

BREVET PROFESSIONNEL PRÉPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2022

SOUS-ÉPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

Le sujet, documents et annexes compris, comporte 26 pages numérotées de 1/26 à 26/26. Dès la distribution, le candidat doit s'assurer que cet exemplaire est complet.

| | |
|--|--|
| DOCUMENT 1 – Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française | p.4/26 |
| DOCUMENT 2 – Monographies du Vidal® TENORMINE 100 mg NATISPRAY 0.30 mg ZOCOR 20 mg PYOSTACINE 500 mg IALUSET PLUS compresses | p.5/26 à 9/26 p.10/26 à 12/26 p.12/26 à 20/26 p.20/26 à 23/26 p.24/26 à 25/26 |
| ANNEXE 1 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie) | p. 26/26 |

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.

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance reproduite en (page 3/26), 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 (illustrés ou justifiés) au patient
 - **Dix conseils importants attendus pour l'ensemble des pathologies**
 - **Deux conseils importants attendus pour NATISPRAY® et un conseil important attendu pour chacune des autres spécialités.**

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 : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 2/26 |

Monsieur DUPOND revoit son médecin généraliste après un test d'effort réalisé suite à des symptômes récents.

Docteur Léon PERRACHE
Médecine générale
15, grande rue
59000 LILLE FRANCE
l.perrache@apicrypt.fr
59083791
+(33)3 83 32 08 57

Lille, le jour de l'examen

Monsieur Robert DUPOND
Né le 30/01/1950

ATENOLOL 100 mg (TENORMINE 100 mg) qsp 1 mois
un comprimé par jour

TRINITRINE (NATISPRAY) 0.3 mg 1 flacon
une pulvérisation en cas de crise

SIMVASTATINE 20 mg (ZOCOR 20 mg) qsp 1 mois
un comprimé par jour

PRISTINAMYCINE (PYOSTACINE) 500 mg
un gramme 2 fois par jour pendant 8 jours

IALUSET PLUS COMPRESSES 1 boîte

*En cas d'urgence, appeler le 15
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement par chèque est accepté.*

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 3/26 |

DOCUMENT 1

Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française

| | Voie d'administration | Par prise | Par jour |
|------------|--------------------------|-----------|-------------------|
| Trinitrine | Voie sublinguale | | 3000 microgrammes |

DOCUMENT 2

TENORMINE 100 mg cp pellic séc

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 50 mg et à 100 mg (blanc) : Étuils de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

Aténolol (DCI) *p cp*
50 mg 100 mg
Excipients (communs) : *Noyau* : stéarate de magnésium, carbonate de magnésium lourd, amidon de maïs, gélatine, laurylsulfate de sodium.
Pelliculage : hypromellose, glycérol, dioxyde de titane.

DC INDICATIONS

Comprimés à 50 mg et à 100 mg :

- Hypertension artérielle.
Le comprimé à 50 mg est particulièrement adapté chez l'insuffisant rénal, chez lequel la posologie doit être ajustée au degré de l'insuffisance rénale.
- Arythmies supraventriculaires :
 - tachycardies supraventriculaires paroxystiques (en traitement préventif ou curatif) ;
 - fibrillation ou flutter auriculaires en cas de réponse insuffisante aux digitaliques à doses maximales et dans les cas où les digitaliques sont contre-indiqués ou présentent un rapport bénéfice/risque défavorable.
- Arythmies ventriculaires :
 - extrasystoles ventriculaires (traitement préventif ou curatif) en cas d'extrasystoles résultant d'une augmentation de l'activité sympathique ;
 - tachycardies ventriculaires et fibrillations ventriculaires (traitement préventif), en particulier lorsque l'anomalie ventriculaire résulte d'une activité sympathique importante.

Comprimé à 100 mg :

- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.
- Infarctus du myocarde en phase aiguë :

relais de la forme injectable IV. (L'aténolol réduit la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le traitement est institué au plus tard avant la 12^e heure.)

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Hypertension artérielle :

- Comprimé à 100 mg : 1 comprimé à 100 mg par jour, de préférence le matin.
L'activité antihypertensive de l'aténolol justifie son utilisation en monothérapie à 1 comprimé par jour.
- Comprimé à 50 mg : la posologie recommandée est de 100 mg par jour en une prise (soit 2 cp à 50 mg).

Cependant, dans les cas d'hypertension sévère, une posologie supérieure pourra être nécessaire.

L'association aux autres thérapeutiques antihypertensives, par exemple aux diurétiques, est possible.

Troubles du rythme :

Après contrôle des troubles du rythme par l'aténolol administré par voie intraveineuse (si indiqué), l'aténolol est administré par voie orale et la dose d'entretien recommandée est de 50 à 100 mg/jour.

Prophylaxie des crises d'angor d'effort :

La posologie moyenne est de 1 comprimé à 100 mg par jour ; elle peut être portée à 2 comprimés par jour si nécessaire.

Infarctus du myocarde en phase aiguë :

Relais de la forme IV. Le relais est pris par 50 mg per os 15 minutes après l'injection. Cette dose est renouvelée 12 heures après. A la 24^e heure, puis une fois par jour jusqu'au 10^e jour, administrer 100 mg par voie orale (1 comprimé à 100 mg).

En cas d'insuffisance rénale :

La posologie est ajustée aux valeurs de la créatinine sérique ou de la clairance de la créatinine, selon le tableau ci-dessous :

Le comprimé dosé à 50 mg devra être, selon les cas, privilégié par rapport à celui dosé à 100 mg.

Coût du traitement journalier : 0,10 euro(s) (cp 50 mg) ; 0,17 euro(s) (cp 100 mg).

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 5/26 |

DC CONTRE-INDICATIONS

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 battements par minute).
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité à l'aténolol.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Allaitement.
- Floctafénine, sultopride (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

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.

La prise de ce médicament est déconseillée avec le bédridil, le diltiazem ou le vérapamil (cf Interactions).

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 idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :

Les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en

route du traitement.

En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêtamimétiques.

Insuffisance cardiaque :

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, l'aténolol 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 auriculoventriculaire du premier degré :

Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.

Angor de Prinzmetal :

Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant cardiosélectif est possible dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Troubles artériels périphériques :

Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.

Phéochromocytome :

L'utilisation des bêtabloquants 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.

Insuffisant rénal :

En cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale : en pratique, il suffit de surveiller le rythme cardiaque, de façon à diminuer la dose s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 6/26 |

battements/min au repos).

Sujet diabétique :

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis :

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, 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 (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale :

Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant 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 bêtabloquant. Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.

Dans certains cas, le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu :

- Chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants.
- 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 dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose :

Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Sportifs :

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

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

Contre-indiquées (cf Contre-indications) :

- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

- Bépridil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que 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.
- Diltiazem et vérapamil : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, 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.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Amiodarone : troubles de la contractilité, 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 bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 7/26 |

peut être levée durant l'intervention par les bêtamimétiques. En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

- Antihypertenseurs centraux (clonidine, alphas-méthyl-dopa, guanfacine, moxonidine, rilmenidine) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Baclofène : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Insuline, sulfamides hypoglycémisants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'auto-surveillance glycémique.
- Lidocaïne 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 bêtabloquant. Adaptation, si besoin, de la posologie de la lidocaïne.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride) : antiarythmiques de la classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmiques de la classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride, véralpride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres (cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Propafénone : trouble de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'aténolol. Prendre les topiques gastro-intestinaux et les

antiacides à distance du bêtabloquant (plus de 2 heures, si possible).

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Antihypertenseurs alphabloquants : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Amifostine : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- 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.
- Dipyrindamole (voie IV) : majoration de l'effet antihypertenseur.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au plan clinique :

Le plus fréquemment rapportés :

- asthénie,
- refroidissement des extrémités,
- bradycardie, sévère le cas échéant,
- troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements),
- impuissance.

Beaucoup plus rarement :

- ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant,
- insuffisance cardiaque,
- chute tensionnelle,
- bronchospasme,
- hypoglycémie,
- syndrome de Raynaud,
- aggravation d'une claudication intermittente existante,

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 8/26 |

- diverses manifestations cutanées, y compris éruptions psoriasiformes.

Au plan 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.

Exceptionnelles élévations des transaminases hépatiques (ainsi que quelques cas de cholestases intrahépatiques).

DC 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 µg (l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg), soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

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

- 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.

PP PHARMACODYNAMIE

Bêtabloquant sélectif (C07AB03 : système cardiovasculaire).

L'aténolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- effet antiarythmique,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Biodisponibilité d'environ 50 %, avec une très faible variabilité interindividuelle.

La demi-vie d'élimination est de 9 heures, mais l'activité antihypertensive couvre le nycthémère.

Le volume de distribution est d'environ 75 l/1,73 m² et la clairance rénale est de 100 ml/min/1,73 m².

La molécule est hydrophile et pénètre peu dans le LCR.

L'aténolol est lié aux protéines de façon négligeable (< 10 %). La fraction absorbée est excrétée pratiquement inchangée par le rein, ce qui nécessite un ajustement posologique chez l'insuffisant rénal (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

L'aténolol traverse le placenta et se retrouve dans le sang du cordon (concentration supérieure de 50 % à celle du sang maternel).

L'aténolol passe dans le lait où on le retrouve à une concentration trois à cinq fois supérieure à la concentration maternelle.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400937142724 (2005, RCP rév 21.06.2006) 30 cp 50 mg.
3400937142953 (2005, RCP rév 21.06.2006) 90 cp 50 mg.
3400937142205 (2005, RCP rév 21.06.2006) 30 cp 100 mg.
3400937142434 (2005, RCP rév 21.06.2006) 90 cp 100 mg.

Prix : 3,09 euros (30 comprimés à 50 mg).
8,36 euros (90 comprimés à 50 mg).
5,19 euros (30 comprimés à 100 mg).
14,66 euros (90 comprimés à 100 mg).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 9/26 |

NATISPRAY 0,30 mg/dose, solution pour pulvérisation buccale

FORMES ET PRESENTATIONS

Solution pour pulvérisation buccale à 0.3mg/dose

Flacon assurant 300 doses de 0.30 mg de trinitrine chacune

COMPOSITION par dose

Trinitrine0,30 mg

Excipient(s): éthanol, alcool, arôme menthe (solution d'huiles essentielles de menthe partiellement déterpenées), éther monoéthylique de diéthylèneglycol (TRANSCUTOL).

DC INDICATIONS

Angor

- Traitement curatif de la crise d'angor.
- Traitement préventif à très court terme (ou précritique) de la crise d'angor.
- Œdème aigu du poumon
- En association avec les autres thérapeutiques usuelles.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Angor

- Traitement curatif: en cas de crise, la posologie est d'une pulvérisation à renouveler une ou deux fois avec un intervalle de 2 à 3 minutes, si la crise persiste. Si la prise doit être renouvelée, il est conseillé au patient de s'asseoir et de rester assis pendant une dizaine de minutes après la deuxième administration.
- Traitement préventif: une pulvérisation dans les 2 ou 3 minutes qui précèdent une circonstance susceptible de déclencher une crise d'angor (effort physique, brusque exposition au froid, rapport sexuel ou toute autre occasion de crise).
- Dans les cas suivants, utiliser de préférence le

dosage faible:

premier traitement par un dérivé nitré, traitement vaso-dilatateur et/ou antihypertenseur associé, prescription à un sujet âgé.

Œdème aigu du poumon

En cas d'insuffisance ventriculaire gauche sévère avec dème pulmonaire, il faut répéter les doses jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. Les pulvérisations seront effectuées à intervalle de 1 à 2 minutes avec contrôle de la tension artérielle avant chaque réadministration. Habituellement 5 pulvérisations sont nécessaires.

DC MODE D'ADMINISTRATION :

- Voie sublinguale.
- La pulvérisation doit être faite sous la langue, c'est ainsi que le produit actif passe le plus rapidement dans le sang.

DC CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

- Hypersensibilité aux dérivés nitrés ou à l'un des excipients.
- état de choc, hypotension sévère,
- en association au sildénafil : chez tout patient traité par dérivés nitrés, sous quelque forme que ce soit, on ne doit pas prescrire de sildénafil tant que le patient est sous l'action du dérivé nitré.

En cas de traitement par sildénafil, les dérivés nitrés sont contre-indiqués sous quelque forme que ce soit. En particulier, il convient d'avertir tout patient coronarien de ce que, s'il présente au cours de l'acte sexuel des douleurs angineuses, il ne devra en aucun cas prendre un dérivé nitré d'action immédiate.

De même, chez le patient sans antécédent coronarien présentant un premier épisode angineux au décours de l'activité sexuelle, il convient de rechercher par l'interrogatoire la prise éventuelle de sildénafil (le plus souvent, dans l'heure précédant l'activité sexuelle) et si tel est le cas, de s'abstenir de tout traitement nitré.

D'une façon générale, d'après les données

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 10/26 |

disponibles, le délai à respecter avant d'administrer un dérivé nitré à un patient exposé au sildénafil n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

Relatives

- cardiomyopathie obstructive,
- infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit, à la phase aiguë, sauf en cas de signe d'insuffisance ventriculaire gauche,
- hypertension intra-crânienne,

DC MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Mise en garde

Association de dérivés nitrés au sildénafil

L'association d'un dérivé nitré, quelle que soit sa nature ou son mode d'administration, au sildénafil risque d'entraîner une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant être notamment à l'origine d'une lipothymie, d'une syncope ou d'un accident coronarien aigu (voir rubriques 4.5 et 4.3).

Précautions d'emploi

Les substances vaso-dilatatrices, antihypertensives, les diurétiques et l'alcool peuvent majorer l'hypotension provoquée par les dérivés nitrés, surtout chez le sujet âgé.

DC INTERACTIONS

Contre-indiquées

- Sildénafil

Risque d'hypotension importante (effet synergique) pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien aigu.

DC CONDUITE DES VEHICULES ET UTILISATION DE MACHINES

En début de traitement, il existe un risque d'hypotension orthostatique pouvant s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies, ou de syncopes exceptionnellement.

DC EFFETS INDESIRABLES

-Céphalées dose-dépendantes.

-Hypotension artérielle, parfois orthostatique, surtout rapportée chez le sujet âgé ou lors d'association à d'autres vaso-dilatateurs. Ces hypotensions peuvent être associées à une tachycardie réflexe et s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies, ou exceptionnellement de syncopes.

-Vasodilatation cutanée avec érythème et bouffées de chaleur.

-Troubles digestifs (nausées, vomissements).

-Rares sensations de brûlure sur la zone de pulvérisation.

DC SURDOSAGE

En cas d'absorption massive, le plus souvent accidentelle, les dérivés nitrés peuvent entraîner une méthémoglobinémie, justifiant une prise en charge en milieu spécialisé.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : vasodilatateur utilise en cardiologie/dérivé nitre

Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, en stimulant la formation de GMP cyclique, conduit à une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

Les actions principales des dérivés nitrés sont les suivantes:

- une vasodilatation veineuse prédominante et responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque, donc de la pré-charge cardiaque;
- une vasodilatation coronaire qui, associée à une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche liée à la diminution du retour veineux, entraîne une redistribution de la perfusion coronaire vers les zones sous-endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie;
- une action antispastique au niveau coronaire;
- une vasodilatation artériolaire périphérique à forte dose, entraînant une réduction des résistances vasculaires périphériques, donc de la post-charge cardiaque.
- Ces effets contribuent au repos et à l'effort, à une diminution des besoins en oxygène du myocarde (diminution de la charge de travail

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 11/26 |

cardiaque liée aux pré- et post-charge) et à une augmentation des apports en oxygène (vasodilatation coronaire et redistribution), qui sont à l'origine des indications des dérivés nitrés dans l'angor.

Par ailleurs la diminution du retour veineux cardiaque, qui s'accompagne d'une diminution des pressions capillaires pulmonaires, associée à la diminution de la post-charge en cas de fortes doses de dérivés nitrés, sont à l'origine des indications de certains dérivés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

PP PHARMACOCINETIQUE

Absorption

La pulvérisation sublinguale de NATISPRAY assure une absorption instantanée de la trinitrine. La concentration plasmatique maximale est atteinte en moins de cinq minutes et diminue de 50 pour cent en 3 à 4 minutes.

Distribution

Dans le plasma, la trinitrine est présente sous forme libre et liée aux protéines. Elle est distribuée au niveau du cœur, du tissu adipeux et des organes principaux. Elle est métabolisée en dérivés dinitrés et mononitrés.

Élimination

L'élimination de la trinitrine et de ses métabolites se fait par voie urinaire.

DP MODALITES DE MANIPULATION/ELIMINATION

Pulvériser sur la muqueuse buccale, sous la langue, sans inhaler.

Tenir le flacon verticalement avec le pulvérisateur en haut. Mettre l'embout du pulvérisateur le près possible de la bouche.

Avant la première utilisation, il faut actionner 5 fois la pompe pour l'amorcer. Il peut être nécessaire d'effectuer une première puisée d'amorçage après quelques heures sans utilisation.

PRESCRIPTION/DELIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 34009 343 070 6 5

ZOCOR 20 mg cp pellic séc

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé sécable à 20 mg (ovale ; gravé « Zocor 20 » sur une face ; brun) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes.
Comprimé pelliculé à 40 mg (ovale ; biconvexe ; noyau blanc ; gravé « MSD 749 » sur une face et « plein » sur l'autre ; rouge brique) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes.

COMPOSITION

p cp

Simvastatine 20 mg
ou 40 mg

Excipients (communs) : Noyau du comprimé : butylhydroxyanisole (E 320), acide ascorbique (E 300), acide citrique monohydraté (E 330), cellulose microcristalline (E 460), amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E 572). Pelliculage : hypromellose (E 464), hydroxypropylcellulose (E 463), dioxyde de titane (E 171), talc (E 553b), oxyde de fer rouge (E 172) ; oxyde de fer jaune (E 172) (comprimés à 20 mg).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté : 141,5 mg/cp 20 mg ; 283 mg/cp 40 mg.

DC INDICATIONS

Hypercholestérolémies :

- Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.
- Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo) en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

Prévention cardiovasculaire :

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 12/26 |

cardioprotecteurs (cf Pharmacodynamie).

DC **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Posologie :

La posologie est de 5 à 80 mg/jour de simvastatine administrés par voie orale en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère, à risque élevé de complications cardiovasculaires, n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique avec une posologie plus faible et lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Hypercholestérolémies :

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par Zocor. La dose initiale usuelle est de 10 à 20 mg/jour administrée en une prise unique le soir. Pour les patients nécessitant une réduction importante du LDL-Cholestérol (plus de 45 %), le traitement peut être initié à une posologie de 20-40 mg/jour administrée en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote :

Sur la base des résultats d'une étude clinique contrôlée, la posologie initiale recommandée de Zocor est de 40 mg/jour administrés le soir. Zocor doit être utilisé en complément d'autres traitements hypolipidémiants, par exemple aphérese des LDL, ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

Chez les patients traités par lomitapide en association avec Zocor, la dose de Zocor ne doit pas dépasser 40 mg par jour (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi et Interactions).

Prévention cardiovasculaire :

Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de Zocor est de 20 à 40 mg/jour, administrés en une prise unique le soir. Le traitement médicamenteux peut être

initié en même temps que le régime et l'exercice physique. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Traitements associés :

Zocor est efficace seul ou en association avec les chélateurs des acides biliaires. La prise de Zocor doit avoir lieu soit 2 heures avant ou 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire.

Chez les patients prenant Zocor en association avec des fibrates autres que le gemfibrozil (cf Contre-indications) ou le fénofibrate, la posologie de Zocor ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil du diltiazem ou des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprevir, en association avec Zocor, la posologie de Zocor ne doit pas dépasser 20 mg/jour (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions).

Insuffisance rénale :

Aucune modification posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et le traitement doit être initié prudemment, s'il s'avère nécessaire.

Patient âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration :

Voie orale. Zocor peut être administré le soir, en une prise unique.

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) (par exemple itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase du VIH [par exemple nelfinavir], bocéprévir, télaprévir, érythromycine,

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 13/26 |

clarithromycine, télithromycine, néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat) : cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions.

- Administration concomitante de gemfibrozil, ciclosporine, ou danazol : cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions.
- Chez les patients présentant une HFHo, administration concomitante de lomitapide à des doses de Zocor supérieures à 40 mg (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi et Interactions).

DC

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Myopathie/rhabdomyolyse :

La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, provoque parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire prend quelquefois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobininurie et de très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est accru par une augmentation de l'activité inhibitrice plasmatique de l'HMG-CoA réductase (par exemple des taux plasmatiques élevés de simvastatine et de simvastatine acide), pouvant être dû en partie à des médicaments qui interagissent avec le métabolisme de la simvastatine et/ou les transporteurs (cf Interactions).

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose.

Fonction réduite des protéines de transport :

Une fonction réduite des protéines de transport hépatiques OATP peut augmenter l'exposition systémique à la simvastatine acide et augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Une fonction réduite peut être due à une inhibition liée à une interaction médicamenteuse (par exemple avec la ciclosporine) ou survenir chez les patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T>C.

Dosage de la créatine phosphokinase :

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en

présence de toute autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale ($> 5 \times \text{LSN}$), il doit être contrôlé dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Avant le traitement :

Tous les patients débutant un traitement par la simvastatine, ou ceux dont l'augmentation de la posologie est en cours, doivent être informés du risque d'atteinte musculaire et de la nécessité de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire.

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur basale de référence, le taux de CPK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes :

- patients âgés (> 65 ans) ;
- population féminine ;
- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie non contrôlée ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire ;
- antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate ;
- abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque lié au traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibrate ou une statine, le traitement avec un médicament de la même classe ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CPK est significativement élevée ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement ne doit pas être initié.

Pendant le traitement :

La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par une statine, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est $< 5 \times \text{LSN}$, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

Le traitement par simvastatine doit être

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 14/26 |

transitoirement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure programmée et lors de la survenue d'un épisode médical ou chirurgical majeur.

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (cf Interactions) :

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante de simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH [tels que le nelfinavir], le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone, les médicaments contenant du cobicistat), ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol. L'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem avec certaines doses de simvastatine (cf Posologie et Mode d'administration, Interactions). Le risque d'atteinte musculaire, y compris la rhabdomyolyse, peut être accru lors de l'utilisation concomitante de l'acide fusidique et d'une statine (cf Interactions). Ce risque peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante de lométapide avec la simvastatine chez les patients présentant une HFHo.

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, de posaconazole, de voriconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), de bocéprévir, de télaprévir, d'érythromycine, de clarithromycine, de télichromycine, de néfazodone et de médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée (cf Contre-indications, Interactions). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement.

L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie et Mode

d'administration, Interactions). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

Effets hépatiques :

Dans les études cliniques, des élévations persistantes des transaminases sériques ($> 3 \times \text{LSN}$) sont survenues chez quelques patients adultes recevant de la simvastatine. Lorsque la simvastatine a été interrompue ou arrêtée chez ces patients, les valeurs des transaminases sont généralement revenues lentement aux valeurs avant traitement.

La simvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool.

Comme pour d'autres médicaments hypolipidémiants, des élévations modérées ($< 3 \times \text{LSN}$) des transaminases sériques ont été signalées lors d'un traitement par la simvastatine. Ces élévations, survenues peu de temps après l'instauration du traitement, ont été souvent transitoires et n'ont pas été accompagnées de symptomatologie clinique. L'interruption du traitement n'a pas été nécessaire.

Excipient :

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).

DC INTERACTIONS

De nombreux mécanismes peuvent contribuer à des interactions potentielles avec les inhibiteurs de la HMG Co-A réductase. Des médicaments ou produits à base de plantes qui inhibent certains enzymes (par exemple le CYP3A4) et/ou transporteurs (par exemple l'OATP1B) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de simvastatine et simvastatine acide et entraîner un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Interactions pharmacodynamiques :

Interactions avec des médicaments hypolipidémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls :

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 15/26 |

d'administration concomitante avec des fibrates. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (cf ci-dessous Interactions pharmacocinétiques et les rubriques Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi). Lorsque la simvastatine et le fénofibrate sont administrés de façon concomitante, il n'y a aucune preuve que le risque d'atteinte musculaire excède la somme des risques propres à chaque médicament. Les données adéquates de pharmacovigilance et de pharmacocinétique ne sont pas disponibles pour les autres fibrates. En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Interactions pharmacocinétiques :

Les recommandations de prescription en cas d'interaction avec d'autres médicaments sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont données ci-après : cf Posologie et Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse :

| Médicaments | Recommandations de prescription |
|--|--|
| Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4, tels que : | |
| - Itraconazole | |
| - Kétoconazole | |
| - Posaconazole | |
| - Voriconazole | |
| - Érythromycine | Contre-indication avec la simvastatine |
| - Clarithromycine | |
| - Télithromycine | |
| - Inhibiteurs des protéases du VIH (tels que nelfinavir) | |
| - Bocéprévir | |

- Télaprévir
- Néfazodone
- Cobicistat

Ciclosporine
Danazol
Gemfibrozil

Jus de pamplemousse

Éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par la simvastatine

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine :

- Interactions impliquant les inhibiteurs du CYP3A4 :
La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG-CoA réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide.
L'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (tels que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée, ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (cf Contre-indications). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée). L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil ou diltiazem doit être effectuée avec

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 16/26 |

prudence (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Jus de pamplemousse : le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par la simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.
- Colchicine : des cas d'atteintes musculaires et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients prenant cette association.
- Rifampicine : la rifampicine étant un inducteur puissant du CYP3A4, les patients qui débutent un traitement au long cours par rifampicine (par exemple traitement de la tuberculose) peuvent avoir une perte de l'efficacité de la simvastatine. Dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (ASC) de la simvastatine acide a été diminuée de 93 % avec l'administration concomitante de rifampicine.

Effet de la simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

Anticoagulants oraux :

Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20-40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des antivitamines K (coumarines) : le temps de prothrombine, exprimé en INR, a augmenté d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des antivitamines K, le temps de prothrombine doit être déterminé

avant l'introduction de la simvastatine et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative. Une fois la stabilité du temps de prothrombine documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous antivitamines K. Si la posologie de simvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Zocor n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rarement rapportés depuis la mise sur le marché.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la mise sur le marché, a été classée sur la base d'une évaluation des incidences observées dans les essais cliniques portant sur de grands effectifs, menés à long terme et contrôlés versus placebo, y compris les études HPS (20 536 patients) et 4S (4444 patients) (cf Pharmacodynamie). Dans l'étude HPS, n'ont été enregistrés que les événements indésirables graves, tels que les myalgies, les élévations des transaminases sériques et de la CPK. Pour l'étude 4S, l'ensemble des événements indésirables énumérés ci-dessous ont été enregistrés. Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (cf Pharmacodynamie) incluant 20 536 patients traités par Zocor 40 mg/jour (n = 10 269) ou recevant un placebo (n = 10 267), les profils de sécurité ont été comparables entre les deux groupes de patients sur la durée moyenne de 5 ans de l'étude. Les taux d'arrêt de traitement dus à des

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 17/26 |

effets secondaires ont été comparables (4,8 % chez les patients sous Zocor 40 mg/jour versus 5,1 % des patients recevant un placebo).

L'incidence des atteintes musculaires a été < 0,1 % chez les patients traités par Zocor 40 mg/jour. Une élévation des transaminases (> 3 x LSN confirmée par une seconde analyse) est survenue chez 0,21 % (n = 21) des patients traités par Zocor 40 mg/jour comparé à 0,09 % (n = 9) des patients recevant un placebo.

La fréquence des effets indésirables a été classée selon les critères suivants : très fréquent (> 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).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Rare : anémie.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : anaphylaxie.

Affections psychiatriques :

- Très rare : insomnie.
- Fréquence indéterminée : dépression.

Affections du système nerveux :

- Rare : céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique.
- Très rare : perte de mémoire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

- Rare : constipation, douleurs abdominales, flatulence, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

- Rare : hépatite/ictère.
- Très rare : insuffisance hépatique fatale ou non fatale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : rash, prurit, alopecie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Rare : myopathie* (dont myosite), rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë (cf Mises en garde et Précautions d'emploi), myalgies, crampes musculaires.

* Dans une étude clinique, des cas de myopathies sont apparus plus fréquemment chez des patients traités par une dose de 80 mg/jour de Zocor, par rapport aux patients traités par une dose de 20 mg/jour (1,0 % vs 0,2 %, respectivement) (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions).

- Fréquence indéterminée : tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM)**.

** De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par : une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine ; une biopsie musculaire montrant une myopathie nécrosante sans inflammation significative ; une amélioration sous traitement immunosuppresseur (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Fréquence indéterminée : dysfonctionnement érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Rare : asthénie.
- Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains éléments suivants : angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélisque, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 18/26 |

Investigations :

- Rare : élévations des transaminases sériques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, γ -glutamyl transpeptidase) (cf Mises en garde et Précautions d'emploi : Effets hépatiques) ; élévation des phosphatases alcalines, élévation de la CPK sérique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
Des élévations des taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1C) et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec certaines statines, dont Zocor.
De rares cas de déficience cognitive ont été rapportés (tels que perte de mémoire, oubli, amnésie, troubles mnésiques, confusion) associés au traitement par statine, dont la simvastatine. Les cas rapportés sont généralement non graves, et réversibles après arrêt du traitement par statine, avec des délais variables d'apparition des symptômes (de 1 jour à des années) et de disparition des symptômes (moyenne de 3 semaines).

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- troubles du sommeil, dont cauchemars ;
- troubles sexuels ;
- diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun $> 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux de triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

DC SURDOSAGE

A ce jour, quelques cas de surdosage ont été rapportés ; la dose maximale prise était de 3,6 g. Tous les patients ont guéri sans séquelle. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage ; des mesures thérapeutiques générales (symptomatiques et de soutien) doivent être prises.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (code ATC : C10AA01).

Mécanisme d'action :

Après absorption orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG-CoA

réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl CoA réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

Zocor abaisse les concentrations du LDL-Cholestérol, qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel Zocor fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de VLDL-Cholestérol et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-Cholestérol et une augmentation de son catabolisme.

L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par Zocor. En outre, Zocor augmente modérément le HDL-Cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-Cholestérol et LDL-Cholestérol/HDL-Cholestérol.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La simvastatine est une lactone inactive, facilement hydrolysée in vivo en un métabolite bêta-hydroxyacide, puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'hydrolyse a lieu principalement dans le foie ; le taux d'hydrolyse plasmatique est très faible.

Les propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées chez l'adulte. Il n'y a pas de données de pharmacocinétiques disponibles chez l'enfant et l'adolescent.

Absorption :

Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une très importante captation hépatique lors du premier passage. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active. Après une dose orale de simvastatine, la disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée.

La concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après la prise de simvastatine. La prise simultanée d'aliments ne modifie pas l'absorption.

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 19/26 |

Les données pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de simvastatine ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques de la simvastatine et de son métabolite actif est > 95 %.

Élimination :

La simvastatine est un substrat du CYP 3A4 (cf Contre-indications, Interactions). Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs. Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été environ de 1,9 heure. En moyenne, seul 0,3 % de la dose IV ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

La simvastatine acide est activement absorbée dans les hépatocytes via la protéine de transport OATP1 B1.

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la BCRP.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

PYOSTACINE 500 mg cp pellic

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg et à 500 mg* : Boîtes de 16 sous plaquettes.

* La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé à 500 mg, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION

p cp
Pristinamycine à 250 mg
8000 U/mg
ou 500 mg

Excipients (communs) : silice colloïdale hydratée, dextrine blanche, gélatine, stéarate de magnésium, amidon de blé, hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane.

Excipient à effet notoire : amidon de blé (gluten) (61,5 mg/cp à 250 mg ; 123 mg/cp à 500 mg).

DC INDICATIONS

Pyostacine est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections suivantes (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- sinusites maxillaires aiguës (cf Mises en garde et Précautions d'emploi : Infections ORL) ;
- exacerbations aiguës de bronchites chroniques ;
- pneumonies communautaires de gravité légère à modérée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) ;
- infections de la peau et des tissus mous (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

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

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

(Cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 20/26 |

Adultes :

| Indications | Posologie quotidienne | Durée de traitement |
|---|-----------------------------|---------------------|
| Sinusites maxillaires aiguës | 1 g × 2/jour | 4 jours |
| Exacerbations aiguës de bronchites chroniques | 1 g × 3/jour | 4 jours |
| Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée | 1 g × 3/jour | 7 à 14 jours |
| Infections de la peau et des tissus mous | 1 g × 2/jour à 1 g × 3/jour | 8 à 14 jours |

La posologie peut être portée à 4 g/jour dans des cas pouvant présenter des facteurs de sévérité.

La détermination de schémas d'administration optimisés de la pristinamycine nécessite une consolidation (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Le schéma posologique évalué dans une étude clinique en cours menée chez l'adulte dans le traitement des pneumonies communautaires est le suivant : 2 g×2/jour pendant 2 jours, puis 1 g×3/jour pendant 5 à 7 jours (soit une durée totale de 7 à 9 jours).

Patients insuffisants rénaux :

La pristinamycine étant peu éliminée par le rein, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Mode d'administration :

Voie orale.

Ce médicament est à prendre au moment des repas.

Les comprimés sont à avaler avec une boisson.

La barre de cassure du comprimé à 500 mg n'est là que pour faciliter la prise du comprimé car elle ne le divise pas en doses égales.

La présentation de pristinamycine sous forme de comprimé dosé à 250 mg peut être plus adaptée dans certains cas, notamment chez des enfants.

Lorsque l'administration chez un jeune enfant est envisagée, les comprimés peuvent être écrasés dans un peu de lait ou dans un excipient sucré (confiture) (cf Mises en garde et

Précautions d'emploi).

DC **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la pristinamycine, aux autres synergistines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédent d'éruptions graves telles qu'une pustulose exanthématique aiguë généralisée, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), un syndrome de Stevens-Johnson, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ou une vascularite, survenus après la prise de pristinamycine (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Allergie au blé (autre que la maladie coéliquale).
- Administration concomitante de pristinamycine et de colchicine (cf Interactions).
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Infections ORL :

- Sinusites : l'efficacité de la pristinamycine a été démontrée dans le traitement des sinusites maxillaires aiguës, alors que l'efficacité dans les sinusites chroniques n'a pas été documentée par des essais cliniques.
- Angines : la pristinamycine n'est pas adaptée dans le traitement de l'angine. Dans une étude clinique menée dans l'angine chez l'adulte et chez l'enfant, comparant la pristinamycine (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant, pendant 4 jours) à l'amoxicilline (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant pendant 6 jours), les taux d'éradication bactérienne du streptocoque A bêta-hémolytique ont été largement en défaveur de la pristinamycine par rapport au comparateur (différence de 48 % entre les deux bras).
- Otites : les données sont très limitées dans le traitement des otites (arguments microbiologiques, absence d'étude clinique).

Pneumonies :

L'efficacité dans le traitement par voie orale de pneumonies avec un schéma d'administration de la pristinamycine plus adapté aux prérequis de pharmacocinétique-pharmacodynamie,

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 21/26 |

nécessite une consolidation notamment clinique avec l'évaluation de la posologie suivante : 2 g×2/jour pendant 2 jours, puis 1 g×3/jour les jours suivants. Des résultats d'investigations complémentaires requises en lien avec les référentiels actuels d'évaluation sont attendus en ce sens.

Infections de la peau et des tissus mous :

La pristinamycine n'a pas fait l'objet d'étude clinique spécifique dans le traitement d'infections du pied chez le diabétique.

Hypersensibilité et effets cutanés graves :

Des réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et choc anaphylactique, peuvent survenir avec la prise de pristinamycine (cf Effets indésirables) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Le rôle de la pristinamycine ne peut être écarté lors de la survenue d'effets indésirables cutanés graves, tels que les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, les vascularites et purpura vasculaire, les nécrolyses épidermiques toxiques (syndromes de Lyell), les syndromes de Stevens-Johnson et les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent survenir rapidement, parfois même seulement quelques heures après l'introduction de la pristinamycine, y compris chez un patient qui pense n'avoir jamais reçu ce médicament.

Dans ces cas, le traitement par pristinamycine doit être interrompu et toute nouvelle administration de pristinamycine est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une sensibilisation antérieure par la virginiamycine locale ou systémique est possible.

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints de maladie cœliaque.

DC INTERACTIONS

**Interactions médicamenteuses :
Contre-indiquées :**

- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la pristinamycine et après son arrêt.
- Immunosuppresseurs : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les fréquences sont déterminées de la façon 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 ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :

- Fréquence indéterminée : colites pseudo-membraneuses (y compris infection à *Clostridium difficile*).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquence indéterminée : pancytopénie.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : choc anaphylactique.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : pesanteur gastrique, vomissements.
- Fréquent : diarrhée, nausées, colites hémorragiques aiguës.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : rash.
- Peu fréquent : urticaire.
- Fréquence indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruptions bulleuses incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), réaction médicamenteuse

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 22/26 |

avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi), œdème de Quincke, eczéma avec possibilité d'aggravation d'un eczéma, purpura vasculaire.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë.

DC **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

PP **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : streptogramines (synergistines) ; code ATC : J01FG01.

La pristnamycine est un antibiotique appartenant à la famille des streptogramines (synergistines).

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : Recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) [version 2012] : $S \leq 1$ mg/l et $R > 2$ mg/l.

Streptococcus pneumoniae : $S \leq 1$ mg/l et $R > 1$ mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobie à Gram + : *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Corynebacterium*, *Enterococcus faecium**, *Staphylococcus* méticilline-sensible, *Staphylococcus* méticilline-résistant, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Aérobie à Gram - : *Bordetella pertussis*,

*Haemophilus**, *Legionella*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Neisseria*.

- Anaérobies : *Actinomyces*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobie à Gram + : *Enterococcus faecalis*, *Rhodococcus equi*.
- Aérobie à Gram - : *Acinetobacter*, entérobactéries, *Pasteurella*, *Pseudomonas*.
- Anaérobies : *Clostridium difficile*, *Veillonella*.

* Espèce naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance.

PP **PHARMACOCINÉTIQUE**

Absorption :

L'absorption est bonne et assez rapide (pic obtenu en 1 h à 2 h).

Distribution :

Après ingestion de 500 mg, la concentration sérique maximale est de 1 microgramme/ml. La demi-vie plasmatique est de 6 h. La pristnamycine ne passe pas dans le LCR. La liaison aux protéines plasmatiques est de 40 à 45 % pour le constituant I et de 70 à 80 % pour le constituant II.

Biotransformation :

Elle est inconnue.

Élimination :

Dans les urines, la concentration maximale est de 10 à 15 microgrammes/ml. Il existe une très forte concentration biliaire. Elle est présente en quantité non négligeable dans les fèces.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 23/26 |

IALUSET PLUS compresses imprégnées

Formes, Présentations

Comresse imprégnée stérile :

Boîte de 10 (10 cm × 10 cm).

Crème :

Tube de 100 g.

Comresse imprégnée stérile : Acide hyaluronique (sel sodique) 0,05 %, sulfadiazine argentique 1 %.

Excipients : macrogol, glycérol, eau.

Crème : Acide hyaluronique (sel sodique) 0,2 %, sulfadiazine argentique 1 %.

Excipients : decylester d'acide oléique, alcool cétéarylique et sodium lauryl sulfate et sodium cetearyl sulfate, macrogol, sorbitol liquide, glycérol, eau.

Cicatrisant des plaies infectées et des brûlures, des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

Voie topique.

1 application par jour. La fréquence de renouvellement est de 1 application par jour de la phase de bourgeonnement jusqu'à complète cicatrisation. L'évolution de la cicatrisation de la plaie ou brûlure reste à l'entière appréciation du médecin. La durée du traitement est limitée à un mois.

Comresse :

Après avoir retiré les 2 films protecteurs, la comresse est appliquée sur la plaie préalablement nettoyée et désinfectée. La comresse est ensuite recouverte d'une gaze stérile puis d'une ouate. L'ensemble du pansement est maintenu à l'aide d'un bandage approprié.

Avant de renouveler les applications, il est recommandé de nettoyer la plaie au sérum physiologique.

Crème :

Après avoir effectué les soins de nettoyage habituels, appliquer la crème directement sur la plaie préalablement nettoyée et désinfectée en

couche de 2 à 3 mm d'épaisseur environ ou bien déposer la crème sur une gaze stérile que l'on applique ensuite sur la plaie. La crème est recouverte d'une gaze stérile et l'ensemble peut être maintenu à l'aide d'un bandage approprié.

Avant de renouveler les applications, il est recommandé de nettoyer la plaie au sérum physiologique.

La crème peut être éliminée par simple lavage.

Contre-indications

- Sensibilisation connue aux sulfamides, générale ou locale (eczéma de contact).
- Allergies à l'un des constituants.
- En raison des données cliniques limitées, l'emploi de ialuset Plus n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans.

Précautions d'emploi

- Respecter les méthodes de nettoyage et de désinfection des brûlures et des plaies, ainsi que de leurs pourtours. L'association de ialuset Plus à une détersion enzymatique n'a pas été étudiée.
- Ne pas avaler.
- Tenir hors de la portée des enfants.
- Éviter d'exposer les parties du corps traitées par ialuset Plus à une lumière vive (risque de photosensibilisation). Une coloration transitoire du lit de la plaie peut apparaître, qui peut être éliminée par simple lavage.
- Chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique, éviter l'application de la crème sur les plaies ouvertes.
- Enfant : ialuset Plus doit être utilisé avec prudence chez l'enfant de plus de 2 ans, la durée du traitement ne doit pas dépasser 15 jours sans avis médical.
- Grossesse et allaitement : ialuset Plus doit être utilisé chez la femme enceinte et allaitante uniquement lorsque cela est nécessaire.
- Comresse stérile à usage unique (stérilisée aux rayons bêta) : ne pas réutiliser pour éviter tout risque de contamination.
- Ne pas utiliser si l'emballage unitaire est endommagé.

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 24/26 |

- Crème : bien refermer le tube après chaque utilisation. Ne pas appliquer l'embout du tube directement sur la plaie.

Effets indésirables :

Dans de très rares cas, des réactions locales d'hypersensibilité, de type eczéma, ont été observées.

Propriétés

Cicatrisant (D : Dermatologie).

L'acide hyaluronique est le composant principal de la substance fondamentale du derme. Il agit à toutes les phases du processus de cicatrisation. Il accélère la cicatrisation et la réépithélialisation des lésions cutanées.

Son pouvoir hygroscopique maintient un environnement humide favorable au processus de régénération tissulaire.

L'acide hyaluronique utilisé est obtenu par biofermentation.

La sulfadiazine argentique est un composé qui possède une activité antibactérienne marquée, essentiellement sur les bactéries Gram –.

Conditions de conservation

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation.

Ce dispositif médical doit être conservé à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.

A utiliser dans les 6 mois après ouverture (tube).

Renseignements administratifs

Prix conseillé :

Tube de 100 g : 9,46 € (ACL 3401079348692).

Boîte de 10 compresses : 24,00 € (ACL 3401079348753).

Marquage CE 0344 (DEKRA BV).

Dispositif médical, classe III.

Date de mise à jour de la notice : juin 2018

| | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie | Code : 22SP-BP PP U32 | Session 2022 | SUJET |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure | Coefficient 6 | Page 25/26 |

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

ANNEXE 1 (A RENDRE AVEC LA COPIE) PAGE AU FORMAT A3

| 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 |
| TENORMINE® Aténolol 100 mg Comprimés pelliculés | Liste I | | | |
| NATISPRAY® 0.3 mg Trinitrine Solution pour pulvérisation buccale | Liste I | | | |
| ZOCOR® Simvastatine 20 mg Comprimés pelliculés | Liste I | | | |
| PYOSTACINE® 500 mg Pristinamycine Comprimés pelliculés | Liste I | | | |