les injections suivantes, à condition qu'elle soit informée des signes et symptômes pouvant révéler une hypersensibilité, des conséquences d'une telle réaction et de la nécessité d'une intervention médicale immédiate.
Cetrotide est administré par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale inférieure.
Les réactions au site d'injection peuvent être réduites en choisissant des sites d'injection différents pour espacer les injections consécutives sur un même site (Cetrotide 0,25 mg) et en injectant le produit lentement pour faciliter l'absorption progressive du produit.
Pour les instructions pour la préparation : cf Modalités manipulation/Élimination.
Poudre et solvant pour solution injectable à 0,25 mg/ml :
Le contenu d'un flacon (0,25 mg de cétrorélix) sera administré une fois par jour, à intervalles de 24 heures, soit le matin, soit le soir.
CTJ : 53,97 €.
Après la première administration, il est recommandé que la patiente reste sous surveillance médicale pendant 30 minutes pour s'assurer qu'il n'y a pas de réaction allergique/pseudo-allergique à l'injection.
- Administration le matin : le traitement par Cetrotide doit commencer le 5e ou le 6e jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines urinaires ou recombinantes (environ 96 à 120 heures après le début de la stimulation ovarienne) et doit se poursuivre pendant toute la période de traitement par les gonadotrophines, y compris le jour de l'induction de l'ovulation.
- Administration le soir : le traitement par Cetrotide doit commencer le 5e jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines urinaires ou recombinantes (environ 96 à 108 heures après le début de la stimulation ovarienne) et doit se poursuivre pendant toute la période de traitement par les gonadotrophines jusqu'au soir précédant le jour de l'induction de l'ovulation.

Poudre et solvant pour solution injectable à 3 mg/3 ml :
Le contenu d'un flacon (3 mg de cétrorélix) sera administré le 7e jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines urinaires ou recombinantes (environ 132 à 144 heures après le début de la stimulation ovarienne).
CTJ : 61,10 €.
Après la première administration, il est recommandé que la patiente reste sous surveillance médicale pendant 30 minutes pour s'assurer qu'il n'y a pas de réaction allergique/pseudo-allergique à l'injection.
Si la croissance du follicule ne permet pas l'induction de l'ovulation le 5e jour qui suit l'injection de Cetrotide 3 mg, des injections journalières supplémentaires de 0,25 mg de cétrorélix (Cetrotide 0,25 mg) seront administrées en commençant 96 heures après l'injection de Cetrotide 3 mg, jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation.
Informations complémentaires relatives aux populations particulières :
Il n'y a pas d'indication justifiée à utiliser Cetrotide chez les enfants et les personnes âgées.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre analogue structural de la gonadotropin releasing hormone (GnRH), aux hormones peptidiques exogènes ou à l'un des excipients.
- Grossesse et allaitement.
- Femme ménopausée.
- Patiente présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Des précautions particulières seront prises chez les femmes présentant des signes et symptômes d'allergie active ou ayant un terrain allergique connu. Le traitement par Cetrotide n'est pas recommandé chez les femmes ayant des épisodes allergiques graves.
Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Cette éventualité doit être considérée comme un risque intrinsèque du processus de stimulation par les gonadotrophines.
Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne doit être traité de manière symptomatique, par exemple : repos, injection intraveineuse d'électrolytes/colloïdes, héparine.
Un traitement de soutien de la phase lutéale sera instauré en fonction des pratiques habituelles du centre.
A l'heure actuelle, l'expérience acquise sur Cetrotide au cours de protocoles de stimulation ovarienne répétés est limitée. Par conséquent, l'utilisation de Cetrotide sur plusieurs cycles ne doit intervenir qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

DC INTERACTIONS
Les études in vitro ont montré qu'il est peu probable d'observer des interactions avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P_{450} ou subissant une conjugaison ou une glucuroconjugaison.
Cependant, bien qu'il n'y ait eu connaissance d'aucun signe d'interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments couramment utilisés, les gonadotrophines ou des médicaments histamino-libérateurs chez les individus sensibles, la possibilité d'une interaction ne peut être totalement exclue.

DC GROSSESSE/ALLAITEMENT
Cetrotide n'est pas destiné à être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement (cf Contre-indications).
Les études réalisées chez l'animal ont montré que le cétrorélix exerce une influence dose-dépendante sur la fertilité, les performances de reproduction et la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque le médicament est administré pendant la phase sensible de la gestation.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Cetrotide n'a aucun effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des réactions localisées au site d'injection telles qu'érythème, réaction œdémateuse et démangeaisons, et sont généralement légères et transitoires. Dans les études cliniques, leur fréquence était de 9,4 % après injections multiples de Cetrotide 0,25 mg.
Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) d'intensité légère à modérée (WHO, grade I ou II) a été fréquemment rapporté et doit être considéré comme un risque intrinsèque du processus de stimulation. En revanche, les cas de SHO sévère restent peu fréquents.
Des cas peu fréquents de réactions d'hypersensibilité, y compris de réactions pseudo-allergiques/anaphylactiques, ont été rapportés.
Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence, comme suit :
Très fréquent : (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : réactions allergiques/pseudo-allergiques généralisées, y compris réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital.

Affections du système nerveux :
- Peu fréquent : maux de tête.

Affections gastro-intestinales :
- Peu fréquent : nausées.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : un syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère à modérée (WHO, grade I ou II), risque intrinsèque du processus de stimulation, peut survenir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Peu fréquent : syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère (WHO, grade III).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : des réactions au site d'injection (telles qu'érythème, réaction œdémateuse et démangeaisons), généralement légères et transitoires, ont été rapportées.
  Leur fréquence, observée dans les études cliniques, était de 8 % avec Cetrotide 3 mg et de 9,4 % après injections multiples de 0,25 mg de cétrorélix.

DC SURDOSAGE
Un surdosage peut avoir pour conséquence une augmentation de la durée d'action, mais il est peu probable qu'il soit accompagné d'effets toxiques aigus.
Dans le cadre d'études de toxicité aiguë réalisées chez le rongeur, des symptômes de toxicité non spécifiques ont été observés suite à l'administration intrapéritonéale de doses de cétrorélix plus de 200 fois supérieures à la dose pharmacologique efficace par voie sous-cutanée.

PP PHARMACODYNAMIE
Classe pharmacothérapeutique : antagoniste de la GnRH (code ATC : H01CC02).
Le cétrorélix est un antagoniste du facteur de libération de l'hormone lutéinisante (LH-RH). La LH-RH se lie aux récepteurs membranaires des cellules hypophysaires. Le cétrorélix entre en compétition avec la LH-RH endogène au niveau de ses récepteurs. Grâce à ce mode d'action, le cétrorélix contrôle la sécrétion des gonadotrophines (LH et FSH).
Le cétrorélix inhibe de façon dose-dépendante la sécrétion de la LH et de la FSH par l'hypophyse. La suppression se produit pratiquement immédiatement et se maintient pendant la poursuite du traitement, sans effet stimulant initial.
Chez la femme, le cétrorélix retarde le pic de LH et par conséquent l'ovulation.
Chez les femmes subissant un traitement de stimulation ovarienne, la durée d'action du cétrorélix est dose-dépendante. Après l'administration d'une dose unique de 3 mg de cétrorélix, la durée d'action est d'au moins 4 jours. Au 4e jour, l'effet suppresseur est d'environ 70 %. A la dose de 0,25 mg par injection, des injections répétées toutes les 24 heures maintiennent l'effet du cétrorélix.
Chez l'animal comme chez l'homme, les effets hormonaux antagonistes du cétrorélix sont complètement réversibles à l'arrêt du traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE
Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue du cétrorélix est d'environ 85 %.
La clairance plasmatique totale et la clairance rénale sont respectivement de 1,2 ml x min^{-1} x kg^{-1} et de 0,1 ml x min^{-1} x kg^{-1}. Le volume de distribution (V_d) est de 1,1 l x kg^{-1}. Les demi-vies terminales moyennes après l'administration intraveineuse et sous-cutanée sont respectivement d'environ 12 heures et 30 heures, démontrant l'impact du processus de résorption au site d'injection.
L'administration sous-cutanée de doses uniques (de 0,25 mg à 3 mg de cétrorélix) ainsi que des administrations journalières pendant 14 jours font apparaître une cinétique linéaire.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données de sécurité non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique réalisées chez le rat et le chien par voie sous-cutanée n'ont mis en évidence aucun organe cible. Aucun signe d'irritation locale ou d'intolérance en relation avec le médicament n'a été observé chez le chien suite à l'injection intraveineuse, intra-artérielle et paraveineuse de doses de cétrorélix nettement supérieures à celles qui sont prévues en clinique.
Le cétrorélix n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène lors des essais de mutation génique ou chromosomique.

DP INCOMPATIBILITÉS
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités de manipulation/Élimination.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le ou les flacon(s) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Après préparation : la solution doit être immédiatement utilisée.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION
Cetrotide ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni.
Agiter doucement par un mouvement circulaire.
Ne pas agiter vigoureusement afin d'éviter la formation de bulles.
La solution reconstituée est sans particule et limpide. Ne pas l'utiliser si la solution contient des particules ou si elle n'est pas limpide.
Prélever le contenu du flacon en entier. Ceci garantit l'administration d'une dose d'au moins 0,23 mg de cétrorélix (Cetrotide 0,25 mg) ou 2,82 mg de cétrorélix (Cetrotide 3 mg).
La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament soumis à une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou en gynécologie-obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme.
Médicament soumis à une surveillance particulière.
AMM EU /1/99/100/001 ; CIP 3400935177902 (rév 13.07.09) 0,25 mg.
EU /1/99/100/003 ; CIP 3400935178152 (rév 13.07.09) 3 mg.
Prix : 53,97 € (0,25 mg/ml, boîte unitaire).
244,41 € (3 mg/3 ml, boîte unitaire).
Remb Séc soc à 100 %. Collect.
Titulaire de l'AMM : Merck Serono Europe Limited.

MERCK SERONO
37, rue Saint-Romain. 69379 Lyon cdx 08
Tél : 04 72 78 25 25
Info médic/Pharmacovigilance :
Tél Vert : 08 00 88 80 24
E-mail : infoqualit@merck.fr
Site web : www.merckserono.fr

☆ CHAMPIX®
varénicline

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 0,5 mg (biconvexe, en forme de capsule ; gravé « Pfizer » sur une face et « CHX 0.5 » sur l'autre face ; blanc) *et à 1 mg* (biconvexe, en forme de capsule ; gravé « Pfizer » sur une face et « CHX 1.0 » sur l'autre face ; bleu clair) :
Étui thermoscellé de 11 comprimés à 0,5 mg + 14 comprimés à 1 mg, sous plaquettes thermoformées.
Flacon de 56 comprimés à 0,5 mg avec fermeture sécurité enfant.
Étuis thermoscellés de 28 et de 56 comprimés à 1 mg, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p cp*
Varénicline (DCI) tartrate, exprimé en varénicline ..... 0,5 mg
ou 1 mg
Excipients (communs) : *Noyau :* cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogols, triacétine ; laque aluminique de carmin d'indigo E132 (cp à 1 mg).

DC INDICATIONS
Champix est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Posologie :
Les traitements du sevrage tabagique ont plus de probabilités de succès chez les patients motivés pour arrêter de fumer et qui bénéficient de conseils additionnels et d'un suivi.
Champix s'administre par voie orale. La dose recommandée est de 1 mg de varénicline deux fois par jour après une semaine d'augmentation posologique comme suit :

Jours 1-3	0,5 mg une fois par jour
Jours 4-7	0,5 mg deux fois par jour
Jour 8-fin du traitement	1 mg deux fois par jour

Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de Champix doit débuter 1 à 2 semaines avant cette date.
La dose pourra être réduite à 0,5 mg deux fois par jour de façon temporaire ou permanente chez les patients qui ne peuvent tolérer les effets indésirables de Champix.
Les comprimés de Champix doivent être avalés entiers avec de l'eau. Champix peut être pris au cours ou en dehors des repas.
Les patients doivent être traités par Champix durant 12 semaines.
Pour les patients qui ont réussi à arrêter de fumer à la fin des 12 semaines, une cure supplémentaire de traitement de 12 semaines par Champix à 1 mg deux fois par jour peut être envisagée (cf Pharmacodynamie).
Pour les patients qui ne parviennent pas à arrêter de fumer au cours du traitement initial ou qui rechutent après le traitement, aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'une cure supplémentaire de traitement de 12 semaines.
Dans le traitement du sevrage tabagique, le risque de reprise du tabagisme est élevé dans la période suivant immédiatement la fin du traitement. Pour les patients à haut risque de rechute, un arrêt progressif peut être envisagé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Insuffisant rénal :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal léger (clairance de la créatinine estimée > 50 ml/min et ≤ 80 ml/min) à modéré (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 ml/min et ≤ 50 ml/min).
Chez les insuffisants rénaux modérés présentant des événements indésirables qui ne sont pas supportables, la posologie peut être réduite à 1 mg une fois par jour.
Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min), la dose recommandée de Champix est de 1 mg une fois par jour. L'administration doit débuter par 0,5 mg une fois par jour durant les 3 premiers jours, puis être augmentée à 1 mg une fois par jour. En raison de l'expérience clinique limitée de Champix chez les patients en stade d'insuffisance rénale terminale, le traitement n'est pas recommandé chez cette population de patients (cf Pharmacocinétique).
Insuffisant hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique (cf Pharmacocinétique).
Administration chez le sujet âgé : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique). Comme le patient âgé a plus de risques de présenter une fonction rénale diminuée, les prescripteurs devront tenir compte de l'état de la fonction rénale du patient âgé.
Populations pédiatriques : Champix ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans en raison d'une insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (cf Pharmacocinétique).

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Effet du sevrage tabagique : Les modifications physiologiques résultant du sevrage tabagique, avec ou sans traitement par Champix, peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de certains médicaments ; un ajustement posologique de ces médicaments pourrait être nécessaire (exemples : théophylline, warfarine et insuline). Comme le tabagisme a un effet inducteur sur le CYP1A2, le sevrage tabagique peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques des substrats du CYP1A2.
Des dépressions, des idées et comportements suicidaires et des tentatives de suicide, ont été rapportés chez des patients au cours de tentatives de sevrage tabagique avec Champix depuis sa commercialisation. Tous les patients n'avaient pas arrêté de fumer au moment de l'apparition des symptômes et tous les patients n'avaient pas de maladie psychiatrique préexistante connue. Les médecins doivent avoir connaissance de la survenue possible de symptômes dépressifs notables chez les patients au cours d'une tentative de sevrage tabagique, et doivent conseiller les patients de manière appropriée. Champix doit être interrompu immédiatement si une agitation, une humeur dépressive ou des modifications du comportement préoccupantes pour le médecin, le patient, la famille ou le personnel soignant sont observées, ou si le patient développe des idées suicidaires ou un comportement suicidaire.
Une humeur dépressive, rarement associée à des idées suicidaires et des tentatives de suicide peut être un symptôme de manque en nicotine. De plus, le sevrage tabagique, avec ou sans traitement pharmacologique, a été associé à une exacerbation des maladies psychiatriques sous-jacentes (par exemple, dépression).
La sécurité et l'efficacité de Champix n'ont pas été établies chez les patients présentant une maladie psychiatrique sévère, telle qu'une schizophrénie, des troubles bipolaires et une dépression majeure. La prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents de maladie psychiatrique et les patients doivent être informés en conséquence.

Il n'existe pas de données cliniques pour Champix chez les patients atteints d'épilepsie.
A la fin du traitement, l'arrêt de Champix a été associé à une augmentation de l'irritabilité, de l'envie de fumer, de la dépression, et/ou de l'insomnie pour tout au plus 3 % des patients. Le prescripteur doit informer le patient en conséquence et discuter ou envisager la nécessité d'un arrêt progressif.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :
D'après les caractéristiques de la varénicline et l'expérience clinique disponible à ce jour, Champix n'a pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique de Champix ou des médicaments cités ci-dessous administrés de façon concomitante n'est nécessaire.
Les études in vitro ont montré qu'il est peu probable que la varénicline altère les paramètres pharmacocinétiques des composés qui sont essentiellement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450.
De plus, puisque le métabolisme contribue à moins de 10 % de la clairance de la varénicline, il est peu probable que les principes actifs connus pour avoir un effet sur le cytochrome P450 modifient les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, un ajustement posologique de Champix n'est en principe pas requis.
Les études in vitro montrent que la varénicline n'inhibe pas les protéines de transport rénal humaines aux concentrations thérapeutiques. Par conséquent, il est peu probable que les principes actifs qui sont éliminés par sécrétion rénale (par ex metformine, voir ci-dessous) soient affectés par la varénicline.
Metformine : La varénicline n'a pas affecté les paramètres pharmacocinétiques de la metformine. La metformine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline.
Cimétidine : L'administration concomitante de cimétidine et de varénicline a augmenté l'exposition systémique à la varénicline de 29 % en raison d'une réduction de la clairance rénale de la varénicline. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'administration concomitante de cimétidine chez les sujets avec une fonction rénale normale ou chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, l'utilisation concomitante de cimétidine et de varénicline doit être évitée.
Digoxine : La varénicline n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la digoxine.
Warfarine : La varénicline n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la warfarine. Le temps de prothrombine (INR) n'a pas été affecté par la varénicline. Le sevrage tabagique en lui-même peut entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de la warfarine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
Alcool : Les données cliniques sur une interaction potentielle entre l'alcool et la varénicline sont limitées.
Utilisation avec d'autres traitements du sevrage tabagique :
Bupropion : La varénicline n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du bupropion.
Produits de substitution nicotinique (PSN) : Lorsque la varénicline et un PSN transdermique ont été administrés de façon concomitante à des fumeurs pendant 12 jours, une diminution statistiquement significative de la pression artérielle systolique moyenne (2,6 mm Hg en moyenne), mesurée le dernier jour de l'étude, a été observée. Dans cette étude, l'incidence des nausées, des céphalées, des vomissements, des sensations vertigineuses, de la dyspepsie et de la fatigue a été plus élevée avec l'association qu'avec le PSN administré seul.
La tolérance et l'efficacité de Champix associé à d'autres traitements du sevrage tabagique n'ont pas été étudiées.

DC GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Champix chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Champix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
Le passage de la varénicline dans le lait maternel n'est pas connu. Des études effectuées chez l'animal font penser que la varénicline est excrétée dans le lait maternel. Il faudra décider soit de continuer/d'arrêter l'allaitement ou de continuer/d'arrêter le traitement par Champix, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Champix pour la mère.

DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Champix peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Champix peut entraîner des sensations vertigineuses et une somnolence et, par conséquent, peut influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes ou de ne pas s'engager dans d'autres activités potentiellement dangereuses, tant qu'ils ne savent pas si ce médicament modifie leur aptitude à pratiquer ces activités.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le sevrage tabagique avec ou sans traitement est associé à divers symptômes. Par exemple, humeur dysphorique ou dépressive ; insomnie, irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; difficultés de concentration ; agitation ; diminution de la fréquence cardiaque ; augmentation de l'appétit ou prise de poids ont été rapportés chez des patients essayant d'arrêter de fumer. Aucune action n'a été tentée que ce soit dans le plan ou dans l'analyse des études de Champix pour différencier les événements indésirables associés au traitement par le médicament de l'étude et les événements pouvant être associés au sevrage en nicotine.
Les essais cliniques ont inclus environ 4000 patients traités par Champix pendant 1 an au maximum (exposition moyenne : 84 jours). En règle générale, en cas de réactions indésirables, la survenue a eu lieu lors de la première semaine de traitement ; l'intensité était généralement légère à modérée et aucune différence en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe concernant l'incidence des événements indésirables n'a été constatée.
Chez les patients traités avec la dose recommandée de 1 mg deux fois par jour après la période d'augmentation posologique initiale, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté a été la nausée (28,6 %). Dans la majorité des cas, la nausée apparaissait au début de la phase de traitement, était légère à modérée en intensité et a rarement entraîné l'arrêt du traitement.
Le taux d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables a été de 11,4 % avec la varénicline contre 9,7 % avec le placebo. Dans ce groupe, les taux d'arrêt du traitement pour les événements indésirables les plus fréquents chez les patients traités par la varénicline ont été les suivants : nausées (2,7 % versus 0,6 % pour le placebo), céphalées (0,6 % versus 1,0 % pour le placebo), insomnie (1,3 % versus 1,2 % pour le placebo) et rêves anormaux (0,2 % versus 0,2 % pour le placebo).
Dans la liste ci-dessous, tous les effets indésirables survenus avec une incidence supérieure à celle observée avec le placebo sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de sévérité.
Infections et infestations :
- Peu fréquent : bronchite, rhinopharyngite, sinusite, infection fongique, infection virale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Fréquent : augmentation de l'appétit.
- Peu fréquent : anorexie, diminution de l'appétit, polydipsie.

Affections psychiatriques :
- Très fréquent : rêves anormaux, insomnie.
- Peu fréquent : panique, bradypsychie, pensées anormales, sautes d'humeur.

Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : somnolence, sensations vertigineuses, dysgueusie.
- Peu fréquent : tremblements, anomalie de la coordination, dysarthrie, hypertonie, agitation, dysphorie, hypoesthésie, hypogueusie, léthargie, augmentation de la libido, diminution de la libido.

Affections cardiaques :
- Peu fréquent : fibrillation auriculaire, palpitations.

Affections oculaires :
- Peu fréquent : scotome, décoloration sclérale, douleur oculaire, mydriase, photophobie, myopie, augmentation des larmes.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Peu fréquent : acouphènes.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : dyspnée, toux, enrouement, douleurs pharyngolaryngiennes, irritation de la gorge, congestion des voies respiratoires, congestion des sinus, écoulement dans l'arrière-nez, rhinorrhée, ronflement.

Affections gastro-intestinales :
- Très fréquent : nausées.
- Fréquent : vomissements, constipation, diarrhée, distension abdominale, gêne gastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale.
- Peu fréquent : hématémèse, émission de selles sanglantes, gastrite, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, modification du transit intestinal, fèces anormales, éructation, stomatite aphteuse, douleur gingivale, langue chargée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Peu fréquent : éruption généralisée, érythème, prurit, acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Peu fréquent : raideur articulaire, spasmes musculaires, douleur de la paroi thoracique, syndrome de Tietze.

Affections du rein et des voies urinaires :
- Peu fréquent : glycosurie, nycturie, polyurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
- Peu fréquent : ménorragie, leucorrhée, dysfonction sexuelle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : fatigue.
- Peu fréquent : gêne thoracique, douleur thoracique, pyrexie, sensation de froid, asthénie, trouble du rythme circadien du sommeil, malaise, kyste.

Investigations :
- Peu fréquent : augmentation de la pression artérielle, sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme, augmentation de la fréquence cardiaque, perturbation du bilan hépatique, diminution du nombre de plaquettes, prise de poids, anomalie du sperme, augmentation de la protéine C réactive, diminution de la calcémie.

Depuis la commercialisation, des cas de dépression, d'idées suicidaires et de modifications du comportement (telles qu'agressivité et comportement irrationnel) ont été rapportés chez des patients traités par la varénicline (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Des cas d'infarctus du myocarde, d'hallucinations, et de réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème de Quincke et œdème de la face ont également été rapportées.

DC SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques menés avant la commercialisation.
En cas de surdosage, les mesures de soutien habituelles doivent être instituées en fonction des besoins.
La varénicline a été éliminée par dialyse chez des patients en insuffisance rénale terminale (cf Pharmacocinétique) ; toutefois, il n'existe aucune expérience de dialyse après un surdosage.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : principes actifs utilisés dans la dépendance à la nicotine (code ATC : N07BA03).
La varénicline se lie avec une affinité et une sélectivité élevées aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine α4β2, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, c'est-à-dire comme un composé ayant à la fois une activité agoniste, avec une efficacité intrinsèque plus faible que la nicotine, et une activité antagoniste en présence de nicotine.
Les études électrophysiologiques in vitro et neurochimiques in vivo ont montré que la varénicline se lie aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine α4β2 et stimule l'activité médiée par ces récepteurs, mais à un niveau significativement plus faible que la nicotine. La nicotine est en compétition pour le même site de liaison humain α4β2 nAChR pour lequel la varénicline a une plus grande affinité. Par conséquent, la varénicline peut bloquer efficacement la capacité de la nicotine à activer complètement les récepteurs α4β2 et la voie dopaminergique mésolimbique, qui est le mécanisme neuronal sous-jacent au renforcement et à la récompense ressentis lors du tabagisme. La varénicline est hautement sélective et se lie de manière plus puissante au sous-type de récepteurs α4β2 (Ki = 0,15 nM) qu'aux autres récepteurs nicotiniques courants (α3β4 : Ki = 84 nM ; α7 : Ki = 620 nM ; α1βγδ : Ki = 3400 nM) ou qu'aux récepteurs et transporteurs non nicotiniques (Ki > 1 µM, excepté pour les récepteurs 5-HT3 : Ki = 350 nM).
L'efficacité de Champix dans le sevrage tabagique est le résultat d'une activité agoniste partielle de la varénicline au niveau du récepteur nicotinique α4β2 où sa liaison produit un effet suffisant pour soulager les symptômes de besoin impérieux et de manque (activité agoniste), tout en entraînant simultanément une réduction des effets de récompense et de renforcement du tabagisme en empêchant la liaison de la nicotine aux récepteurs α4β2 (activité antagoniste).
Efficacité clinique :
L'efficacité de Champix dans le sevrage tabagique a été démontrée dans 3 essais cliniques impliquant des fumeurs chroniques (≥ 10 cigarettes par jour). 2619 patients ont reçu Champix à la dose de 1 mg deux fois par jour (avec une phase d'augmentation posologique durant la première semaine), 669 patients ont reçu du bupropion à la dose de 150 mg deux fois par jour (également avec une phase d'augmentation posologique) et 684 patients ont reçu un placebo.
Études cliniques comparatives :
Deux essais cliniques identiques, en double aveugle, ont comparé de manière prospective l'efficacité de Champix (1 mg deux fois par jour), du bupropion à libération prolongée (150 mg deux fois par jour) et d'un placebo dans le sevrage tabagique. Dans ces études d'une durée de 52 semaines, les patients ont reçu un traitement pendant une période de 12 semaines, suivie d'une phase sans traitement de 40 semaines.
Le critère principal d'évaluation des deux études était le taux d'arrêt continu sur 4 semaines (TAC-4S), de la semaine 9 jusqu'à la semaine 12, confirmé par la mesure du monoxyde de carbone (CO). L'analyse du critère principal d'évaluation a démontré la supériorité statistique de Champix au bupropion et au placebo.
Après la phase sans traitement de 40 semaines, le principal critère secondaire d'évaluation pour les deux études était le taux d'abstinence continue (AC) à la semaine 52. Le taux d'AC a été défini comme la proportion de l'ensemble des sujets traités qui n'a pas fumé (pas même une bouffée de cigarette) entre la semaine 9 et la semaine 52, et qui n'a pas eu une mesure du CO expiré ≥ 10 ppm. Le TAC-4S (semaines 9 à 12) et le taux d'AC (semaines 9 à 52) observés dans les études 1 et 2 sont présentés dans le tableau suivant :

	Étude 1 (n = 1022)		Étude 2 (n = 1023)	
	TAC-4S	AC sem 9 à 52	TAC-4S	AC sem 9 à 52
Champix	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds ratio Champix vs placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds ratio Champix vs bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

Effets rapportés par le patient sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme :
Dans les études 1 et 2 pendant la phase de traitement, le besoin impérieux de fumer et le manque ont été significativement réduits chez les patients randomisés sous Champix par rapport au placebo. Champix a également réduit de manière significative les effets de renforcement du tabagisme qui peuvent perpétuer le comportement tabagique chez les patients qui fument au cours du traitement par rapport au placebo. Les effets de la varénicline sur le besoin impérieux de fumer, le manque et le renforcement du tabagisme n'ont pas été mesurés durant la phase de suivi sans traitement à long terme.
Étude sur le maintien de l'abstinence :
La troisième étude a évalué le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par Champix sur le maintien de l'abstinence. Les patients de cette étude (n = 1927) ont reçu Champix à la dose de 1 mg deux fois par jour en ouvert pendant 12 semaines. Les patients qui avaient arrêté de fumer à la semaine 12 ont ensuite été randomisés pour recevoir soit Champix (1 mg deux fois par jour), soit un placebo pendant 12 semaines supplémentaires pour une durée totale de l'étude de 52 semaines.
Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le taux d'abstinence continue confirmé par la mesure du CO de la semaine 13 à la semaine 24 dans la phase de traitement en double aveugle. Le principal critère secondaire d'évaluation était le taux d'abstinence continue (AC) de la semaine 13 à la semaine 52.
Cette étude a démontré le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par Champix à la dose de 1 mg deux fois par jour pour le maintien du sevrage tabagique par rapport au placebo. L'odd ratio de maintien de l'abstinence à la semaine 24, après un traitement supplémentaire de 12 semaines par Champix, était équivalent à 2,47 fois l'odd ratio enregistré pour le placebo (p < 0,0001). La supériorité par rapport au placebo en ce qui concerne le taux d'AC s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 (odd ratio = 1,35, p = 0,0126).
Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	Champix (n = 602)	Placebo (n = 604)	Différence (IC 95 %)	Odds ratio (IC 95 %)
AC sem 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %-26,2 %)	2,47 (1,95-3,15)
AC sem 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %-12,5 %)	1,35 (1,07-1,70)

L'expérience clinique actuellement limitée de Champix dans la population noire ne permet pas de déterminer l'efficacité clinique dans cette population.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales de la varénicline sont habituellement observées dans un délai de 3-4 heures après administration orale. Après l'administration de doses orales multiples à des volontaires sains, l'état d'équilibre a été atteint en 4 jours. L'absorption est quasiment complète après l'administration orale et la disponibilité systémique est élevée. La biodisponibilité orale de la varénicline n'est pas affectée par la nourriture ou l'heure d'administration.
Distribution : La varénicline se répartit dans les tissus, dont le cerveau. Le volume de distribution apparent est en moyenne de 415 litres (% CV = 50) à l'état d'équilibre. La liaison de la varénicline aux protéines plasmatiques est faible (≤ 20 %) et indépendante aussi bien de l'âge que de la fonction rénale. Chez les rongeurs, la varénicline passe la barrière placentaire et est excrétée dans le lait.
Biotransformation : La varénicline subit un métabolisme minimal, 92 % du produit étant éliminés sous forme inchangée dans les urines et moins de 10 % étant excrétés sous forme de métabolites. Les métabolites mineurs dans les urines incluent le N-carbamoylglucuronide de varénicline et l'hydroxyvarénicline. Dans la circulation, la varénicline est constituée de 91 % de molécules sous forme inchangée. Les métabolites mineurs circulants incluent le N-carbamoylglucuronide de varénicline et la N-glucosyl-varénicline.
Élimination : La demi-vie d'élimination de la varénicline est d'environ 24 heures. L'élimination rénale de la varénicline se fait principalement par filtration glomérulaire avec une sécrétion tubulaire active par l'intermédiaire du transporteur de cation organique, l'OCT2 (cf Interactions).
Linéarité/non-linéarité : La varénicline présente une cinétique linéaire en cas d'administration de doses uniques (0,1 à 3 mg) ou répétées (1 à 3 mg par jour).
Pharmacocinétique dans des populations spécifiques de patients : Il n'existe pas de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques de la varénicline liées à l'âge, à l'origine ethnique, au sexe, au degré de tabagisme ou à l'utilisation de traitements concomitants, comme l'ont montré des études pharmacocinétiques spécifiques et des analyses pharmacocinétiques de population.

Insuffisant hépatique : Compte tenu de l'absence de métabolisme hépatique significatif, les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ne devraient pas être affectés chez l'insuffisant hépatique (cf Posologie/Mode d'administration).
Insuffisant rénal : Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ont été inchangés chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée > 50 ml/min et ⩽ 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ⩾ 30 ml/min et ⩽ 50 ml/min), l'exposition à la varénicline a augmenté de 1,5 fois par rapport à celle des sujets ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine estimée > 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min), l'exposition à la varénicline était augmentée de 2,1 fois. Chez les patients en stade d'insuffisance rénale terminale, la varénicline a été éliminée de manière efficace par hémodialyse (cf Posologie/Mode d'administration).
Sujet âgé : Les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline chez les patients âgés avec une fonction rénale normale (âgés de 65 à 75 ans) sont similaires à ceux observés chez les sujets adultes plus jeunes (cf Posologie/Mode d'administration). Pour les patients âgés avec une fonction rénale réduite, cf Posologie/Mode d'administration.
Adolescent : Lorsque 22 adolescents âgés de 12 à 17 ans (inclus) ont reçu une dose unique de 0,5 mg et de 1 mg de varénicline, les paramètres pharmacocinétiques de la varénicline ont été environ proportionnels à la dose entre les doses de 0,5 mg et 1 mg. L'exposition systémique, évaluée par l'ASC(0-inf), et la clairance rénale de la varénicline ont été comparables à celles des adultes. Chez les adolescents, une augmentation de 30 % de la Cmax et une demi-vie d'élimination plus courte (10,9 heures) ont été observées par rapport aux adultes (cf Posologie/Mode d'administration).
Des études in vitro montrent que la varénicline n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 (CI50 > 6400 ng/ml). Les enzymes P450 testées pour l'inhibition étaient les suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4/5. Par ailleurs, sur des hépatocytes humains in vitro, la varénicline n'a pas montré d'induction de l'activité des enzymes du cytochrome P450 1A2 et 3A4. Par conséquent, il est peu probable que la varénicline modifie les paramètres pharmacocinétiques des composés qui sont essentiellement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, fertilité et développement embryofœtal, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez des rats mâles traités pendant 2 ans avec de la varénicline, une augmentation dose-dépendante de l'incidence d'hibernome (tumeur de graisse brune) a été constatée. Dans la descendance de rates gravides traitées par la varénicline, une diminution de la fertilité et une augmentation de la réponse de sursaut auditif a été observée (cf Grossesse/Allaitement). Ces effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Les données non cliniques indiquent que la varénicline possède des propriétés d'accoutumance bien que moins puissantes que la nicotine. Dans les études cliniques chez l'humain, la varénicline a présenté un faible potentiel d'abus.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
AMM EU /1/06/360/003 ; CIP 3400937718097 (rév 03.08.09) 11 cp 0,5 mg + 14 cp 1 mg.
EU /1/06/360/001 ; CIP 3400937718448 (rév 03.08.09) 56 cp 0,5 mg.
EU /1/06/360/004 ; CIP 3400937718509 (rév 03.08.09) 28 cp 1 mg.
EU /1/06/360/005 ; CIP 3400937718677 (rév 03.08.09) 56 cp 1 mg.
Médicament remboursé par la Sécurité Sociale dans la limite de 50,00 € par année civile et par personne (prescription sur une ordonnance consacrée exclusivement aux substituts nicotiniques). Collect.

PFIZER
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75014 Paris
Tél : 01 58 07 30 00
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

☆ CHARBON DE BELLOC®
charbon activé

FORMES/PRÉSENTATIONS
Capsule molle à 125 mg :
Boîte métallique de 36.
Boîte de 60 sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION *p capsule*
Charbon activé ..... 125 mg
Excipients : huile de soja, cire d'abeille jaune, lécithine de soja, glycérol, gélatine.

DC INDICATIONS
Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles digestives, notamment avec météorisme.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
2 capsules, 2 à 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
En cas de diarrhée associée, la nécessité d'une réhydratation devra être évaluée, ceci tout particulièrement chez l'enfant.
L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).

DC INTERACTIONS
Interactions médicamenteuses :
Du fait des propriétés du charbon, la diminution potentielle de l'absorption des médicaments conduit à administrer toute autre médication à distance (plus de 2 heures, si possible) de la prise de ce médicament.

DC GROSSESSE/ALLAITEMENT
Grossesse :
Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.
En clinique, l'utilisation du charbon sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour. Toutefois, des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque.
En conséquence, mais compte tenu de l'absence de résorption du charbon, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.
Allaitement : La prise de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
L'utilisation de ce médicament à des doses élevées peut provoquer une coloration plus foncée des selles.

PP PHARMACODYNAMIE
Adsorbant intestinal (A : appareil digestif et métabolisme).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400935086211 (1999 rév 05.12.05) 36 caps.
3400936384477 (1999 rév 05.12.05) 60 caps.
Non remb Séc soc. GP.

SUPER DIET PRODUCTION
Rue Victor-Hugo. BP 70010. 59721 Denain cdx
Tél : 03 27 44 08 98

☆ CHIBRO-CADRON® collyre
dexaméthasone, néomycine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Collyre : Flacon de 5 ml avec embout compte-gouttes.

COMPOSITION *p flacon*
Dexaméthasone (DCI) phosphate ..... 5 mg
(sous forme de phosphate sodique : 5,465 mg/flacon)
Néomycine (DCI) sulfate ..... 17 500 UI
Excipients : citrate de sodium dihydraté, bromure de benzododécinium, polysorbate 80, hyétellose (WP 52000 HP), hydroxyde de sodium qsp pH 7,4, chlorure de sodium, eau purifiée.
1 ml = 30 gouttes.

DC INDICATIONS
Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil :
- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique ;
- des infections dues à des germes sensibles à la néomycine avec composante inflammatoire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur toutes les heures en début de traitement dans les affections aiguës sévères, 3 à 6 fois par jour dans les autres cas, pendant 7 jours en moyenne.
Un traitement plus long ou des instillations plus fréquentes peuvent être prescrits sous surveillance ophtalmologique stricte.
Enfant : L'usage de ce médicament doit être évité chez les nourrissons.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants du collyre.
- Kératite herpétique épithéliale dendritique.
- Infections mycosiques ou tuberculeuses de l'œil.
- Antécédents personnels ou familiaux de glaucome.
- Kératoconjonctivites virales au stade précoce.
- Infections purulentes des paupières et de l'œil secondaires à des germes résistant à la néomycine.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Mises en garde :
- Des instillations répétées et/ou de façon prolongée du collyre peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.
- Des instillations répétées et/ou de façon prolongée peuvent entraîner une hypertonie oculaire chez certains patients et/ou un retard de cicatrisation.
- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Précautions d'emploi :
- Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intra-oculaire.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.
- Le sulfate de néomycine peut parfois provoquer une sensibilisation cutanée ; dans ce cas, il faut arrêter l'administration du médicament.
- En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au médicament et d'adapter éventuellement le traitement.
- Ce type d'association est généralement contre-indiqué après l'ablation simple d'un corps étranger cornéen superficiel.
- L'usage des corticoïdes dans le traitement de l'herpès simplex stromal nécessite une surveillance attentive ; un examen à la lampe à fente est fréquemment requis.
- Comme pour toutes les préparations ophtalmiques contenant un corticoïde, l'usage prolongé nécessite une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive de la cornée, de la tension oculaire et du cristallin : on a rapporté des cas d'amincissement de la cornée et des cas de cataracte après un traitement prolongé par certains corticoïdes locaux.
- Les maladies héréditaires et dégénératives oculaires ne montrent généralement pas de réponse au traitement par ce médicament.
- Le port de lentilles doit être évité durant le traitement en raison du risque d'adsorption des principes actifs et du conservateur.

DC GROSSESSE/ALLAITEMENT
Grossesse :
Il est préférable par mesure de précaution, de ne pas utiliser Chibro-Cadron, collyre en flacon, au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques et animales avec cette association par cette voie d'utilisation sont insuffisantes. En clinique, des effets fœtotoxiques ont été décrits lors de l'utilisation par voie systémique de certains aminosides et corticoïdes.
Allaitement :
L'allaitement est possible en cas de traitement de courte durée (10 jours). Il est préférable d'éviter d'allaiter en cas de traitement prolongé.

DC EFFETS INDÉSIRABLES
- Possibilité d'irritation locale transitoire : gêne, larmoiement, brûlure, hyperhémie conjonctivale.
- Risque de réaction d'hypersensibilité cutanéo-conjonctivale.
- En usage prolongé : hypertension oculaire corticoïde induite, opacification du cristallin, kératite superficielle.
- En cas d'ulcération cornéenne ou sclérale, les corticoïdes peuvent retarder la cicatrisation et favoriser la surinfection.

PP PHARMACODYNAMIE
Corticoïdes et anti-infectieux en association (code ATC : S01CA01).
La dexaméthasone est un anti-inflammatoire stéroïdien.
La néomycine est un antibiotique bactéricide de la famille des aminosides.
Spectre d'activité antibactérienne de la néomycine :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.
Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses :
Espèces sensibles :
- Aérobies à Gram + : corynebacterium, Listeria monocytogenes, staphylococcus méti-S.
- Aérobies à Gram – : acinetobacter (50-75 %) essentiellement Acinetobacter baumannii, Branhamella catarrhalis, campylobacter, Citrobacter freundii (20-25 %), Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes (?), Enterobacter cloacae (10-20 %), Escherichia coli (15-25 %), Haemophilus influenzae (25-35 %), klebsiella (10-15 %), Morganella morganii (10-20 %), Proteus mirabilis (20-50 %), Proteus vulgaris (?), Providencia rettgeri (?), salmonella (?), serratia (?), shigella (?), yersinia (?).

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :
- Aérobies à Gram – : pasteurella.

Espèces résistantes :
- Aérobies à Gram + : entérocoques, Nocardia asteroides, staphylococcus méti-R*, streptococcus.
- Aérobies à Gram – : Alcaligenes denitrificans, burkholderia, flavobacterium sp, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia.
- Anaérobies : bactéries anaérobies strictes.
- Autres : chlamydia, mycoplasmes, rickettsies.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques de cet antibiotique. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les c physicochimiques locales qui peuvent modifie de l'antibiotique, et sur la stabilité du produ

PP PHARMACOCINÉTIQUE
En usage topique, la néomycine pénètre mal

DP CONDITIONS DE CONSERVATION
Après ouverture : utiliser dans les 15 jours.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN
LISTE I
AMM 3400930217412 (1992 rév 11.04.06).
Prix : 2,57 € (flacon de 5 ml).
Remb Séc soc à 35 %. Collect.

Laboratoires THÉA
12, rue Louis-Blériot
63017 Clermont-Ferrand cdx 2
Tél : 04 73 98 14 36. Fax : 04 73 98 14
Site web : http://www.laboratoires-thea

☆ CHIBRO-PROSCAR®
finastéride

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 5 mg (bleu) : Boîte d plaquettes thermoformées.

COMPOSITION
Finastéride (DCI) .....
Excipients : cellulose microcristalline, do sodium, lactose, stéarate de magnésium, mais prégélatinisé, carboxyméthylamidor oxyde de fer jaune. *Pelliculage :* hydroxyprop laque d'aluminium et d'indigotine, hyprome dioxyde de titane.

DC INDICATIONS
- Traitement des symptômes modérés à s l'hypertrophie bénigne de la prostate (HB
- Réduction du risque de rétention aiguë d' et de chirurgie chez les patients ayant des s modérés à sévères de l'HBP.

Pour les informations sur les effets du traite populations étudiées au cours des essais cf Pharmacodynamie.

DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRAT
La posologie quotidienne est d'un comprim
CTJ : 0,96 €.
Même si une amélioration rapide peut être en quelques semaines, un traitement d'au mois peut être nécessaire pour obtenir un fique maximal.

DC CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants d cament.
- Femme enceinte ou susceptible de l'êtr sesse/Allaitement).

Le finastéride n'est pas indiqué chez la fem l'enfant.

DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D
Finastéride et taux de PSA (antigène prosta fique) :
- PSA et suspicion de cancer de la prosta Avant de commencer tout traitement par le et périodiquement par la suite, il est re d'effectuer des examens complémentair tant notamment un toucher rectal, à répé toute la durée du traitement.
D'une manière générale, une valeur de b > 10 ng/ml (test Hybritech) incite à de complémentaires et à envisager une bi des taux de PSA compris entre 4 et 10 évaluation ultérieure est conseillée.
Un taux de base de PSA < 4 ng/ml n'ex cancer prostatique.
- Influence du traitement par le finastéride de PSA :
Le finastéride entraîne une diminution de ques de PSA, même en présence d'un c prostate.
Chez la plupart des patients, une dimin du taux de PSA a été observée au cou miers mois de traitement. Après 6 mois d le taux de PSA se stabilise ensuite à envi la valeur initiale mesurée avant traite diminution est prévisible sur toute l'é valeurs de PSA, bien qu'elle puisse varier à l'autre. Chez les patients traités par Chi pendant 6 mois ou plus, le taux de PS multiplié par 2 pour pouvoir être interprét aux valeurs de référence observées chez non traités. Cette multiplication par 2 pe du PSA de conserver ainsi sa sensibilité ficité ; elle maintient la capacité de ce te un cancer de la prostate.
Dans les essais cliniques contrôlés, le tr finastéride n'a pas affecté la capacité différencier une HBP d'un cancer de la
Tenir compte de la présence de lactose galactosémie congénitale, de syndrome de tion du glucose et du galactose, ou de défic

DC INTERACTIONS
Interactions médicamenteuses :
Aucune interaction médicamenteuse ayan sement clinique n'a été identifiée.
Le finastéride n'a pas d'effet significatif su