

BREVET PROFESSIONNEL PRÉPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2020

SOUS-ÉPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

Le sujet, documents et annexes compris, comporte 28 pages numérotées de 1/28 à 28/28. Dès la distribution, le candidat doit s'assurer que cet exemplaire est complet.

DOCUMENT 1 – Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française	p.4/28
DOCUMENT 2 – Monographies du Vidal® PROPRANOLOL® Biogaran 40 mg comprimés sécables RELPA® 40 mg comprimés pelliculés NEXCARE™ COLDHOT COMFORT coussin de maintien EUPANTOL® 20 mg comprimés gastro-résistants GAVISCON® suspension buvable en sachets-dose	p.5/28 à 10/28 p.11/28 à 17/28 p.17/28 à 18/28 p.18/28 à 24/28 p.25/28 à 27/28
ANNEXE 1 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie)	p.28/28

Le commentaire est à rédiger avec soin et rigueur, de manière complète et précise, en se référant aux documents joints.

L'annexe 1, même non renseignée, est à rendre avec la copie.

La copie rendue, conformément au principe d'anonymat ne doit comporter aucun signe distinctif (nom, signature...). Ne pas utiliser d'encre rouge, ni de surligneurs (sauf sur les documents 1 et 2 qui ne sont pas à rendre).

L'usage de documents (ouvrage de référence, note personnelle...) et de matériel électronique, y compris la calculatrice, n'est pas autorisé.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 1/28

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance reproduite en (page 3/28), en indiquant les remarques qu'entraîne la prescription sur les six points suivants :

1. Recevabilité de l'ordonnance
2. Analyse des spécialités : **tableau en ANNEXE 1, à rendre avec la copie**
3. Analyse du ou des dispositif(s) médical(aux), si prescription
4. Analyse globale de la prescription :
 - but thérapeutique
 - association(s) bénéfique(s)
 - interaction(s) médicamenteuse(s) et/ou contre-indication(s) et/ou posologie(s) anormale(s) éventuelle(s)
 - conclusion de l'analyse globale
 - délivrance
5. Formalités de délivrance
6. Conseils au patient

La substitution n'est pas exigée, mais les génériques pourront figurer sur la prescription.

Quelles que soient les conclusions quant à la recevabilité de l'ordonnance ou les contre-indications, les interactions, les posologies, **analyser chacun des éléments prescrits** en donnant, pour chaque point de l'analyse, les explications scientifiques et techniques, les solutions retenues.

Indiquer les conseils donnés au patient pour l'ensemble de la prescription.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 2/28

Dr Patrick DURAND
5 place de l'Opéra
59000 LILLE
FRANCE
Médecin généraliste
(+33)3.31.33 .34.35
Mail : pdurand@apicrypt.com
59 1 23480 0

Lille, date (jour de l'examen)

Mme Elise THIEBAUT
Née le 1^{er} avril 1969

PROPRANOLOL BIOGARAN 40 mg (chlorhydrate de propranolol)
1 comprimé le matin pendant 2 mois

RELPAK 20 mg (élétriptan) : 1 boîte.
1 comprimé en cas de crise

NEXCARE COLDHOT COMFORT coussin de maintien 26 x 11 cm : 1 boîte
En application en cas de douleur

EUPANTOL 20 mg (pantoprazole)
1 comprimé par jour pendant 3 semaines

GAVISCON 500 mg/267 mg (Alginate de sodium /Bicarbonate de sodium) : 3 boîtes
1 sachet 3 à 4 fois par jour en cas de besoin

Dr DURAND P.



En cas d'urgence vitale appeler le 15
En cas d'urgence pour joindre un médecin, composer le 06.12.13.14.15
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèques est accepté

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 3/28

DOCUMENT 1

Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française

Dénomination des médicaments en DCI	Liste	Voie	Doses Maximales Adulte	
Désignation			Pour 1 dose	Pour 24 h
propranolol (chlorhydrate de)	I	orale	0,160 g	0,320 g

DOCUMENT 2

PROPRANOLOL® BIOGARAN 40mg cp séc

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable.

Comprimé sécable rond, blanc à blanc cassé présentant sur les deux faces une barre de sécabilité.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION

Chlorhydrate de propranolol.....40 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (101,67 mg par comprimé).

Excipients :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, povidone, stéarate de magnésium.

INDICATIONS

- hypertension artérielle ;
- prophylaxie des crises d'angor d'effort ;
- traitement au long cours après infarctus du myocarde ;
- traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires) ;
- manifestations cardio-vasculaires des hyperthyroïdies et intolérance aux traitements substitutifs des hypothyroïdies ;
- signes fonctionnels de la cardiomyopathie obstructive ;
- traitement de fond de la migraine et des algies de la face ;
- tremblements, en particulier essentiels ;
- manifestations fonctionnelles cardiaques à type de tachycardie et de palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires ;
- prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes (prévention primaire) et de leur récurrence (prévention secondaire) chez les patients atteints de cirrhose : la prévention d'une première rupture de varice œsophagienne est limitée aux patients ayant une hypertension portale, chez lesquels l'examen endoscopique révèle des varices œsophagiennes de tailles intermédiaire ou volumineuse (stade II ou III).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

Adultes :

Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor d'effort, cardiomyopathie obstructive :

4 comprimés par jour en 2 prises (160 mg) en moyenne.

Le traitement peut éventuellement être initié par 2 comprimés.

Traitement au long cours après infarctus du myocarde :

Traitement initial : il devra être institué entre le 5ème et le 21ème jour après l'épisode aigu de l'infarctus ; 1 comprimé à 40 mg 4 fois par jour pendant 2 à 3 jours.

Traitement d'entretien : 4 comprimés par jour en 2 prises (soit 160 mg par jour).

Troubles du rythme et hyperthyroïdie : 1 à 2 comprimés par jour en plusieurs prises.

Migraines, algies de la face, tremblements : 1 à 3 comprimés par jour.

Manifestations fonctionnelles cardiaques à type de tachycardie et de palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires : en moyenne 40 mg, 60 à 90 minutes avant chaque situation stressante.

Prévention primaire et secondaire des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes chez les cirrhotiques.

Le traitement sera généralement institué à la dose de 160 mg par jour. La posologie sera ensuite adaptée à chaque malade. On se basera en particulier sur la fréquence cardiaque dont la diminution doit être d'environ 25 %.

Enfants et adolescents :

Troubles du rythme (arythmie) : le dosage doit être adapté individuellement et la posologie suivante est seulement à titre indicatif : de 0,25 à 0,50 mg/kg 3 à 4 fois par jour. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Une dose maximale de 1 mg/kg 4 fois par jour peut être administrée mais ne doit pas excéder 160 mg par jour.

CONTRE-INDICATIONS

- Bronchopneumopathie chronique obstructive et asthme : les bêta-bloquants non sélectifs sont formellement contre-indiqués chez les asthmatiques (même si l'asthme est ancien et non actuellement symptomatique, quelle que soit la posologie) ;
- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement ;

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 5/28

- choc cardiogénique ;
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés ;
- angor de Prinzmetal ;
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire) ;
- bradycardie (< 45-50 battements par minute) ;
- phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques ;
- phéochromocytome non traité ;
- hypotension artérielle ;
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique

Composition ;

- antécédent de réaction anaphylactique ;
- dans le cadre de la prévention primaire et secondaire des hémorragies digestives chez le cirrhotique : insuffisance hépatique évoluée avec hyperbilirubinémie, ascite massive, encéphalopathie hépatique ;
- prédisposition à l'hypoglycémie (comme après un jeûne ou en cas d'anomalie de réponse aux hypoglycémies).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'allaitement.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux. L'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

En cas d'hémorragie digestive, les risques de défaillance circulatoire peuvent être majorés par la prise de propranolol.

Interactions médicamenteuses

L'association du propranolol avec les antagonistes du calcium (diltiazem, vérapamil, bépridil) est déconseillée (voir rubrique Interactions).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi

Arrêt du traitement

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si

nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Insuffisance cardiaque

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le propranolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Etant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Phéochromocytome

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

Insuffisance rénale ou hépatique

Ces deux situations nécessitent la prudence dans l'institution de la posologie initiale.

Sujet diabétique

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'auto-surveillance glycémique.

Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Hypoglycémie

Le propranolol s'oppose à la réponse des catécholamines endogènes permettant de corriger une hypoglycémie.

De plus, il masque les signes adrénergiques annonciateurs d'hypoglycémie.

Il peut donc aggraver les hypoglycémies survenant dans des situations à risque, telles que : le nouveau-né, l'enfant, le sujet âgé, le patient hémodialysé, le patient traité par antidiabétique hypoglycémiant, l'insuffisant hépatique, le jeûne, ainsi qu'en cas de surdosage.

Ces hypoglycémies associées à la prise de propranolol ont pu se présenter exceptionnellement sous forme de crise convulsive et/ou de coma.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 6/28

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (voir rubrique [Interactions](#)) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
 - chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants ;
 - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu déprimeurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
- Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose

Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardio-vasculaires.

Sportifs

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.

Hémorragie digestive du cirrhotique

Il est indispensable de surveiller régulièrement la numération globulaire, l'hématocrite et le taux d'hémoglobine afin de dépister d'éventuels saignements occultes.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas des anti-arythmiques de la classe Ia, des bêta-bloquants, de certains anti-arythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium et des anticholinestérasiques, de la pilocarpine.

Associations déconseillées (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#))

+ Bêpridil

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que de défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou au début de traitement.

+ Diltiazem et Vérapamil

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

+ Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénargique.

Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Amiodarone

Troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

+ Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

+ Antihypertenseurs centraux

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 7/28

Eviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.

+ Antiarythmiques classe I (sauf Lidocaïne)

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

+ Baclofène

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Ergotamine

Ergotisme : quelques cas de spasmes artériels avec ischémie des extrémités ont été observés (addition d'effets vasculaires). Surveillance clinique renforcée, en particulier pendant les premières semaines de l'association.

+ Fluvoxamine

Augmentation des concentrations plasmatiques de propranolol par inhibition de son métabolisme hépatique, avec majoration de l'activité et des effets indésirables, par exemple : bradycardie importante.

Surveillance clinique accrue et si besoin, adaptation de la posologie du propranolol pendant le traitement par la fluvoxamine et après son arrêt.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémiant

Tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le malade et renforcer, surtout en début de traitement, l'auto-surveillance glycémique.

+ Lidocaïne (avec la lidocaïne utilisée par voie IV)

Augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne).

Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

+ Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride)

• anti-arythmiques de la classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;

• anti-arythmiques de la classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ;

• certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ;

• autres : cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV, luméfántrine, véralipride.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Propafénone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

+ Rizatriptan

Augmentation des concentrations plasmatiques de rizatriptan par diminution de son métabolisme hépatique par le propranolol.

Diminuer la posologie de rizatriptan de moitié en cas de traitement par le propranolol.

+ Glinides

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.

Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'auto-surveillance glycémique.

Associations à prendre en compte

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés).

+ Alphabloquants à visée urologique

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine, antidépresseurs imipraminiques, dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antihypertenseurs alpha bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Autres bradycardisants

Risque de bradycardie excessive (addition des effets).

+ Dihydropyridines

Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs).

Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Dipyridamole (avec le dipyridamole IV)

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Neuroleptiques

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 8/28

Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Phénobarbital, (par extrapolation primidone)

Diminution des concentrations plasmatiques du propranolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).

+ Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêtabloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).

FERTILITE / GROSSESSE / ALLAITEMENT

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance. Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir rubrique **Surdosage**), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait (voir rubrique **Pharmacocinétique**).

La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie a été décrite pour certains bêta-bloquants peu liés aux protéines plasmatiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables suivants, présentés par fréquence et classe organe ont été rapportés :

- Fréquents (1 - 9,9 %).

Général : asthénie.

Affections cardiovasculaires : bradycardie, refroidissement des extrémités, syndrome de Raynaud.

Troubles du système nerveux central : insomnie, cauchemars.

- Peu fréquents (0,1 - 0,9 %).

Troubles digestifs : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées.

- Rares (0,01 - 0,09 %).

Général : sensations vertigineuses.

Système hématopoïétique : thrombocytopénie.

Affections cardiovasculaires : insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant, hypotension orthostatique pouvant être associée à une syncope, aggravation d'une claudication intermittente existante.

Troubles du système nerveux central : hallucinations, psychoses, modifications de l'humeur, confusion, impuissance.

Système cutané : purpura, alopecie, éruptions psoriasiformes, exacerbation d'un psoriasis, rash cutané.

Troubles neurologiques : paresthésies.

Vision : sécheresse oculaire, perturbation de la vision.

Système respiratoire : un bronchospasme peut survenir chez les patients présentant un asthme ou des antécédents d'asthme, avec parfois une issue fatale.

- Très rares (< 0,01 %).

Système endocrinien : hypoglycémie chez les sujets à risque (voir rubrique **Mises en garde et précautions d'emploi**).

Au niveau biologique : on a pu observer dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Système nerveux : des cas isolés de myasthénie ou d'exacerbation ont été rapportés.

- Fréquence inconnue notamment chez les enfants et adolescents.

Hypoglycémie et crises convulsives liées à l'hypoglycémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 9/28

permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

SURDOSAGE

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse :

- d'atropine, 1 à 2 mg en bolus ;
- de glucagon à la dose de 10 mg en bolus lent suivi si nécessaire d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure ; puis, si nécessaire :
- soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 microgrammes, l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 microgrammes ;
- soit de dobutamine 2,5 à 10 microgrammes/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquant :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg ;
- hospitalisation en soins intensifs ;
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquant, code ATC : C - Système cardio-vasculaire.

Le propranolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- l'absence d'activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective ;
- un effet anti-arythmique ;
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Le propranolol diminue le risque de récurrence de l'infarctus du myocarde et la mortalité particulièrement la mort subite.

PHARMACOCINETIQUE

Relation concentration-activité

Le blocage de l'effet du sympathique à l'effort (inhibition de la tachycardie) est obtenu avec des concentrations plasmatiques comprises entre 8 et 100 microgrammes/l (concentrations inhibitrices : CI 50 = 8 microgrammes/l ; CI 100 = 100 microgrammes/l). En tenant compte de la

variabilité inter-individuelle élevée des concentrations, un pic plasmatique de 100 microgrammes/l est obtenu avec 1 à 4 mg/kg/jour chez l'adulte (ou mieux 40 à 160 mg/m² de surface corporelle).

Pharmacocinétique

L'absorption est rapide et complète, mais le propranolol subit un effet de premier passage hépatique important. La concentration maximale est obtenue en 1 à 2 heures environ après l'administration orale.

Le propranolol est lié à plus de 90 % aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3 heures. Le volume de distribution est de 300 l/1,73 m², avec des concentrations élevées dans le foie et le système nerveux central. La clairance totale est de 900 à 1200 ml/min/1,73 m², la clairance hépatique étant de 800 à 900 ml/min.

Le propranolol est métabolisé dans le foie, notamment en 4-hydroxypropranolol, métabolite doté également de propriétés bêta-bloquantes. Les métabolites sont éliminés par le rein, sous forme glycuconjuguée, de même qu'une faible fraction de la molécule mère, inchangée (3 – 4 %) ou glycuconjuguée (15 – 20 %). L'élimination du propranolol et de ses métabolites est complète en 48 heures. La dialysance en épuration extra-rénale est d'environ 20 ml/min pour un débit de 250 ml/min.

Le propranolol passe la barrière placentaire et se retrouve dans le cordon (concentration : environ 1,5 fois celle du sang maternel).

La concentration dans le lait maternel est environ moitié de celle du sang. La quantité absorbée par le nourrisson serait ainsi inférieure à 1 % de la dose thérapeutique.

DUREE DE CONSERVATION : 2 ans.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Plaquette (PVC/Aluminium) : à conserver à une température ne dépassant 30°C.

Plaquette (PVDC/PVC/Aluminium) et flacon (PEHD) : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

UTILISATION / MANIPULATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION, DELIVRANCE, PRISE EN CHARGE

Liste I

Boîte de 50 comprimés sécables

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 10/28

RELPA[®] 40 mg cp pellic

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 20 mg (rond ; convexe ; gravé « RP20 » sur une face et « Pfizer » sur l'autre face ; orange) : Boîtes de 5 et de 6, sous plaquettes opaques.

Comprimé pelliculé à 40 mg (rond ; convexe ; gravé « REP40 » sur une face et « Pfizer » sur l'autre face ; orange) : Boîtes de 5, de 6 et de 10, sous plaquettes opaques.

COMPOSITION

	p cp
Élétriptan (DCI)	20 mg
ou	40 mg
(sous forme d'hydrobromure : 24,242 mg/cp à 20 mg ; 48,485 mg/cp à 40 mg)	

Excipients (communs) : Noyau : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. **Pelliculage :** dioxyde de titane (E171), hypromellose, lactose monohydraté, triacétate de glycérol et laque aluminique jaune orangé FCF (E110).

Excipients à effet notoire :

Lactose monohydraté (23 mg/cp à 20 mg ; 46 mg/cp à 40 mg).

Jaune orangé S (0,036 mg/cp à 20 mg ; 0,072 mg/cp à 40 mg).

INDICATIONS

Relpax est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Le comprimé de Relpax doit être pris aussi précocement que possible après le début d'une crise de céphalée migraineuse, mais il est également efficace lorsqu'il est pris à un stade ultérieur.

Il n'a pas été démontré que le comprimé de Relpax pris au cours de la phase d'aura prévient la crise de céphalée migraineuse. C'est pourquoi Relpax ne sera pris qu'au cours de la phase céphalalgique de la crise migraineuse.

Le comprimé de Relpax ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Adultes (18 à 65 ans) :

La dose initiale recommandée est de 40 mg.

- En cas de récurrence de la céphalée dans les 24 heures :

Si après soulagement de la crise initiale la céphalée réapparaît, une prise supplémentaire de la même dose de Relpax a démontré son efficacité dans le traitement de la récurrence. Si une seconde prise est nécessaire, un délai minimal de 2 heures doit être respecté entre les deux prises.

- En cas d'absence de réponse : Si le patient n'est pas soulagé dans les 2 heures suivant la première prise de Relpax, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise, dans la mesure où les études cliniques n'ont pas démontré l'efficacité d'une seconde dose. Les essais cliniques ont montré que les patients ne répondant pas au cours d'une crise sont néanmoins susceptibles de répondre au traitement pour des crises ultérieures. Les patients qui n'obtiennent pas une efficacité satisfaisante avec une dose de 40 mg (par ex : tolérance et absence de réponse au cours de 2 crises sur 3) peuvent être traités de manière efficace à une posologie de 80 mg (2 x 40 mg) au cours des crises ultérieures de migraine (cf Pharmacodynamie). Une deuxième dose de 80 mg ne doit pas être prise dans les 24 heures. La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 80 mg (cf Effets indésirables).

Patients âgés :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'élétriptan chez le patient âgé de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées de manière systématique en raison du faible nombre de patients de ce type inclus dans les essais cliniques. Par conséquent, l'utilisation de Relpax n'est pas recommandée chez ces patients.

Population pédiatrique :

- Adolescents (12 à 17 ans) :

L'efficacité de Relpax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

- Enfants (6 à 11 ans) :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Relpax chez les enfants âgés de 6 à 11 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Aucune donnée n'étant disponible avec Relpax chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'usage de ce médicament est contre-indiqué chez ce type de patients.

Patients présentant une insuffisance rénale :

Les effets de Relpax sur la tension artérielle étant amplifiés en cas d'insuffisance rénale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi), il est recommandé

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 11/28

d'instaurer le traitement à une posologie initiale de 20 mg chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. La posologie quotidienne maximale ne devra pas dépasser 40 mg. Relpax est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Mode d'administration :

Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.

CONTRE-INDICATIONS

Relpax est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité à l'hydrobromure d'élétriptan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- une insuffisance hépatique sévère ou insuffisance rénale sévère ;
- une hypertension artérielle modérément sévère à sévère ou hypertension artérielle légère non traitée ;
- une maladie coronarienne avérée, incluant une cardiopathie ischémique (angine de poitrine, antécédent d'infarctus du myocarde ou ischémie silencieuse confirmée). Patients présentant des vasospasmes d'une artère coronaire (angor de Prinzmetal), des signes et symptômes de cardiopathie ischémique ;
- des arythmies significatives ou une insuffisance cardiaque ;
- une maladie vasculaire périphérique ;
- des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT) ;
- administration concomitante d'ergotamine ou de dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) dans les 24 h qui précèdent ou qui suivent la prise d'élétriptan (cf Interactions) ;
- administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient aussi du jaune orangé S pouvant causer des réactions allergiques.

Relpax ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres inhibiteurs puissants du CYP 3A4, par exemple le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine et les inhibiteurs de la protéase (ritonavir, indinavir et nelfinavir).

Relpax ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic de migraine a été clairement établi. Relpax n'est pas indiqué dans le traitement de la migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou celui de la migraine basilaire.

Relpax ne doit pas être administré dans le traitement des céphalées « atypiques », c'est-à-dire des céphalées qui peuvent être liées à une affection potentiellement grave (accident vasculaire cérébral, rupture d'anévrisme), pour lesquelles une vasoconstriction cérébrovasculaire peut être dangereuse.

L'élétriptan peut être associé à des symptômes transitoires comprenant des douleurs ou une sensation d'oppression thoraciques qui peuvent être intenses et s'étendre au niveau de la gorge (cf Effets indésirables). Si de tels symptômes évoquent une cardiopathie ischémique, il faudra arrêter le traitement et des explorations appropriées devront être réalisées.

Patients présentant une insuffisance cardiaque :

Relpax ne doit pas être administré sans évaluation préalable dans les cas suivants : patients chez lesquels une cardiopathie asymptomatique est possible, patients ayant un risque de maladie coronarienne (par ex : patients souffrant d'hypertension artérielle, de diabète, patients fumeurs ou utilisant un traitement de substitution à la nicotine, hommes âgés de plus de 40 ans, femmes ménopausées et patients présentant des antécédents familiaux importants de maladie coronarienne). Le bilan cardiovasculaire peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des accidents cardiaques graves sont survenus chez des patients sans affection cardiaque sous-jacente, à la suite de l'administration d'agonistes 5-HT₁. Les patients chez lesquels une maladie coronarienne a été diagnostiquée ne doivent pas être traités par Relpax (cf Contre-indications). Des vasospasmes coronariens ont été associés au traitement par les agonistes des récepteurs 5-HT₁. De rares cas d'ischémie myocardique ou d'infarctus du myocarde ont été rapportés avec des agonistes des récepteurs 5-HT₁.

Les effets indésirables peuvent être plus fréquents en cas d'utilisation concomitante de triptans et de préparations de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Des augmentations légères et transitoires de la tension artérielle ont été observées avec des doses supérieures ou égales à 60 mg d'élétriptan (doses utilisées en clinique). Cependant, ces augmentations n'ont pas été accompagnées de manifestations cliniques dans les études cliniques réalisées.

Ce type d'effets a été nettement plus marqué chez des sujets âgés ou présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, on a observé une augmentation maximale moyenne de la pression artérielle systolique comprise entre 14 et 17 mm Hg (normal : 3 mm Hg) et de la pression

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 12/28

artérielle diastolique de 14 à 21 mm Hg (normal : 4 mm Hg).

Chez les sujets âgés, on a observé une augmentation maximale moyenne de la pression artérielle systolique de 23 mm Hg en comparaison à 13 mm Hg chez l'adulte jeune (placebo 8 mm Hg). Après la mise sur le marché, des augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez des patients recevant des doses de 20 et 40 mg d'élétriptan, ainsi que chez des patients sans insuffisance rénale et des sujets non âgés.

Céphalée par abus médicamenteux (CAM) :

L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

Syndrome sérotoninergique :

Des cas de syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'un traitement par triptans et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Ce syndrome peut être grave. Si un traitement associant l'élétriptan et les ISRS/IRSN s'avère nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, lors de l'augmentation de doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (cf Interactions).

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Effets des autres médicaments sur l'élétriptan :

- Dans les principaux essais cliniques sur l'élétriptan, aucune preuve d'interaction avec les bêtabloquants, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la flunarizine n'a été signalée, mais les données provenant d'études spécifiques d'interaction avec ces médicaments ne sont pas disponibles (excepté pour le propranolol, voir ci-dessous).
- Une analyse pharmacocinétique des données des essais cliniques par population a suggéré que les classes de médicaments suivantes : bêtabloquants, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, œstrogénothérapies substitutives, contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et inhibiteurs calciques, n'ont vraisemblablement pas d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'élétriptan.
- L'élétriptan n'étant pas un substrat pour la monoamine-oxydase, aucune interaction entre l'élétriptan et les inhibiteurs de la monoamine-

oxydase n'est à prévoir. Aucune étude formelle d'interaction n'a donc été réalisée.

- Au cours des études cliniques associant du propranolol (160 mg), du vérapamil (480 mg) et du fluconazole (100 mg), la C_{max} de l'élétriptan a été respectivement augmentée d'un facteur de 1,1, 2,2 et 1,4. Le facteur d'augmentation de l'ASC de l'élétriptan a été respectivement de 1,3, 2,7 et 2,0. Ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs, dans la mesure où ils n'ont pas été associés à des augmentations de la tension artérielle ou à la survenue d'effets indésirables par rapport à l'administration de l'élétriptan seul.
- Au cours des études cliniques portant sur l'érythromycine (1000 mg) et le kétoconazole (400 mg), inhibiteurs spécifiques et puissants de l'isoenzyme CYP 3A4, des augmentations significatives de la C_{max} de l'élétriptan (respectivement d'un facteur de 2 et 2,7) et de l'ASC (respectivement d'un facteur de 3,6 et 5,9) ont été observées. Cette augmentation de l'exposition a été associée à un allongement de la demi-vie de l'élétriptan de 4,6 à 7,1 heures avec l'érythromycine, et de 4,8 à 8,3 heures avec le kétoconazole (cf Pharmacocinétique). De ce fait, Relpax ne devra pas être utilisé en même temps que les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (c'est-à-dire kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, josacine) et les inhibiteurs de la protéase (ritonavir, indinavir et nelfinavir).
- Au cours des études cliniques portant sur l'administration orale de caféine et d'ergotamine, 1 et 2 heures après l'élétriptan, des augmentations mineures mais additives de la tension artérielle ont été observées, ce qui était prévisible compte tenu de la pharmacologie des deux médicaments. Par conséquent, il est recommandé que les médicaments contenant soit de l'ergotamine, soit des alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple : la dihydroergotamine) ne soient pas administrés dans les 24 heures suivant la prise de l'élétriptan. Réciproquement, au moins 24 heures doivent s'écouler après l'administration d'un produit contenant de l'ergotamine et avant l'administration d'élétriptan.

Effets de l'élétriptan sur les autres médicaments :

- Il n'existe aucune preuve *in vitro* ou *in vivo* que les posologies utilisées en clinique (et les concentrations associées) d'élétriptan puissent induire ou inhiber les enzymes du cytochrome P450 incluant les enzymes du CYP 3A4 responsables du métabolisme du médicament.

C'est pourquoi on considère qu'il est peu probable que l'élétriptan provoque des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par l'intermédiaire de ces enzymes.

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et syndrome sérotoninergique : des cas de patients présentant des symptômes

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 13/28

compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) lors de l'association d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSs) et des triptans ont été décrits (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

FERTILITE / GROSSESSE / ALLAITEMENT

Grossesse

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant des grossesses exposées à Relpax. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement de l'embryon et du fœtus, la mise bas ou le développement postnatal. En cours de grossesse, Relpax ne sera utilisé que s'il est clairement nécessaire.

Allaitement

L'élétriptan est excrété dans le lait maternel. Au cours d'une étude sur 8 femmes ayant reçu une dose unique de 80 mg, la quantité totale moyenne d'élétriptan dans le lait maternel pendant 24 heures dans ce groupe équivalait à 0,02 % de la dose. Toutefois, l'administration de Relpax chez la femme qui allaite doit être envisagée avec précaution. L'exposition du nourrisson peut être minimisée en évitant l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent le traitement.

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

Relpax a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La migraine ou le traitement par Relpax peuvent entraîner une somnolence ou des vertiges chez certains patients. Les patients doivent évaluer leur aptitude à réaliser des tâches complexes, notamment à conduire, lors des crises de migraine et après l'administration de Relpax.

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Relpax a été administré au cours d'études cliniques chez plus de 5 000 patients prenant une ou deux doses de 20, 40 ou 80 mg de Relpax.

Les effets indésirables les plus fréquents observés étaient les suivants : asthénie, somnolence, nausées et sensations vertigineuses.

Les études cliniques randomisées utilisant des doses de 20, 40 et 80 mg ont montré que l'incidence des événements indésirables tendait à être dose-dépendante.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants (avec une incidence $\geq 1\%$ et supérieure à celle observée sous placebo) ont été rapportés lors des essais cliniques chez des patients traités aux doses thérapeutiques. Les effets

indésirables sont classées par fréquence : fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ou rares ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$).

Système organe classe	
Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	
Fréquent	Pharyngite et rhinite
Rare	Infections du tractus respiratoire
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Rare	Lymphadénopathie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Peu fréquent	Anorexie
<i>Affections psychiatriques</i>	
Peu fréquent	Troubles de la pensée, agitation, confusion, dépersonnalisation, euphorie, dépression et insomnie
Rare	Labilité émotionnelle
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	Somnolence, céphalées, sensations vertigineuses, fourmillements ou troubles de la sensibilité, hypertonie, hypoesthésie et fatigabilité musculaire
Peu fréquent	Tremblements, hyperesthésie, ataxie, hypokinésie, trouble de l'élocution, stupeur et dysgueusie
<i>Affections oculaires</i>	
Peu fréquent	Vision anormale, douleur oculaire, photophobie et troubles lacrymaux
Rare	Conjonctivite
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Fréquent	vertiges
Peu fréquent	Douleur auriculaire, acouphènes
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquent	Palpitation et tachycardie
Rare	Bradycardie
<i>Affections vasculaires</i>	
Fréquent	Bouffée vasomotrice
Peu fréquent	Trouble vasculaire périphérique
Rare	Choc

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 14/28

<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquent	Sensation de constriction de la gorge
Peu fréquent	Dyspnée, troubles respiratoires et bâillements
Rare	Asthme et altérations de la voix
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Douleur abdominale, nausées, sécheresse de la bouche et dyspepsie
Peu fréquent	Diarrhée et glossite
Rare	Constipation, œsophagite, œdème de la langue et éructation
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Rare	Hyperbilirubinémie et augmentation de l'AST
<i>Affections de la peau et du tissu cutané</i>	
Fréquent	Transpiration
Peu fréquent	Rash et prurit
Rare	Troubles cutanés et urticaire
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	
Fréquent	Douleurs dorsales, myalgie
Peu fréquent	Arthralgie, arthrose et douleur osseuse
Rare	Arthrite, myopathie et contractions musculaires
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Peu fréquent	Augmentation de la fréquence de la miction, trouble des voies urinaires et polyurie
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Rare	Mastodynie et ménorragie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Sensation de chaleur, asthénie, symptômes thoraciques (douleur, oppression, pression), frissons et douleur
Peu fréquent	Malaise, œdème de la face, soif, œdèmes et œdèmes périphériques

Les événements indésirables courants signalés sous l'élétriptan sont typiques de ceux rapportés lors de l'administration d'agonistes 5-HT1. Au

cours de l'expérience après mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- Affections du système immunitaire : réactions allergiques, dont certaines pouvant être graves, incluant un œdème de Quincke.
- Affections du système nerveux : syndrome sérotoninergique, rares cas de syncope, accident cérébrovasculaire.
- Affections vasculaires : hypertension.
- Affections cardiaques : ischémie ou infarctus du myocarde, artériospasme coronarien.
- Affections gastro-intestinales : comme avec d'autres agonistes 5HT1B/1D, de rares cas de colites ischémiques ont été rapportés. Vomissements.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

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

SURDOSAGE

Des sujets ont reçu des doses uniques de 120 mg sans manifester d'effets indésirables significatifs. Cependant, d'après les données de pharmacologie de cette classe, une hypertension ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves peuvent survenir après un surdosage.

En cas de surdosage, les mesures thérapeutiques de soutien habituelles doivent être mises en œuvre si nécessaire. La demi-vie d'élimination de l'élétriptan est d'environ 4 heures, et, par conséquent, la surveillance des patients et le traitement après un surdosage par l'élétriptan doit se poursuivre pendant au moins 20 heures, ou le temps que les signes et les symptômes persistent.

Il n'a pas été établi quels étaient les effets d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale sur les concentrations sériques d'élétriptan.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine (5-HT1) ; code ATC : N02CC06 ; N : système nerveux central.

Mécanisme d'action :

L'élétriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires 5-HT1B et des récepteurs neuronaux 5-HT1D. L'élétriptan montre également une affinité importante pour les récepteurs 5-HT1F, ce qui peut contribuer à son mécanisme d'action antimigraineux. L'élétriptan montre une affinité modeste pour les récepteurs recombinants humains 5HT1A, 5-HT2B, 5-HT1E et 5-HT7.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 15/28

Efficacité et sécurité clinique :

L'efficacité et la sécurité de Relpax dans le traitement des crises de migraine ont été évaluées au cours de 10 essais contrôlés par placebo ayant inclus plus de 6 000 patients (tout groupe de traitements) aux posologies allant de 20 à 80 mg. Le soulagement de la céphalée se produit dans un délai de 30 minutes suivant l'administration orale.

Les taux de réponse (réduction de l'intensité de la douleur migraineuse modérée ou sévère à une douleur légère ou à une absence de douleur) ont été de 59 à 77 %, 2 heures après l'administration pour la posologie de 80 mg, de 54 à 65 % pour la posologie de 40 mg, de 47 à 54 % pour la posologie de 20 mg, et de 19 à 40 % pour le placebo.

Relpax s'est avéré également efficace dans le traitement des symptômes associés à la migraine, tels que vomissements, nausées, photophobie et phonophobie.

Les recommandations pour l'administration d'une dose allant jusqu'à 80 mg sont issues des études long terme en ouvert et d'une étude court terme en double aveugle où seule une tendance vers la significativité clinique a été observée.

Relpax est également efficace dans le traitement de la migraine cataméniale.

Il n'a pas été démontré que s'il est pris au cours de la phase d'aura, Relpax permettait de prévenir la crise de migraine. Par conséquent, Relpax doit être uniquement administré au cours de la phase céphalalgique de la crise migraineuse.

Dans une étude pharmacocinétique, non contrôlée *versus* placebo, portant sur des patients souffrant d'insuffisance rénale, des élévations plus importantes de la tension artérielle ont été enregistrées après une dose de 80 mg de Relpax par rapport à des volontaires sains (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Ces effets ne peuvent être expliqués par aucun changement pharmacocinétique mais pourraient correspondre à une réponse pharmacodynamique spécifique à l'élétriptan, chez les patients insuffisants rénaux.

PHARMACOCINETIQUE

Absorption :

L'élétriptan est rapidement absorbé et de manière importante par le tractus gastro-intestinal (au moins 81 %) après une administration orale. La biodisponibilité orale absolue chez l'homme et chez la femme est d'environ 50 %. Le T_{max} moyen est de 1,5 heure après l'administration orale. Il a été démontré que la pharmacocinétique était linéaire aux doses thérapeutiques (20 à 80 mg).

L'ASC et la C_{max} de l'élétriptan ont augmenté d'environ 20 à 30 % lors d'une administration orale au cours d'un repas riche en graisses. Après une administration orale pendant une crise de migraine, une réduction d'environ 30 % de l'ASC a été observée, et le T_{max} a été prolongé jusqu'à 2,8 heures.

Après des doses répétées (20 mg trois fois par jour) pendant 5 à 7 jours, la pharmacocinétique de l'élétriptan est restée linéaire et l'accumulation était prévisible. Lors d'administrations multiples de doses plus importantes (40 mg trois fois par jour, et 80 mg deux fois par jour), l'accumulation d'élétriptan sur 7 jours a été supérieure aux prévisions (d'environ 40 %).

Distribution :

Le volume de distribution de l'élétriptan après une administration intraveineuse est de 138 litres, indiquant une distribution dans les tissus. L'élétriptan n'est que modérément lié aux protéines (environ 85 %).

Biotransformation :

Les études *in vitro* indiquent que l'élétriptan est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome hépatique P450. Ce résultat est confirmé par des augmentations des concentrations plasmatiques de l'élétriptan suite à l'administration concomitante d'érythromycine et de kétoconazole, connus pour être des inhibiteurs sélectifs et puissants de l'isoenzyme CYP 3A4. Des études *in vitro* montrent également une légère participation de l'isoenzyme CYP 2D6, bien que les études cliniques n'aient indiqué aucune preuve du polymorphisme de cette enzyme.

Il existe deux métabolites circulants majeurs identifiés, contribuant significativement à la radioactivité plasmatique après l'administration d'élétriptan marqué au C^{14} . Le métabolite formé par N-oxydation n'a montré aucune activité dans les modèles animaux *in vitro*. Il est démontré que le métabolite formé par N-déméthylation a une activité similaire à l'élétriptan dans des modèles animaux *in vitro*. Une troisième zone de radioactivité dans le plasma n'a pas été formellement identifiée, mais il est très probable qu'il s'agisse d'un mélange de métabolites hydroxylés, qui ont été également observés, excrétés dans l'urine et les fèces. Les concentrations plasmatiques du métabolite actif N-déméthylé n'atteignent que 10 à 20 % de celles de la substance mère, et elles ne devraient donc pas contribuer significativement à l'action thérapeutique de l'élétriptan.

Élimination :

La clairance plasmatique totale moyenne de l'élétriptan après une administration intra-veineuse est de 36 l/h, avec une demi-vie plasmatique résultante d'environ 4 heures. La clairance rénale moyenne après administration orale est d'environ 3,9 l/h. La clairance non rénale représente environ 90 % de la clairance totale, indiquant que l'élétriptan est éliminé principalement par métabolisme.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers :

- Sexe : Une méta-analyse des différentes études de pharmacologie clinique et une analyse pharmacocinétique par populations des données des essais cliniques indiquent que le sexe n'a pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de l'élétriptan.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 16/28

- Sujets âgés (plus de 65 ans) : Bien que statistiquement non significative, une légère réduction (16 %) de la clairance, associée à une augmentation statistiquement significative de la demi-vie (d'environ 4,4 à 5,7 heures) est observée chez les personnes âgées (65 à 93 ans) par rapport aux adultes plus jeunes.
- Adolescents (12 à 17 ans) : La pharmacocinétique de l'élétriptan (40 et 80 mg) chez des adolescents migraineux, mesurée entre les crises, était similaire à celle observée chez des adultes sains.
- Enfants (6 à 11 ans) : La clairance de l'élétriptan n'est pas modifiée chez l'enfant par rapport à l'adolescent. Cependant, le volume de distribution est plus faible chez l'enfant, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques plus élevées que celles prévisibles, après administration d'une dose similaire chez l'adulte.
- Patients présentant une insuffisance hépatique : Les sujets souffrant d'insuffisance hépatique (Child-Pugh A et B) ont montré une augmentation statistiquement significative de l'ASC (34 %) et de la demi-vie. Il a été observé une légère augmentation de la C_{max} (18 %). Ce changement réduit d'exposition n'est pas considéré comme cliniquement pertinent.
- Patients présentant une insuffisance rénale : Les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 61 à 89 ml/min), modérée (clairance de la créatinine : 31 à 60 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) n'ont pas montré d'altérations statistiquement significatives des propriétés pharmacocinétiques de l'élétriptan ou de la liaison aux protéines plasmatiques. Des augmentations de la tension artérielle ont été observées dans ce groupe.

SECURITE PRECLINIQUE

Les données précliniques n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme d'après les études conventionnelles de tolérance, de toxicité à des doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction.

MODALITES DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

MODALITES MANIPULATION / ELIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE : LISTE I

NEXCARE™ COLDHOT COMFORT **coussin de maintien**

PRESENTATION, PROPRIETES

Le coussin thermique Nexcare™ ColdHot permet l'application de froid ou de chaud dans le traitement des douleurs d'origine rhumatismale, traumatique, inflammatoire.

Présentation	Dimensions ou taille	Réf	Code ACL	Code EAN
ColdHot Mini	12 × 11 cm	N1573D AB	60604 34	5902658066 092
ColdHot Classic	26 × 11 cm	N1570	60606 64	5902658066 108
ColdHot Comfort + housse de maintien	26 × 11 cm	N1571D AB	60611 32	5902658066 139
ColdHot Maxi	30 × 19,5 cm	N1578D AB	60611 49	5902658066 160
ColdHot Flexible Pack + housse Thinsulate™	23,5 × 11 cm	15710DA B	60611 55	5902658066 191
ColdHot Dos & Abdomen avec ceinture	S/M Tour de taille 53 à 100 cm	N15711S	60611 61	5902658066 207
ColdHot Dos & Abdomen avec ceinture	L/XL Tour de taille 100 à 136 cm	N15711L	60612 44	5902658066 214

En thérapie à froid : entorses, déchirures musculaires, ecchymoses, contusions, migraines, fièvres légères...

En thérapie à chaud : lombalgies, cervicalgies, torticolis...

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Marquage CE selon la directive 93/42. Non remb Séc soc.

Références Base Doc PHOENIX :

Nouvelle génération fabriquée avec un gel sûr, non-toxique et biodégradable, conforme à la directive européenne CE 84/449.

Les coussins sont livrés avec une housse de protection en jersey blanc sur laquelle est fixée une sangle élastique pour un maintien optimal du coussin, mains libres.

La sangle élastique contient du latex.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 17/28

Coussin constitué d'une enveloppe en cellophane résistant et sec, renfermant du gel visco-élastique bleu, diffus et homogène, restant souple et malléable jusqu'à - 18 °C, lui permettant de s'adapter à tous les reliefs anatomiques.

Mode d'utilisation :

- Utilisation en cryothérapie (réfrigérateur ou congélateur) : conserver le coussin à plat dans le réfrigérateur ou le congélateur, il sera toujours prêt à l'emploi.
 - Utilisation en thermothérapie :
 - . dans de l'eau chaude, immerger le coussin dans de l'eau juste portée à ébullition, après avoir retiré le récipient de la source de chaleur, 6 à 8 minutes
 - . au Micro-ondes, placer le coussin à plat dans le micro-ondes réglé à 640W et chauffer selon 6 cycles de 30 secondes. Entre chaque cycle, malaxer le coussin pour répartir la chaleur.
- Utiliser aussi longtemps qu'il ne génère pas de sensations gênantes. Chauffer à nouveau dès que le coussin est à température ambiante.

Précautions d'utilisation :

- En cryothérapie, ne pas utiliser plus de vingt minutes à la fois. Attendre 20 minutes avant de renouveler l'application.
- Ne pas appliquer sur une plaie ouverte sans la protéger.
- Pour la thermothérapie, tester la chaleur sur le dos de la main.

REMARQUE : L'utilisation préalablement indiquée au four micro-ondes, est déconseillée à présent par le laboratoire compte tenu de la puissance de certains appareils (risque d'éclatement).

EUPANTOL® 20 mg cp gastrorésis

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastrorésistant (ovale et biconvexe, portant sur une face « P20 » imprimé à l'encre brune ; jaune) : Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

			<i>p cp</i>
Pantoprazole exprimé	sodique en	sesquihydraté pantoprazole	20 mg

Excipients : Noyau : carbonate de sodium anhydre, mannitol (E421), crospovidone, povidone K90, stéarate de calcium. *Enrobage :* hypromellose, povidone K25, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), propylène glycol, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 : 1), polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, citrate de triéthyle. *Encre d'impression :* gomme laque, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), solution d'ammoniaque concentrée.

INDICATIONS

Eupantol est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :

- le reflux gastro-œsophagien symptomatique ;
 - le traitement d'entretien et la prévention des récurrences d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Eupantol est indiqué chez les adultes pour :
- la prévention des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez des patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus :

Reflux gastro-œsophagien symptomatique :

La dose orale recommandée est d'un comprimé d'Eupantol 20 mg par jour. Une amélioration des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. Si cette durée n'est pas suffisante, l'amélioration des symptômes sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires. Une fois les symptômes disparus, la récurrence des symptômes peut être prévenue par la prise à la demande de la dose de 20 mg une fois par jour, en prenant un comprimé si besoin. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 18/28

satisfaisant, la reprise d'une thérapie continue peut être envisagée.

Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien :

Pour le traitement à long terme, une dose d'entretien d'un comprimé d'Eupantol 20 mg par jour est recommandée, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récurrence. Eupantol 40 mg comprimé peut être utilisé dans ce cas. Après cicatrisation, la dose peut à nouveau être ramenée à Eupantol 20 mg comprimé.

Adultes :

Prévention d'ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez les patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS :

La dose orale recommandée est d'un comprimé d'Eupantol 20 mg par jour.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

La dose journalière de 20 mg de pantoprazole ne doit pas être dépassée chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

Sujet âgé :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

L'utilisation d'Eupantol n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge (cf Pharmacocinétique).

Mode d'administration :

Voie orale.

Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés. Ils doivent être avalés entiers avec un peu d'eau une heure avant un repas.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par pantoprazole, notamment en cas d'utilisation au long cours. En cas d'augmentation des enzymes hépatiques, le traitement doit être arrêté (cf Posologie et Mode d'administration).

Administration concomitante d'AINS :

L'utilisation d'Eupantol 20 mg pour la prévention d'ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs doit être limitée à des patients ayant besoin d'un traitement continu par AINS et présentant un risque accru de développer des complications gastro-intestinales. Le risque accru doit être évalué selon les facteurs de risque individuels, tels que l'âge avancé (> 65 ans), les antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'hémorragie digestive haute.

Tumeur gastrique maligne :

La réponse symptomatique à un traitement par pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et en retarder son diagnostic. En présence de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, anémie ou méléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une affection maligne doit être écartée.

D'autres examens doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.

Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH :

L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tels que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Interactions).

Influence sur l'absorption de la vitamine B12 :

Le pantoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.

Traitement à long terme :

Dans le cadre du traitement au long cours, notamment lorsque sa durée excède 1 an, les patients devront faire l'objet d'une surveillance régulière.

Infections bactériennes gastro-intestinales :

Le traitement par Eupantol peut mener à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que *Salmonella*, *Campylobacter* ou *C. difficile*.

Hypomagnésémie :

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients,

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 19/28

l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Fracture osseuse :

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) :

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Eupantol. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec les tests de laboratoire :

L'augmentation du taux de chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Eupantol doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Médicaments avec absorption pH-dépendante :

En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption d'autres médicaments, pour lesquels le pH gastrique est un élément déterminant de leur biodisponibilité orale, comme par exemple certains antifongiques azolés, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.

Inhibiteurs de la protéase du VIH :

L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tels que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Si l'association d'un inhibiteur de la protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique régulière (par exemple une surveillance de la charge virale) est recommandée. La dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. La posologie d'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait être ajustée.

Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine) :

L'association de pantoprazole avec la warfarine ou la phenprocoumone n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine, de la phenprocoumone, ou l'INR. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant un IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone de manière concomitante. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut provoquer des hémorragies, potentiellement fatales. Chez les patients traités simultanément par le pantoprazole et la warfarine ou la phenprocoumone, le suivi de l'INR et du temps de prothrombine est recommandé.

Méthotrexate :

Une augmentation des taux sanguins de méthotrexate a été rapportée chez certains patients lors de l'utilisation concomitante de fortes doses de méthotrexate (par exemple 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans les situations où de fortes doses de méthotrexate sont utilisées, comme par exemple dans le cancer et le psoriasis, un arrêt temporaire du traitement par le pantoprazole doit être envisagé.

Autres études d'interactions :

Le pantoprazole est largement métabolisé au niveau du foie, par le système enzymatique du cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 et les autres voies métaboliques comprennent l'oxydation par le CYP3A4. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine, et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol.

L'interaction du pantoprazole avec d'autres médicaments ou composés, métabolisés par le même système enzymatique, ne peut être exclue.

Les résultats d'une série d'études d'interactions ont montré que le pantoprazole n'influe pas sur le métabolisme des substances actives métabolisées par le CYP1A2 (comme la caféine, la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofénac, le naproxène), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 20/28

CYP2E1 (comme l'éthanol). Le pantoprazole n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.

Il n'existe pas d'interactions avec les antiacides administrés de manière concomitante.

Des études d'interactions ont été menées sur l'administration concomitante de pantoprazole et de différents antibiotiques (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été montrée.

Médicaments inhibant ou induisant le CYP2C19 :

Les inhibiteurs du CYP2C19 tels que la fluvoxamine peuvent augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Pour les patients suivant un traitement par pantoprazole au long cours à de fortes doses, ou pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, une réduction de la dose peut être envisagée.

Les inducteurs enzymatiques affectant le CYP2C19 et le CYP3A4 comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire les concentrations plasmatiques des IPPs, qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

FERTILITE / GROSSESSE / ALLAITEMENT

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né d'Eupantol.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Eupantol pendant la grossesse.

Allaitement

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du pantoprazole dans le lait maternel, mais le passage dans le lait maternel chez l'être humain a été rapporté. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, la décision d'arrêter l'allaitement ou celle d'arrêter/s'abstenir du traitement par Eupantol doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Eupantol pour la femme.

Fertilité :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de signe d'altération de la fertilité suite à l'administration de pantoprazole (cf Sécurité préclinique).

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

Le pantoprazole n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels peuvent survenir (cf Effets indésirables). Les patients présentant ce type d'effet indésirable ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

EFFETS INDESIRABLES

Environ 5 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables (EI). Les EI le plus souvent signalés sont une diarrhée et des céphalées, survenant tous deux chez environ 1 % des patients.

Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Effets indésirables du pantoprazole rapportés au cours des études cliniques et notifiés après commercialisation

Classe système-organe	
Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Rare	Agranulocytose
Très rare	Thrombopénie, leucopénie, pancytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Rare	Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Rare	Hyperlipidémies et augmentation des lipides (triglycérides, cholestérol), variations de poids
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, hypomagnésémie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi), hypocalcémie ⁽¹⁾ , hypokaliémie
<i>Affections psychiatriques</i>	

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 21/28

Peu fréquent	Troubles du sommeil
Rare	Dépression (et autres aggravations)
Très rare	Désorientation (et autres aggravations)
Fréquence indéterminée	Hallucinations ; confusion (en particulier chez les patients prédisposés, et aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
<i>Affections du système nerveux</i>	
Peu fréquent	Céphalées, vertiges
Rare	Dysgueusie
Fréquence indéterminée	Paresthésie
<i>Affections oculaires</i>	
Rare	Troubles de la vue/vision floue
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Polypes des glandes fundiques (bénins)
Peu fréquent	Diarrhée, nausées/vomissements, distension abdominale et ballonnements, constipation, sécheresse de la bouche, douleur et gêne abdominale
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Peu fréquent	Élévations des enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)
Rare	Augmentation de la bilirubine
Fréquence indéterminée	Lésion hépatocellulaire, ictère, insuffisance hépatocellulaire
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Peu fréquent	Rash cutané/exanthème/éruption, prurit
Rare	Urticaire, angioœdème
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, photosensibilité, lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)

Rare	Arthralgies, myalgies
Fréquence indéterminée	Contracture musculaire ⁽²⁾
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle (avec une possible évolution en insuffisance rénale)
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Rare	Gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue et malaise
Rare	Élévation de la température corporelle, œdème périphérique

⁽¹⁾ Hypocalcémie en association avec l'hypomagnésémie.

⁽²⁾ Contracture musculaire consécutive à une perturbation électrolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

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

SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage chez l'Homme ne sont pas connus.

Des doses atteignant 240 mg administrées par voie intraveineuse en deux minutes ont bien été tolérées.

Comme le pantoprazole est largement lié aux protéines, il n'est pas aisément dialysable.

En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée, à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC02).

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 22/28

Mécanisme d'action :

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique de l'estomac par un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales où il inhibe l'enzyme $H^+/K^+-ATPase$, c'est-à-dire au niveau de la phase terminale de sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs H_2 , le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité de l'estomac, et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible. Puisque le pantoprazole se lie à l'enzyme responsable de la phase terminale de la production acide, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que le produit soit administré oralement ou par voie intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques :

Les valeurs de gastrinémie à jeun augmentent sous pantoprazole. Dans la plupart des cas, lors des traitements de courte durée, elles ne dépassent pas les limites supérieures de la normale. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une augmentation excessive n'est rapportée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) n'est observée que dans une minorité de cas, pendant un traitement au long cours (de l'hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, d'après les études réalisées jusqu'à présent (cf Sécurité préclinique), la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques, tels que décrits chez l'animal, n'a pas été observée chez l'être humain.

Au vu des résultats des études menées chez l'animal, il n'est pas possible d'exclure totalement une influence sur les paramètres endocriniens de la thyroïde, lors de traitement au long cours de plus d'un an par pantoprazole.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de

CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

PHARMACOCINETIQUE

Absorption :

Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte même après administration d'une dose orale unique de 20 mg. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales, soit 1 - 1,5 µg/ml, sont atteintes en 2 heures à 2,5 heures environ après administration ; ces valeurs restent ensuite constantes après administrations multiples.

Les caractéristiques pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou administration répétée. Dans l'intervalle de dose de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

La biodisponibilité absolue observée après la prise des comprimés est d'environ 77 %.

L'administration concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur l'ASC, sur la concentration sérique maximale ni sur la biodisponibilité. Seule la variabilité sur le temps de latence sera augmentée par une absorption concomitante de nourriture.

Distribution :

La liaison aux protéines sériques du pantoprazole est d'environ 98 %. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg.

Biotransformation :

Le principe actif est presque exclusivement métabolisé par le foie. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 sous forme de métabolites conjugués par sulfatation. Une autre voie métabolique inclut l'oxydation par le CYP3A4.

Élimination :

La demi-vie terminale est d'environ 1 h et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Il existe quelques cas de sujets présentant une élimination ralentie. Du fait de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, la demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la durée d'action plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale représente la voie majeure d'excrétion (environ 80 %) pour les métabolites du pantoprazole, le reste étant éliminé dans les selles. Le métabolite principal à la fois dans le sang et les urines est le déméthylpantoprazole, sous forme sulfoconjuguée. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 h) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières :

Métaboliseurs lents :

Environ 3 % de la population européenne présentent un déficit de fonctionnement de l'enzyme CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 23/28

individus, le métabolisme du pantoprazole est principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, l'aire sous la courbe était en moyenne environ six fois supérieure chez les « métaboliseurs lents » comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs rapides »). La concentration plasmatique maximale augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie du pantoprazole.

Insuffisance rénale :

Aucune diminution de la dose n'est nécessaire lors de l'administration du pantoprazole chez les insuffisants rénaux (y compris les patients dialysés). Comme chez le sujet sain, la demi-vie du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement allongée (2 - 3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Insuffisance hépatique :

Malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 3 à 6 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 3 à 5 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,3) comparativement au sujet sain.

Sujet âgé :

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'a aucune incidence clinique

Population pédiatrique :

Après administration orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.

Après administration IV unique d'une dose de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, il n'a pas été observé de corrélation significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution étaient conformes aux données observées chez l'adulte.

SECURITE PRECLINIQUE

Les données non cliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'homme, au vu des essais pharmacologiques de sécurité, de toxicité par administrations répétées, et de génotoxicité.

Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques

a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la plus forte dose (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasies est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau hépatique chez le rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet sur la glande thyroïde n'est attendu.

Dans une étude de reproduction péri-postnatale visant à évaluer le développement osseux chez le rat, des signes de toxicité ont été observés sur la progéniture (mortalité, poids corporel moyen réduit, gain pondéral moyen réduit et diminution de la croissance osseuse) à des expositions (C_{max}) environ deux fois supérieures à l'exposition clinique humaine. A la fin de la phase de récupération, les paramètres osseux étaient similaires entre les groupes et les poids corporels avaient également tendance à être réversibles après une période de récupération sans médicament. L'augmentation de la mortalité n'a été rapportée que chez les rats qui n'étaient pas encore sevrés (jusqu'à l'âge de 21 jours), ce qui correspond aux nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans. La pertinence de ce résultat dans la population pédiatrique n'est pas claire. Une étude péri-postnatale antérieure menée chez le rat à des doses légèrement inférieures n'a identifié aucun effet indésirable à 3 mg/kg, comparativement à une faible dose de 5 mg/kg utilisée dans cette étude.

Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semble augmenter au cours de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

MODALITES DE CONSERVATION

Durée de conservation :

3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

MODALITES MANIPULATION / ELIMINATION

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE

LISTE II

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 24/28

GAVISCON® susp buv en sachet

FORMES et PRÉSENTATIONS

Suspension buvable (crème) : Sachets-dose de 10 ml, boîte de 24.

Suspension buvable (rose) : Flacon de 250 ml.

COMPOSITION

<i>Suspension buvable en sachet :</i>	<i>p sachet</i>
Alginate de sodium	500 mg
Bicarbonate de sodium	267 mg

Excipients : carbonate de calcium, carbomère (974P), saccharine sodique, arôme menthe naturelle, hydroxyde de sodium, eau purifiée. Conservateurs : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et parahydroxybenzoate de propyle (E 216).

Excipients à effet notoire : chaque sachet contient 145 mg (soit 6,3 mmol) de sodium, 40,00 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et 6,00 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

<i>Suspension buvable en flacon :</i>	<i>p 10 ml</i>
Alginate de sodium	500 mg
Bicarbonate de sodium	267 mg

Excipients : carbonate de calcium, carbomère (974 P), saccharine sodique, arôme fenouil (anéthol de fenouil, alcool benzylique), hydroxyde de sodium, érythrosine (E 127), eau purifiée. Conservateurs : parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et parahydroxybenzoate de propyle (E 216).

Excipients à effet notoire : 100 ml de suspension contiennent 1,45 g (soit 63 mmol) de sodium, 0,400 g de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et 0,060 g de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

1 ml contient 50 mg d'alginate de sodium et 26,7 mg de bicarbonate de sodium.

INDICATIONS

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie : 1 sachet ou 2 cuillères à café (soit 10 ml) 3 fois par jour après les 3 principaux repas et éventuellement le soir au coucher.

Cette posologie peut être doublée en cas de reflux ou d'inflammation œsophagienne sévères.

Voie orale.

Flacon : Bien agiter avant emploi.

Durée du traitement :

Si les symptômes ne s'améliorent pas après 7 jours de traitement, il convient de reconsidérer la situation clinique.

Mode d'administration :

Voie orale.

Bien agiter le flacon avant emploi.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Suspension buvable en sachet :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament en contient 145 mg (6,3 mmol) par sachet de 10 ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du calcium. Chaque sachet contient 160 mg de carbonate de calcium. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant une hypercalcémie, une néphrocalcinose et ayant des calculs rénaux.

Suspension buvable en flacon :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 145 mg de sodium pour 2 cuillères à café. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du calcium : 160 mg de carbonate de calcium pour 2 cuillères à café. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant une hypercalcémie, une néphrocalcinose et ayant des calculs rénaux.

INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Par mesure de précaution, un délai de 2 heures (si possible) doit être envisagé entre la prise de Gaviscon et d'autres médicaments, tels que acide acétylsalicylique, antihistaminiques H2, lansoprazole,

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 25/28

bisphosphonates, les cationiques, certains antibiotiques (fluoroquinolones, cyclines, lincosamides), les digitaliques, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les diurétiques thiazidiques et apparentés, les neuroleptiques phénothiaziniques, le sulpiride, certains bêtabloquants, la pénicillamine, les ions (fer, phosphore, fluor), le zinc, le strontium, la chloroquine, le dolutégavir, l'élvitavir, le fexofénadine, le lédipasvir, la rosuvastatine, le téflunomide, l'ulipristal, l'estramustine.

FERTILITE / GROSSESSE / ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études cliniques menées chez plus de 500 femmes enceintes, ainsi qu'une grande quantité de données provenant de l'expérience post-marketing n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique des substances actives pour le fœtus ou le nouveau-né.

Gaviscon peut être utilisé pendant la grossesse, si nécessaire.

Allaitement :

Aucun effet des substances actives n'a été mis en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme traitée. Gaviscon peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité :

Les données cliniques ne suggèrent pas que Gaviscon ait un effet sur la fertilité humaine aux doses thérapeutiques.

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

Gaviscon n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes

Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions anaphylactiques et

	anaphylactoïdes, réactions d'hypersensibilité telles que l'urticaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Effets respiratoires tels que bronchospasme

Déclaration des effets indésirables suspectés :

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

SURDOSAGE

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique. Le patient peut présenter une distension abdominale.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien (RGO), code ATC : A02BX.

Les caractéristiques physicochimiques du gel Gaviscon, formé au contact du liquide gastrique acide, lui confèrent les 3 propriétés suivantes :

- sa légèreté lui permet de flotter au-dessus du contenu gastrique au niveau de la jonction gastro-œsophagienne,
- sa viscosité et sa cohérence forment une barrière physique qui s'oppose au reflux (diminution du nombre de reflux). En cas de reflux sévère, le gel régurgite en premier dans l'œsophage et s'interpose entre la paroi œsophagienne et le liquide gastrique irritant,
- son pH alcalin se substitue au pH acide du liquide de reflux. La pH-métrie gastrique montre que l'administration de Gaviscon augmente le pH de 2 unités au niveau du cardia mais ne modifie pas le pH dans le reste de l'estomac.

Son efficacité pharmacologique est confirmée par les études de pH-métrie œsophagienne qui montrent que Gaviscon réduit de façon significative le pourcentage de temps global passé à pH acide dans l'œsophage ($\text{pH} < 4$), ainsi que le nombre et la durée moyenne des épisodes de reflux.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 26/28

L'efficacité de Gaviscon sur les symptômes de reflux a été notamment établie chez des patients ayant eu une œsophagite de grade I ou II préalablement cicatrisée.

PHARMACOCINETIQUE

Gaviscon se transforme immédiatement dans l'estomac au contact du liquide acide en un gel mousseux léger (dégagement de bulles de gaz carbonique), visqueux (précipité d'alginates), de pH proche de la neutralité.

Ce gel persiste durablement (2 à 4 heures) à la partie supérieure de l'estomac et s'évacue au fur et à mesure de la vidange gastrique. Il ne modifie pas le transit.

Les alginates (polysaccharides non absorbables) sont complètement éliminés par voie digestive.

SECURITE PRECLINIQUE

Aucune donnée préclinique significative n'a été rapportée.

MODALITES DE CONSERVATION

Flacon :

Durée de conservation avant ouverture :

3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après première ouverture :

3 mois.

Sachet-dose :

Durée de conservation du sachet :

2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

MODALITES MANIPULATION / ELIMINATION

Flacon :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Sachet-dose :

Pas d'exigences particulières.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 20SP-BP PP U32	Session 2020	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 27/28

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

PAGE AU FORMAT A3

ANNEXE 1 (À RENDRE AVEC LA COPIE)

TABLEAU DES SPÉCIALITÉS

NOM DCI DOSAGE FORME GALENIQUE	LISTE ET/OU LEGISLATION PARTICULIERE	CLASSE PHARMACOLOGIQUE ET/OU THERAPEUTIQUE PRECISE	INDICATION THERAPEUTIQUE SUCCINCTE (DANS LE CADRE DE L'ORDONNANCE)	UTILISATION ET/OU MODE D'EMPLOI
PROPRANOLOL® 40 mg Chlorhydrate de propranolol 40 mg / cpr Comprimés sécables	Liste I			
RELPAx® 40 mg Elétriptan 40 mg / cpr Comprimés pelliculés	Liste I			
EUPANTOL® 20 mg Pantoprazole 20 mg / cpr Comprimés gastro- résistants	Liste II			
GAVISCON® Alginate de sodium 500 mg / sachet Bicarbonate de sodium 267 mg / sachet Suspension buvable en sachets-dose	Pas de liste			