

BREVET PROFESSIONNEL PRÉPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2021

SOUS-ÉPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ÉCRIT

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®	
DAFALGAN CODEINE®	p. 5/28 à 14/28
ALGESAL SURACTIVE® crème	p.14/28 à 15/28
DOLIPRANE®	p.16/28 à 21/28
LYSANXIA®	p. 21/28 à 27/28
GENU DYNASTAB	p. 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 :21SP-BP PP U32	Session 2021	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 : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 2/28

Docteur Georges DURANT
Médecine générale
45 rue de Tour
59 000 LILLE France
durant.g@free.fr
☎(+33) 3 20 22 34 56
n° 59 1 03467 1 / 0 1 22 1

Date : *Jour de l'examen*

*Madame Lise BERNARD
Née le 12 janvier 1979*

DAFALGAN CODEINE comprimés
(Paracétamol 500 mg, codéine 30 mg) une boîte
2 comprimés le soir au coucher

ALGESAL suractivé crème
(Acide salicylique, diéthylamine, myrtécaïne) un tube GM
1 application en massage 2 à 3 fois par jour sur le genou douloureux

DOLIPRANE (Paracétamol 500 mg) trois boîtes
2 comprimés matin, midi et à 17 h

Pour maintenir l'entorse : délivrer une genouillère GENU DYNASTAB

LYSANXIA solution buvable (Prazépam 15 mg/ml) un flacon
20 gouttes le soir pendant un mois à renouveler

Georges DURANT

ORIGINAL A CONSERVER PAR LE MALADE

Membre d'une A.G.A, le règlement des honoraires par chèque est accepté

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	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

Principe Actif	Voie	Doses Maximales	
Désignation		Par prise	Par 24h
Codéine (base)	Orale	0,100g	0,300g
Paracétamol	Orale	1g	4g
Prazépam	Orale	0,04g	0,06g

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 4/28

DAFALGAN CODEINE®

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 40, sous plaquettes.

Comprimé effervescent sécable : Boîte de 2 tubes de 8.

Modèle hospitalier : Boîte de 40, sous film thermosoudé.

COMPOSITION

Comprimé pelliculé :	p comprimé
Paracétamol	500 mg
Codéine phosphate hémihydraté	30 mg

Excipients : povidone, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, agent filmogène blanc (hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), propylène glycol (E1520)).

Excipient à effet notable : un comprimé contient moins de 1,6 mg de sodium.

Comprimé effervescent sécable :	p comprimé efferv
Paracétamol	500 mg
Codéine phosphate	30 mg

Excipients : Bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, acide citrique anhydre, sorbitol (E420), docusate de sodium, benzoate de sodium (E211), povidone, aspartam (E951), arôme naturel pamplemousse (dont fructose, glucose, saccharose et sulfites).

Excipients à effet notable : un comprimé contient 30 mg d'aspartam (E951) (source de phénylalanine), 58,5 mg de benzoate de sodium (E211), 5 mg de fructose, 4 mg de glucose, 5 mg de saccharose, 385 mg de sodium, 300 mg de sorbitol (E420) et du sulfite.

INDICATIONS

Dafalgan Codéine est indiqué chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité

modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Toujours respecter un intervalle de 6 heures entre deux prises.

La posologie usuelle dépend de l'âge et du poids du patient (voir tableau posologique ci-dessous) :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle min imum entre chaque administratio n	Dose journalière maxi male
31 à 50 kg (environ 12 à 15 ans)	1 comprimé soit 500 mg paracétamol + 30 mg codéine	6 heures	4 comprimés par jour soit 2 g paracétamol + 120 mg codéine
> 50 kg (environ 15 à 18 ans)	1 (à 2) comprimé soit 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg codéine	6 heures	6 comprimés par jour soit 3 g paracétamol + 180 mg codéine
Adulte	1 (à 2) comprimé soit 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg codéine	6 heures	6 (à 8) comprimés par jour soit 3 (à 4) g paracétamol + 180 (à 240) mg codéine

Adultes :

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 5/28

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés **par jour (posologie maximale)**. La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

Population pédiatrique :

Enfants âgés de moins de 12 ans :

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine. (Cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Enfants âgés de 12 à 18 ans :

Il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'adolescent** et donc de choisir une présentation adaptée.

La dose quotidienne recommandée est :

- d'environ 60 mg/kg/jour de **paracétamol** à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures,
- d'environ 3 mg/kg/jour de **codéine** à répartir en 4 prises, soit environ 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures.

Chez les adolescents de plus de 50 kg :

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 1 comprimé par prise. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la dose peut être de 2 comprimés par prise, **sans dépasser 6 comprimés par jour (posologie maximale)**.

Populations particulières :

Sujet âgé :

La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :

- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**,

- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique), et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.

Autres :

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Doses maximales recommandées :

Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

La dose **totale** quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg.

La dose **totale** quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder (cf Surdosage) :

- 80 mg/kg/jour chez l'enfant de **moins de 37 kg**,
- 3 g par jour chez l'enfant de **38 kg à 50 kg**,
- 4 g par jour chez l'adulte et l'enfant de **plus de 50 kg**.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 6/28

Mode d'administration : voie orale

Comprimé pelliculé :

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

Comprimé effervescent :

Les comprimés effervescents doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés.

CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Liées au paracétamol :

- Hypersensibilité au paracétamol
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :

- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépressur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Pour éviter un risque de surdosage :

- Vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription.
- Respecter les doses maximales recommandées (cf Posologie et Mode d'administration).

Liées au paracétamol :

Chez l'adulte de plus de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

Liées à la codéine :

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une **prescription médicale**.

La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

Métabolisme CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu.

Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut présenter ce déficit. Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence, leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 7/28

circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals. Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-Américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

Utilisation en post-opératoire chez les enfants :

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalotomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire entraîner le décès (cf Contre-indications). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant, des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée :

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

Effet sur le Système Nerveux Central :

Les effets des opioïdes sur le système nerveux central (SNC) peuvent provoquer une dépression respiratoire grave qui peut être mortelle. Les effets déprimeurs des opioïdes sur le SNC, dont la dépression respiratoire et la sédation, doivent être pris en compte en cas d'une pathologie intracrânienne connue ou suspectée, par exemple : traumatisme crânien ou d'autres lésions intracrâniennes. De plus, ces effets sur le

SNC peuvent compliquer l'évaluation neurologique.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez le patient épileptique, compte tenu de leur capacité de réduire le seuil de crise. L'utilisation prolongée d'antalgiques, dont les opioïdes, augmente le risque d'une céphalée par abus médicamenteux.

Un traitement par opioïdes, particulièrement en cas d'utilisation chronique, peut déclencher une hyperalgésie chez certains sujets.

Effets respiratoires :

Les opioïdes provoquent des dépressions respiratoires par des effets dépressifs sur le SNC. Le risque de dépression respiratoire peut augmenter en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments et en cas de facteurs pharmacogénétiques.

Effets gastro-intestinaux :

La constipation, qui peut se révéler réfractaire à un traitement par laxatif, constitue un effet indésirable du traitement opioïde et nécessite une surveillance du transit intestinal. Les nausées et les vomissements font partie également des effets indésirables du traitement opioïde. Chez certains sujets, l'incidence des nausées et des vomissements peut diminuer avec le développement d'une tolérance. L'administration d'opioïdes peut masquer les symptômes d'une affection abdominale aiguë. Certains opioïdes, dont la morphine, peuvent augmenter la pression sur le sphincter d'Oddi, ce qui suggère de prendre des précautions d'utilisation en cas de maladie des voies biliaires, par exemple : la pancréatite et la cholélithiase, même si un effet définitif n'a pas été déterminé.

Effets dermatologiques :

Le prurit est un effet indésirable d'un traitement opioïde.

Effets hormonaux :

Les opioïdes peuvent baisser les taux hormonaux et doivent être utilisés avec précaution chez le patient atteint de troubles hormonaux.

Effets immunologiques :

Certains opioïdes, dont la morphine, peuvent inhiber la fonction immunologique. L'importance clinique de cet effet n'a pas été déterminée.

Effets musculo-squelettiques :

Un traitement opioïde peut provoquer une rigidité musculaire et une myoclonie.

Effets sur les voies urinaires :

Les opioïdes peuvent provoquer une rétention urinaire par une diminution du tonus des muscles lisses dans la vessie et la perception de la distension vésicale par une inhibition du réflexe de miction. Par conséquent, les opioïdes doivent

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 8/28

être utilisés avec précaution chez le patient atteint de striction urétrale ou une hypertrophie prostatique.

Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires :

Les patients atteints d'hypovolémie ou d'hypotension seront surveillés pour tout effet hémodynamique éventuel.

Tolérance :

Une diminution de l'efficacité antalgique ou de la tolérance peut survenir avec une utilisation prolongée d'opioïdes. Une tolérance croisée n'est pas complète parmi les opioïdes et une tolérance peut se développer à des vitesses différentes pour les divers opioïdes.

Précautions d'emploi :

Sujet âgé :

Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins (cf Posologie et Mode d'administration).

Liées au paracétamol :

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids < 50 kg,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min (cf Posologie et Mode d'administration, Pharmacocinétique),
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
- déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour), d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation, hypovolémie (cf Posologie et Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Liées à la codéine :

- L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.
- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension,

- En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.
- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
- Le sujet âgé peut subir un risque accru d'effets indésirables associés aux opioïdes tels la dépression respiratoire et la constipation. De plus, le sujet âgé a une probabilité plus élevée d'utilisation concomitante de médicaments et ceci peut augmenter le risque d'interactions médicamenteuses.

Liées à la présence des excipients à effet notoire :

Comprimé pelliculé :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Comprimé effervescent :

- Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
- Ce médicament contient 300 mg de sorbitol (E420) par comprimé effervescent. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament. Ce médicament contient 58,5 mg de benzoate de sodium (E211) par comprimé effervescent.
- Ce médicament contient 5 mg de fructose par comprimé.
- Ce médicament contient 4 mg de glucose par comprimé. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient 385 mg de sodium par comprimé effervescent, équivalent à 19,25 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. La posologie quotidienne maximale de ce produit est équivalente à 154 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. Dafalgan Codéine, comprimé effervescent sécable a une teneur élevée en sodium ; en

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 9/28

tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé.

- Ce médicament contient 30 mg d'aspartam (E951) par comprimé effervescent. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.
- Ce médicament contient du « sulfite » et peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

INTERACTIONS

Liées au paracétamol :

Antivitamines K :

Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.
Contrôle plus fréquent de l'INR.
Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Flucloxacilline :

La prudence est recommandée lorsque le paracétamol est administré de façon concomitante avec la flucloxacilline en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion tel qu'une insuffisance rénale sévère, un sepsis, une malnutrition ou un alcoolisme chronique. Une surveillance étroite est recommandée afin de détecter l'apparition de AMTAE, par la recherche de la 5-oxoproline urinaire.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Liées à la codéine :

Associations déconseillées :

Agonistes-antagonistes morphiniques

(buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) :

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec

risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Alcool :

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

Morphiniques antagonistes partiels :

Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

Associations à prendre en compte :

Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) :

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

Autres dépresseurs du SNC :

antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques :

Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Lié au paracétamol :

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants.

Lié à la codéine :

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En conséquence, si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, l'utilisation ponctuelle de Dafalgan Codéine peut être envisagée au cours de la grossesse ; cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite possible.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 10/28

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

Allaitement :

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

Fertilité :

Lié au paracétamol :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Lié à la codéine :

Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au paracétamol :

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique (hypotension, en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, amylase, gamma-glutamyl transférase), d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

Liés à la codéine :

- Aux doses thérapeutiques : les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés.
Possibilité de :
- sédation, euphorie, dysphorie, hallucination,
- myosis, myoclonies, rhabdomyolyse, paresthésies, syncope, tremblements, rétention urinaire, insuffisance rénale,
- réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
- constipation, nausées, vomissements,
- somnolence, états vertigineux,
- bronchospasme, dépression respiratoire (cf Contre-indications),
- syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.
- Il existe un risque d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 11/28

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

Surdosage en paracétamol :

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel chez l'enfant en une seule prise, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine, et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Conduite à tenir :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol, dès que possible à partir de la 4^{ème} heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.

- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

Surdosage en codéine :

- Signes chez l'adulte : dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).
- Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histamine-libération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.
- Conduite d'urgence :
- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antalgique périphérique/analgésique opioïde, Code ATC : N02BE51. N : système nerveux central.

Mécanisme d'action :

- Paracétamol : antalgique, antipyrétique.
- Phosphate de codéine : antalgique central.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs nociceptives.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 12/28

PHARMACOCINÉTIQUE

Le paracétamol et la codéine ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

Paracétamol :

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxication massive, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale (cf Posologie et Mode d'administration), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie et Mode d'administration).

Codéine :

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 à 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent

avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine. L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi intégralement par voie rénale (85 à 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 à 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.

Lié au paracétamol :

Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

Les études précliniques conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de toxicité à dose répétée et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

Chez le rat, des effets sur la fertilité chez le mâle (oligospermie, motilité spermatique anormale et diminution du potentiel fertilisant des spermatozoïdes) à forte dose (500 et 1000 mg/kg de poids corporel par jour) ont été observés.

Lié à la codéine :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 13/28

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

3 ans.

Comprimé effervescent :

A conserver dans l'emballage extérieur,
à l'abri de l'humidité.

MODALITÉS

MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

ALGESAL SURACTIVE® crème

FORMES et PRÉSENTATIONS

Crème : Tubes de 40 g et de 100 g.

COMPOSITION

	<i>p 100 g</i>
Acide salicylique	6,54 g
Diéthylamine	3,46 g
Myrtécaïne	1,00 g

Excipients : monostéarate d'éthylèneglycol, paraffine liquide légère, alcool cétylique, huile de ricin polyoxyéthylénée, stéarate de macrogol 300, glycérides polyglycosés saturés, monostéarate de glycérol, composition lavandin (huile essentielle de lavandin grosso, huile essentielle et fractions d'huile essentielle d'eucalyptus de Chine, linalol, acétate de linalyle, camphre racémique), acide chlorhydrique, eau purifiée.

INDICATIONS

Traitement local d'appoint des douleurs
d'origine musculaire et tendino-ligamentaire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans.

Appliquer en massages locaux sur la zone douloureuse 2 à 3 fois par jour, jusqu'à pénétration complète du produit.

Se laver les mains après utilisation.

CONTRE-INDICATIONS

- Allergie aux salicylés, aux substances d'activité proche ou à un autre composant (anesthésiques locaux...).
- Ne pas utiliser sur les muqueuses, les yeux, une dermatose suintante, un eczéma, une lésion infectée ou une plaie ni sous pansement occlusif.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Ce médicament contient de l'huile de ricin et de l'alcool cétylique et peut provoquer des

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 14/28

réactions cutanées locales (par exemple eczéma).

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène et entraîner, à dose excessive, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et l'enfant.

Précautions d'emploi :

Ne pas utiliser sur les muqueuses, les yeux, une dermatose suintante, un eczéma, une lésion infectée ou une plaie, ni sous pansement occlusif.

Respecter les posologies et les conseils d'utilisation, en particulier :

- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps ;
- ne pas appliquer en cas d'allaitement.

Après usage, il est nécessaire de se laver les mains pour éviter tout contact involontaire du produit avec les yeux et les muqueuses.

INTERACTIONS

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament, du fait :

- de l'absence de données cinétiques sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait,
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

EFFETS INDÉSIRABLES

Réaction allergique locale nécessitant l'arrêt du traitement.

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.ansm.sante.fr.

PHARMACODYNAMIE

A visée antalgique (M : système locomoteur).

Code ATC : M02AX10.

Association de salicylate de diéthylamine, à visée antalgique, et de myrtécaïne, anesthésique local.

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

3 ans.

A conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C.

MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

Non remb Séc soc.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 15/28

DOLIPRANE® 500 mg

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé (blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Comprimé effervescent (blanc) : Boîte de 2 tubes de 8.

Gélule (jaune et bleu) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Poudre pour solution buvable (blanche) : Sachets-dose, boîte de 12.

COMPOSITION

Comprimé :	p cp
Paracétamol	500 mg

Excipients : povidone K30, talc, carboxyméthylamidon, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium.

Comprimé effervescent :	p cp efferv
Paracétamol	500 mg

Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, mannitol, leucine, carbonate de sodium anhydre, saccharine sodique, arôme orange*, povidone, laurilsulfate de sodium.

* Composition de l'arôme orange : maltodextrine, huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, gomme arabique, extrait de zeste d'orange, aldéhyde acétique, huile d'orange, alcool isopropylique, butyrate d'éthyle, triacétine, linalol, dioxyde de soufre, terpinéol, métabisulfite de sodium (E223), métabisulfite de potassium (E224), butylhydroxyanisole, citral, octanal, acétate

Population pédiatrique :

Il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.

d'éthyle, aldéhyde C6, eucalyptol, carvone, alcool hexylique, hexylacétone, alcool isoamylique, hexanoate de méthyle, crotonate d'éthyle, acétate d'isoamyle, butanoate de méthyle, propionate d'éthyle, acide citrique, vitamine E.

Excipients à effet notoire : sodium (205 mg/cp efferv), métabisulfite de sodium (E223), métabisulfite de potassium (E224).

Gélule :	p gélule
Paracétamol	500 mg

Excipients : amidon de riz, distéarate de glycérol, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer rouge (E 172), bleu patenté V (E131).

Poudre pour solution buvable :	p sachet
Paracétamol	500 mg

Excipients : povidone, benzoate de sodium, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane (E171), saccharose, arôme orange en poudre (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange).

INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit à partir de 8 ans).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

- **Pour les enfants ayant un poids de 27 à 40 kg** (environ de 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé ou 1 gélule ou 1 sachet à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés ou 4 gélules ou 4 sachets par jour** ;
- **Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg** (environ de 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé ou 1 gélule ou 1 sachet à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser**

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 16/28

6 comprimés ou 6 gélules ou 6 sachets par jour.

Chez les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :

La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés ou gélules ou sachets à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 h minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, **soit 6 comprimés ou 6 gélules ou 6 sachets par jour.**

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, **soit 8 comprimés ou 8 gélules ou 8 sachets par jour.**

Toujours respecter un intervalle de 4 h entre les prises.

Doses maximales recommandées :

Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit, de préférence de 6 heures**, et d'au moins 4 heures.
- Chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de **8 heures**. La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour, soit 6 comprimés, 6 gélules ou 6 sachets.

Autres situations cliniques :

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :

- adultes de moins de 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de

75 ans ou de plus de 65 ans et polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholestémie familiale (maladie de Gilbert).

Mode d'administration :

Voie orale.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

Comprimé et gélule :

A avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

Comprimé effervescent :

Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.

Sachet :

Agiter le sachet avant l'emploi. Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits). Remuer et boire immédiatement après.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Comprimé, comprimé effervescent et gélule : enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de fausse-route.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- Chez l'enfant de moins de 38 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 17/28

- Chez l'enfant de 38 kg à moins de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).

Précautions d'emploi :

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à dose thérapeutique, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédents de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie et Mode d'administration) :

- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids (cf Posologie et Mode d'administration).

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

Comprimé effervescent :

Ce médicament contient 205 mg de sodium par comprimé effervescent, ce qui équivaut à 10,25 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS. La dose quotidienne maximum de ce médicament (8 comprimés effervescents) est équivalente à 82 % de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS, pour un adulte.

Doliprane 500 mg, comprimé effervescent, a une teneur élevée en sodium. Ceci est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

Ce médicament contient du « sulfite » qui peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques) sévères et des bronchospasmes (gêne respiratoire).

Poudre pour solution buvable :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par sachet, c'est-à-dire « sans sodium ».

INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux [warfarine et autres antivitamines K (AVK)] : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/jour) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline,

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 18/28

en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.

- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interaction avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode de la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontre l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale.

Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol *in utero* produisent des résultats non concluants.

Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse. Cependant, il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

Allaitement :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Fertilité :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

EFFETS INDÉSIRABLES

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très exceptionnel : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 19/28

hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : 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

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie et Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique, en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou par voie orale si possible **avant** la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides, code ATC : N02BE01 (N : système nerveux central).

Mécanisme d'action :

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après l'ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 20/28

par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détecté par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : La capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé et gélule :

Durée de conservation :

3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Poudre pour solution buvable :

Durée de conservation :

2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Comprimé effervescent :

Durée de conservation :

3 ans.

A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LYSANXIA® 15 mg/ml sol buv

FORMES et PRÉSENTATIONS

Solution buvable à 15 mg/ml : Flacon de 20 ml (600 gouttes), avec compte-gouttes.

COMPOSITION

	<i>p 100 ml</i>
Prazépam	1,500 g

Excipients : propylèneglycol, éthyldiéthylèneglycol (éther monoéthylique du diéthylèneglycol, purifié par rectification), saccharine sodique, polysorbate 80, menthol, anéthole, bleu patenté V.

1 ml de solution correspond à 30 gouttes contenant 15 mg de prazépam.

INDICATIONS

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

L'utilisation du prazépam n'est pas recommandée chez l'enfant.

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

- Chez l'adulte : en pratique courante, 10 à 30 mg par jour répartis en plusieurs prises au cours de la journée, soit 20 à 60 gouttes par jour.
- Chez l'enfant, le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Durée du traitement :

- Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait **pas excéder 8 à**

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 21/28

12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risques d'accidents neurologiques à type de convulsions, en particulier chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement prescrites.

Tolérance pharmacologique :

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de

pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage. Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. Ceci n'est pas attendu avec le prazépam en raison de sa longue demi-vie (cf Pharmacocinétique).

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 22/28

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Troubles du comportement :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire. Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique). Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises

répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie et Mode d'administration).

Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes :

L'utilisation concomitante de Lysanxia et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, tels que Lysanxia avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision de prescrire Lysanxia en même temps que des opioïdes est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement doit être aussi courte que possible. Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (cf Interactions).

Précautions d'emploi :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf Interactions).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 23/28

laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Enfant :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. L'utilisation du prazépam n'est pas recommandée chez l'enfant.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf Mises en garde).

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres : baclofène ; thalidomide ; pizotifène : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Opioïdes : l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés tels que Lysanxia avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur cumulatif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 24/28

grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2^e et/ou 3^e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits.

Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de prazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de prazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par prazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions). Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

- Effets indésirables neuro-psychiatriques (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) :
 - amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose ;
 - troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation ;
 - dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement ;
 - sensations ébrieuses, céphalées, ataxie ;
 - confusion, baisse de vigilance, voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension ;
 - modifications de la libido.
- Effets indésirables cutanés : éruptions cutanées, prurigineuses ou non.
- Effets indésirables généraux : hypotonie musculaire, asthénie.
- Effets indésirables oculaires : diplopie.

En raison de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques, et en cas de non-respect des doses préconisées :

- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 25/28

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

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissements sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytiques (code ATC : N05BA11 ; N : système nerveux central).

Le prazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMÉGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore.

PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution :

Le prazépam est entièrement métabolisé en desméthyldiazépam lors du premier passage hépatique, avec un pic sérique atteint en 4 à 6 heures.

Le volume de distribution du desméthyldiazépam est de l'ordre de 1 l/kg. La liaison aux protéines est importante, supérieure à 97 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique du prazépam varie de 30 à 150 heures (en moyenne 65 h). L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 10 à 15 jours.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique, ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (1 à 3 %) de prazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire. Les métabolites principaux du prazépam sont des dérivés hydroxylés ; le 3-OH-prazépam est également actif mais ce

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 26/28

métabolite est éliminé beaucoup plus rapidement que la molécule mère et son effet pharmacologique est négligeable.
L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Population à risque :

Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale, avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

MODALITÉS

MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

VIDAL 2020 Parapharmacie

GENU DYNASTAB genouillère articulée réglable

Présentation

Genouillère ligamentaire renforcée fermée :

- Maintien élastique et proprioceptif, renforts stabilisateurs latéraux plastiques.
- Sangles de serrage bilatérales et semi-circulaires pour contrer l'effet garrot.
- Tricotage anatomique multidirectionnel, avec zones de confort poplitée et patella.

Indications

- Traitement fonctionnel de l'entorse bénigne à modérée.
- Reprise d'activité après rééducation.

Renseignements administratifs

Tarif LPPR :

24,46 € (code 201D025 + 201D042 + 201D043 + 201D044).

Marquage CE.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 21SP-BP PP U32	Session 2021	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 (A 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
DAFALGAN CODEINE® <i>Paracétamol 500 mg</i> <i>Codéine phosphate 30 mg</i> Comprimé pelliculé	Liste I			
ALGESAL SURACTIVE® <i>Acide salicylique 6,54 g</i> <i>Diéthylamine 3,46 g</i> <i>Myrtécaïne 1 g</i> Crème, tube de 100 g	Hors liste			
DOLIPRANE® 500 mg <i>Paracétamol 500 mg</i> Comprimé	Hors liste			
LYSANXIA® <i>Prazépam</i> <i>1,5 g pour 100 ml</i> Solution buvable à 15 mg/ml	Liste I Prescription limitée à 12 semaines			