atteints d'une pneumonie nosocomiale documentée cliniquement et radiologiquement ont été inclus dans une étude multicentrique randomisée en double-aveugle. Les patients ont été traités durant 7 à 21 jours. Un groupe a reçu 600 mg de Zyvoxid i.v. toutes les 12 heures et l'autre groupe 1 g de vancomycine i.v. toutes les 12 heures. Les deux groupes ont reçu un traitement associé à base d'aztréonam (1 à 2 g i.v. toutes les 8 heures) qui pouvait être poursuivi en cas d'indication clinique. 396 patients ont été inclus dans l'étude, dont 225 au total ont pu être évalués. Le taux de guérison chez les patients traités par le linézolide a atteint 57% et 60% chez ceux traités par la vancomycine. Pour les pneumonies qui se sont développées chez les patients intubés («ventilator-associated»), des taux de guérison de 47% ont été déterminés chez les patients traités par le linézolide et de 40% chez les patients traités par la vancomycine.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

819 patients adultes souffrant d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous documentée cliniquement ont été inclus dans une étude comparative multicentrique randomisée en double-aveugle et avec double placebo. A la médication i.v. de l'étude a succédé une administration orale durant 10 à 21 jours au total. Un groupe a reçu 600 mg de Zyvoxid i.v. toutes les 12 heures, puis 600 mg de Zyvoxid comprimés filmés toutes les 12 heures, l'autre

groupe a reçu 2 g d'oxacilline i.v. toutes les 6 heures puis 500 mg de dicloxacilline oralement toutes les 6 heures. En cas d'indication clinique, il était possible d'introduire un traitement associé à base d'aztréonam. Un total de 487 patients a pu faire l'objet d'une évaluation clinique. Le taux de guérison a atteint 90% chez les patients traités par le linézolide et 85% chez les patients traités par l'oxacilline. Le taux de guérison dans l'analyse MITT (modified intent-to-treat) a atteint 86% chez les patients traités par le linézolide et 82% chez les patients traités par l'oxacilline. Le tableau suivant montre les taux de guérison répartis selon les agents pathogènes responsables pour les patients ayant pu faire l'objet d'une évaluation microbiologique.

| Agents pathogènes | guérison | |
|-------------------|----------------|--|
| Zyvoxid | Oxacilline/ | |
| n/N (%) | dicloxacilline | |
| | n/N (%) | |

| | | |
|-----------------------|------------|------------|
| Staphylococcus aureus | 73/83 (88) | 72/84 (86) |
|-----------------------|------------|------------|

| | | |
|-----------|----------|---------|
| S. aureus | 2/3 (67) | 0/0 (-) |
|-----------|----------|---------|

| Agents pathogènes | guérison | |
|-------------------|----------------|--|
| Zyvoxid | Oxacilline/ | |
| n/N (%) | dicloxacilline | |
| | n/N (%) | |

résistant à la
mécilline

| | | |
|--------------------------|-----------|----------|
| Streptococcus agalactiae | 6/6 (100) | 3/6 (50) |
|--------------------------|-----------|----------|

| | | |
|------------------------|------------|------------|
| Streptococcus pyogenes | 18/26 (69) | 21/28 (75) |
|------------------------|------------|------------|

Dans une étude randomisée ouverte réalisée sur 460 patients hospitalisés souffrant d'une infection documentée ou supposée à *Staphylococcus aureus* résistant à la métilcilline (MRSA), un groupe de patients a reçu 600 mg de Zyvoxid i.v. toutes les 12 heures, puis 600 mg de Zyvoxid comprimés filmés toutes les 12 heures. L'autre groupe a reçu 1 g de vancomycine toutes les 12 heures. Les deux groupes ont été traités durant 7 à 28 jours et pouvaient recevoir un traitement associé à base d'aztréonam ou de gentamicine en cas d'indication clinique. Le taux de guérison chez les patients atteints d'infections de la peau et des tissus mous dues à un MRSA ayant pu faire l'objet d'une évaluation microbiologique a atteint 26/33 (79%) pour les patients traités par le linézolide et 24/33 (73%) pour les patients traités par la vancomycine.

Pharmacocinétique

Zyvoxid contient essentiellement du (S)-linézolide, qui est biologiquement actif et qui est métabolisé en dérivés inactifs. La solubilité aqueuse du linézolide est d'environ 3 mg/ml; elle ne dépend pas du pH lorsque ce dernier se situe entre 3 et 9. Le tableau suivant indique les valeurs moyennes (et les écarts-standard) des paramètres pharmacocinétiques du linézolide après administration i.v. et orale unique et répétée (soit administration biquotidienne jusqu'à l'état d'équilibre):

| Schéma posologique du linézolide (SD) | Adultes sains | | | | | |
|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------|------------------|--------|
| | C _{max} | C _{min} | T _{max} | AUC* | t _{1/2} | CL |
| posologique du linézolide (SD) | µg/ml | µg/ml | heures | µg×h/ml | heures | ml/min |
| linézolide (SD) | (SD) | (SD) | (SD) | (SD) | (SD) | (SD) |

| Solution pour perfusion 600 mg ¹ | | | | | | |
|---|--------|--------|--------|---------|--------|-----|
| Dose | 12,90 | - | 0,50 | 80,20 | 4,40 | 138 |
| unique (39) | (1,60) | | (0,10) | (33,30) | (2,40) | |
| 2× par jour (40) | 15,10 | 3,68 | 0,51 | 89,70 | 4,80 | 123 |
| | (2,52) | (2,36) | (0,03) | (31,00) | (1,70) | |

| Comprimés filmés 600 mg | | | | | | |
|--------------------------|--------|--------|--------|---------|--------|-----|
| Dose | 12,70 | - | 1,28 | 91,40 | 4,26 | 127 |
| unique ² (48) | (3,96) | | (0,66) | (39,30) | (1,65) | |
| 2× par jour (29) | 21,20 | 6,15 | 1,03 | 138,00 | 5,40 | 80 |
| | (5,78) | (2,94) | (0,62) | (42,10) | (2,06) | |

| Suspension orale 600 mg | | | | | | |
|-------------------------|--------|---|--------|---------|--------|------|
| Dose | 11,00 | - | 0,97 | 80,80 | 4,60 | 141 |
| unique | (2,76) | | (0,88) | (35,10) | (1,71) | (45) |

* AUC pour doses uniques = AUC_{0-∞}.

¹ AUC pour doses répétées = AUC₀₋₇.

² valeurs normalisées pour une dose de 625 mg.

³ valeurs normalisées pour une dose de 375 mg.

C_{max} = concentration plasmatique maximale.

C_{min} = concentration plasmatique minimale.

T_{max} = temps nécessaire pour atteindre C_{max}.

AUC = surface sous la courbe «concentration vs. temps».

T_{1/2} = demi-vie d'élimination.

CL = clairance systémique.

Comme le montre le tableau ci-dessus, les valeurs moyennes de C_{min} obtenues avec l'administration biquotidienne de 600 mg de linézolide correspondent environ aux valeurs de la CMI₉₀ (4 µg/ml) les plus élevées pour les micro-organismes les moins sensibles.

Absorption

L'absorption du linézolide est rapide et complète après administration orale. La concentration plasmatique maximale est atteinte en l'espace de 2 heures après l'administration et la biodisponibilité absolue est d'environ 100%. L'absorption de la suspension orale est comparable à celle des comprimés filmés. La prise de nourriture ne modifie pas notablement l'absorption. En cas de prise simultanée d'un repas riche en graisses, la C_{max} est réduite de 17%; l'exposition totale (AUC) n'est toutefois pas modifiée. Les conditions d'équilibre sont atteintes entre le deuxième et le troisième jour de traitement.

Distribution

La distribution du linézolide est immédiate dans les tissus bien vascularisés. A l'équilibre, le volume de distribution est de 40 à 50 litres chez les adultes sains et correspond à peu près au volume total d'eau corporelle. La liaison aux protéines plasmatiques se monte à environ 31% et ne dépend pas de la concentration.

Métabolisme

In vitro, le linézolide n'est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP); il ne possède aucun effet inhibiteur sur l'activité des isoformes CYP humaines cliniquement pertinentes (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Chez le rat, aucune induction significative des isoenzymes importants du cytochrome P 450 n'a été observée, ni aucune induction du CYP2C9 humain. L'oxydation métabolique du cycle morpholine produit en premier lieu deux dérivés inactifs porteurs de groupes carboxyliques en noyau ouvert. Le métabolite hydroxyéthylglycine (A) prédomine chez l'être humain; sa formation résulte d'un processus non enzymatique. Le métabolite aminoéthoxy-acétique (B) apparaît en moindre quantité. D'autres métabolites inactifs ont été identifiés.

Élimination

Aux conditions d'équilibre, le linézolide est excrété par voie urinaire principalement sous forme de métabolite A (40%), sous forme inchangée (30 à 35%) et sous forme de métabolite B (10%). Pratiquement aucune trace de linézolide inchangé n'est retrouvé dans les fèces, tandis qu'environ 6% de chaque dose s'y trouve sous forme de métabolite A et 3% sous forme de métabolite B. La demi-vie d'élimination oscille entre 5 et 7 heures.

La clairance non rénale représente environ 65% de la clairance totale du linézolide. La courbe des clairances n'est pas strictement linéaire lors de l'augmentation des doses. Cela semble être dû au fait que les clairances rénales et non rénales sont plus faibles lorsque les concentrations en linézolide augmentent. Cependant, cette différence de clairance est faible et n'a pas d'impact sur la demi-vie apparente d'élimination.

Cinétique pour certains groupes de patients

Enfants et adolescents (<18 ans)

Les données de tolérance et d'efficacité sont limitées chez l'enfant et l'adolescent (<18 ans) (voir «Posologie/Mode d'emploi»). La C_{max} ainsi que le volume de distribution (V_{ss}) du linézolide sont similaires chez les patients en pédiatrie – indépendamment de l'âge. Toutefois, la clairance du linézolide est variable en fonction de l'âge. Sans tenir compte des prématurés de moins de 1 semaine, la clairance est la plus rapide dans le groupe d'âge le plus bas (>1 an jusqu'à 11 ans) ce qui conduit après administration d'une dose unique, à une exposition systémique plus faible

(AUC) et à une demi-vie plus courte que chez l'adulte. La clairance du linézolide diminue progressivement avec l'âge de l'enfant pour s'approcher pendant l'adolescence aux valeurs moyennes de la clairance des adultes. Au total, la variabilité interindividuelle de la clairance du linézolide et l'exposition systémique à la substance active (AUC) était plus grande dans les groupes pédiatriques que chez l'adulte.

L'administration de 10 mg/kg toutes les 8 heures chez l'enfant âgé de 1 semaine à 12 ans conduit à des expositions approchant celles obtenues après administration quotidienne de 600 mg deux fois par jour à des adultes. Chez les nouveau-nés âgés d'une semaine au maximum, la clairance systémique du linézolide (fonction du poids corporel mesuré en kg) augmente rapidement au

cours de la 1^{ère} semaine de vie. Par conséquent, chez des nouveau-nés recevant quotidiennement 10 mg/kg toutes les 8 heures, l'exposition systémique sera la plus importante le 1^{er} jour après la naissance.

Adolescents (de 12 à 17 ans)

Les paramètres pharmacocinétiques du linézolide après administration d'une dose de 600 mg sont similaires chez les adultes et les adolescents. Par conséquent, l'administration quotidienne de 600 mg toutes les 12 heures chez les adolescents conduit à une exposition similaire à celle observée chez les adultes recevant la même dose.

Résumé des paramètres pharmacocinétiques après perfusion intraveineuse unique de 10 mg/kg ou 600 mg du linézolide chez l'enfant et l'adulte (Moyenne (%CV); [valeurs Min, Max])

| Tranche d'âge | C _{max} | V _{ss} | AUC* | t _{1/2} | CL |
|--------------------------------|------------------|-----------------|-----------|------------------|------------|
| min/kg | µg/ml | l/kg | µg×h/ml | h | ml/min |
| Nouveau-nés | 12,7 | 0,81 | 108 | 5,6 | 2,0 |
| Prématurés** (30%) | (24%) | (47%) | (46%) | (52%) | (52%) |
| <1 semaine (N= 9) ¹ | [9,6, 22,2] | [0,43, 1,05] | [41, 191] | [2,4, 9,8] | [0,9, 4,0] |

| | | | | | |
|---------------------------------|-------------|--------------|-----------|------------|------------|
| Nés à terme*** | 11,5 | 0,78 | 55 | 3,0 | 3,8 |
| (24%) | (20%) | (47%) | (55%) | (55%) | |
| <1 semaine (N= 10) ¹ | [8,0, 18,3] | [0,45, 0,96] | [19, 103] | [1,3, 6,1] | [1,5, 8,8] |

| | | | | | |
|--|-------------|--------------|----------|------------|------------|
| Nés à terme*** | 12,9 | 0,66 | 34 | 1,5 | 5,1 |
| (28%) | (29%) | (21%) | (17%) | (22%) | |
| ?1 semaine jusqu'à 28 jours (N= 10) ¹ | [7,7, 21,6] | [0,35, 1,06] | [23, 50] | [1,2, 1,9] | [3,3, 7,2] |

| Tranche d'âge | C _{max} | V _{ss} | AUC* | t _{1/2} | CL |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|-----------|------------------|------------|
| min/kg | µg/ml | l/kg | µg×h/ml | h | ml/min |
| Enfants | 15,1 | 0,69 | 58 | 2,9 | 3,8 |
| 3 mois | (30%) | (28%) | (54%) | (53%) | (53%) |
| jusqu'à 11 ans (N= 59) ¹ | [6,8, 36,7] | [0,31, 1,50] | [19, 153] | [0,9, 8,0] | [1,0, 8,5] |

| | | | | | |
|---|--------------|-----------|------------|------------|-----|
| Adolescents et patients entre 12 et 17 ans (N= 36) ² | 16,7 | 0,61 | 95 | 4,1 | 2,1 |
| (24%) | (15%) | (44%) | (46%) | (53%) | |
| [9,9, 28,9] | [0,44, 0,79] | [32, 178] | [1,3, 8,1] | [0,9, 5,2] | |

| | | | | | |
|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-----|
| Adultes (N= 29) ³ | 12,5 | 0,65 | 91 | 4,9 | 1,7 |
| (21%) | (16%) | (33%) | (35%) | (34%) | |

Zyvoxid®

[8,2, [0,45, [53, [1,8, [0,9, 19,3] 0,84] 155] 8,3] 3,3]

* AUC = AUC_{0-∞} après administration unique.

** «prématurés» défini ici comme nés avant la 34^{ème} semaine de la grossesse (Veuillez noter: y compris 1 prématuré du groupe d'âge de 1 semaine jusqu'à 28 jours).

*** «nés à terme» défini ici comme nés à partir de la 34^{ème} semaine de la grossesse. ¹ Posologie de 10 mg/kg.

² Posologie de 600 mg ou 10 mg/kg jusqu'à un maximum de 600 mg.

³ dose normalisée pour 600 mg.

C_{max} = concentration plasmatique maximale; V

ss = volume de distribution; AUC = Surface sous la courbe concentration vs. temps; t_{1/2} = demi-vie d'élimination apparente; CL = clairance systémique normalisée pour le poids corporel.

Patients âgés

Les propriétés pharmacocinétiques du linézolide ne sont pas modifiées chez les patients de plus de 65 ans.

Femmes

Quelques paramètres pharmacocinétiques du linézolide diffèrent chez les femmes. Le volume de distribution de la femme est légèrement inférieur à celui de l'homme et la clairance est diminuée d'environ 20% après ajustement sur le poids corporel. Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez la femme, ce qui s'explique par la différence de poids corporel. Cependant, étant donné que la demi-vie moyenne du linézolide n'est pas significativement différente entre les deux sexes, les concentrations plasmatiques observées chez la femme ne devraient pas être supérieures à celles connues pour être bien tolérées. Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire.

Patients avec insuffisance rénale

Après administration de doses uniques de 600 mg, l'exposition aux deux principaux métabolites du linézolide était 7 à 8 fois supérieure chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min). Cependant, il n'y avait pas d'augmentation de l'aire sous la courbe du linézolide. Bien qu'une certaine partie des principaux métabolites du linézolide soit éliminée par hémodialyse, leur concentration plasmatique, après administration de doses uniques de 600 mg restait considérablement plus élevée après dialyse que chez les patients ayant une fonction rénale normale ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez 24 patients présentant une insuffisance rénale sévère, dont 21 hémodialysés chroniques, les pics de concentration plasmatique des deux principaux métabolites après plusieurs jours de traitement étaient environ 10 fois supérieurs à ceux observés chez les patients dont la fonction rénale était normale. La C_{max} du linézolide n'était pas modifiée.

La signification clinique de ces observations est actuellement incertaine car les données disponibles sont limitées (voir «Posologie/ Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

Chez les patients hémodialysés, le linézolide doit être administré après la dialyse, car près de 30% de la dose administrée sont excrétés durant une dialyse de 3 heures. Il n'existe aucune donnée chez les patients qui subissent des dialyses péritonéales.

Patients avec insuffisance hépatique

Des données limitées indiquent que la pharmacocinétique du linézolide et de ses métabolites, PNU-142300 et PNU-142586, n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh classe A ou B). En conséquence, une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez ces patients. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh classe C), les propriétés pharmacocinétiques du linézolide n'ont pas été évaluées. Comme le linézolide est métabolisé par des processus non enzymatiques, il est peu probable que la dégradation du linézolide soit influencée par une altération de la fonction hépatique (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

Données précliniques

Le linézolide diminue la fertilité et les paramètres de la fonction de reproduction chez le rat mâle à des expositions approximativement équivalentes à celles attendues chez l'homme. Chez les animaux ayant atteint leur maturité sexuelle, ces effets étaient réversibles.

Cependant, ces effets n'étaient pas réversibles chez les animaux jeunes traités par linézolide durant presque toute la période de leur maturation sexuelle. Chez le rat adulte mâle, une morphologie anormale du sperme a été observée au niveau des testicules ainsi qu'une hypertrophie et une hyperplasie des cel-

lules épithéliales dans les épидидymes. Le linézolide semble affecter la

maturation des spermatozoïdes chez le rat. Une supplémentation en testostérone n'a eu aucun impact sur les effets indésirables

sur la fertilité. Aucune hypertrophie de l'épididyme n'a été observée chez le chien traité pendant 1 mois, bien qu'une modification du poids de la prostate, des testicules et des épидидymes était apparente.

Lors d'études de toxicité sur la reproduction menées chez la souris et le rat, aucun signe d'effet tératogène n'a été mis en évidence à des expositions pouvant atteindre 4 fois celles attendues chez l'être humain.

Cependant, les mêmes concentrations de linézolide ont provoqué une toxicité maternelle chez la souris entraînant une augmentation de l'embryolétalité, avec perte de la portée complète, une diminution du poids corporel foetal et une exacerbation de la prédisposition génétique naturelle aux variations sternales dans la souche de souris sélectionnée. Chez le rat, une faible toxicité maternelle a été constatée sous forme de diminution de la prise de poids à des concentrations inférieures aux concentrations attendues chez l'être humain.

Une toxicité foetale modérée, se manifestant par une diminution du poids corporel foetal, une diminution de l'ossification du sternum, une réduction de la survie des jeunes rats et des retards modérés de maturation, a été constatée. Après accouplement, ces mêmes jeunes rats ont présenté une augmentation réversible des pertes avant implantation proportionnelle à la dose administrée avec une diminution consécutive de fertilité.

Le linézolide et ses métabolites sont éliminés dans le lait des rates allaitantes et atteignent des concentrations supérieures à celles mesurées dans le plasma maternel.

Le linézolide a entraîné une myélosuppression réversible chez le rat et chez le chien. Les données précliniques basées sur des études de toxicité après administration répétée et de génotoxicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'être humain, autres que ceux déjà signalés dans les autres paragraphes de cette information professionnelle. Le traitement étant de courte durée et aucune génotoxicité n'ayant été constatée dans les tests menés, aucune étude de carcinogenèse ou d'oncogenèse n'a été conduite.

Remarques particulières

Incompatibilités

Solution pour perfusion

Aucune adjonction ne doit être faite à la solution pour perfusion. Si le linézolide doit être administré en même temps que d'autres médicaments, chaque médicament doit être administré séparément selon ses propres recommandations d'utilisation. Au cas où la même voie est utilisée pour la perfusion séquentielle de différents médicaments, elle doit être rincée avec une solution pour perfusion compatible avant et après l'administration de Zyvoxid.

La solution pour perfusion Zyvoxid présente des incompatibilités physiques avec les substances suivantes: amphotéricine B, chlorhydrate de chlorpromazine, diazépam, isothionate de pentamidine, lactobionate d'érythromycine, phénytoïne sodique et triméthoprime-sulfaméthoxazole. De plus, Zyvoxid présente une incompatibilité chimique avec la ceftriaxone sodique. Voir «Remarques concernant la manipulation» pour la solution pour perfusion.

Influence sur les méthodes diagnostiques

Zyvoxid n'a pas d'effet clinique substantiel sur les paramètres biologiques. Les modifications observées (indépendantes de la causalité) reflétaient généralement l'infection, n'étaient pas cliniquement pertinentes, ne conduisaient pas à l'arrêt du traitement et étaient réversibles.

Stabilité

Après reconstitution de la suspension, Zyvoxid granulé peut être conservé durant 3 semaines à température ambiante (15–25 °C).

Remarques concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15–25 °C). Veuillez observer la date de péremption «EXP.» imprimée sur l'emballage (= date de péremption: mois/année).

Les poches de solution pour perfusion doivent être conservées jusqu'à leur utilisation dans la feuille de protection et dans leur carton.

Remarques concernant la manipulation

Solution pour perfusion

Retirer la feuille de protection uniquement juste avant l'utilisation et vérifier l'étanchéité de la poche. Les poches non étanches ne doivent pas être utilisées car leur stérilité n'est plus garantie. La solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement après avoir été entamée. Les restes de solution inutilisée

doivent être éliminés. Les poches partiellement utilisées ne doivent pas être réutilisées.

La solution pour perfusion Zyvoxid ne doit pas être mise en contact avec d'autres médicaments, sauf si leur compatibilité est établie. Au cas où la même voie i.v. est utilisée pour la perfusion séquentielle de différents médicaments, elle doit être rincée avec une solution compatible avec l'administration de Zyvoxid. La solution pour perfusion Zyvoxid est compatible avec les solutions pour perfusion suivantes: solution de glucose à 5%, NaCl à 0,9%, Ringer-lactate. Incompatibilités: voir «Remarques particulières».

Granulé pour la préparation d'une suspension

Secouer légèrement le granulé et préparer 123 ml d'eau du robinet. Commencer par ajouter la moitié de l'eau dans le flacon et agiter vigoureusement. Ajouter ensuite le reste de l'eau et agiter une nouvelle fois vigoureusement, jusqu'à ce que la suspension soit homogène. On obtient ainsi 150 ml de suspension Zyvoxid prête à l'emploi. 1 ml contient 20 mg de linézolide. Une mesurette (à 2,5 ou 5 ml) se trouve dans l'emballage. Renverser la bouteille 3 à 5 fois avant l'utilisation. Ne pas secouer.

Numéro d'autorisation

55558, 55559, 55560 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Pfizer SA, Zurich.

Mise à jour de l'information

Février 2007.