

BREVET PROFESSIONNEL PRÉPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2012

SOUS-ÉPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

**Ne pas utiliser l'encre rouge ou les surligneurs
pour la rédaction des copies : ils sont réservés à la correction.**

Dès que le sujet vous est remis, assurez-vous qu'il est complet.

Le sujet comporte 19 pages, numérotées de 1/19 à 19/19.

L'annexe numérotée 2 (page 19/19) est à rendre avec la copie.

**L'usage de la calculatrice et des documents personnels
n'est pas autorisé.**

Brevet professionnel				
Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	1/19
SUJET				

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance en page 3/19 en indiquant les remarques qu'entraîne la prescription sur les points suivants :

1. recevabilité de l'ordonnance,
2. analyse des spécialités : rendre le tableau annexe 2 (page 19/19) avec la copie,
3. analyse du dispositif médical si prescription : le candidat n'abordera pas les techniques de pose et de retrait qui ne concernent que le médecin.
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.

LISTE DES DOCUMENTS PRESENTES EN ANNEXES

ANNEXE 1 – Monographies du Vidal®

PEVARYL® 1%	pages 4/19 à 5/19
MONAZOL® 300 mg	pages 5/19 à 6/19
BEAGYNE® 150 mg	pages 7/19 à 9/19
ZOCOR® 20 mg	pages 9/19 à 16/19
UT 380 STANDARD®	pages 17/19 à 18/19

ANNEXE 2 - Tableau des spécialités (à rendre avec la copie) page 19/19

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	2/19
SUJET				

Docteur Jeanne MARTIN
Gynécologue
16 Rue des Lilas
45000 ORLEANS
02.38.16.17.18
45 1 00000 7

Consultations sur rendez-vous
De 8h30 à 12h et de 16h à 19h

Orléans, le (date de l'examen)

Madame Sonia RIEU
36 ans, 58 kg

PEVARYL® 1%, émulsion fluide
En application sur la vulve, deux fois par jour pendant huit jours

MONAZOL® 300 mg
Un ovule ce soir, un autre dans sept jours

BEAGYNE® 150 mg 1 boîte
Une gélule le matin

Poursuivre :
ZOCOR® 20 mg
Un comprimé le soir QSP 1 mois AR 2 fois

Pour la prochaine consultation prévue dans 3 mois, apporter un stérilet UT 380 STANDARD®



En cas d'urgence vitale appeler le 15
En cas d'urgence pour joindre un médecin, composer le 09.12.13.14.15
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèques est accepté

Brevet professionnel				
Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	3/19
SUJET				

ANNEXE 1 - VIDAL
Médicaments

PEVARYL® 1 %

FORMES et PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 30 g.
Émulsion fluide pour application locale : Flacon de 30 ml, avec compte-gouttes et bouchon sécurité-enfant.
Poudre pour application locale : 30 g en flacon poudre.
Solution pour application locale : 30 g de solution en flacon pulvérisateur avec pompe doseuse.

COMPOSITION

	<i>p tube ou flacon</i>
Éconazole (DCI) nitrate	300 mg

Excipients :

Crème et émulsion fluide : silice colloïdale anhydre (émulsion fluide), stéarates d'éthylène glycol et de macrogols 300 et 1500, glycérides polyglycosylés insaturés, paraffine liquide, butylhydroxyanisole, acide benzoïque, parfum n° 4074, eau purifiée.
Poudre : talc, silice colloïdale anhydre, parfum n° 4074, oxyde de zinc.
Solution : éthanol, propylène glycol, trométamol, parfum n° 4074.

DC INDICATIONS

Candidoses :

Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans*. Cependant, la mise en évidence d'un candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

Traitement :

- intertrigos, en particulier génitocruraux, anaux et périanaux,
- perlèche,
- vulvite, balanite.

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.

Traitement d'appoint des onyxis et péronyxis.

Dermatophyties :

Traitement :

- dermatophyties de la peau glabre (herpès circiné...),
- intertrigos génitaux et cruraux,
- intertrigos des orteils (pied d'athlète),
- sycosis et kérions : un traitement systémique antifongique associé est à discuter.

Traitement d'appoint :

- teignes,
- folliculites à *Trichophyton rubrum*.

Un traitement systémique antifongique associé est nécessaire.

Pityriasis versicolor.
Érythrasma.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Application biquotidienne régulière jusqu'à disparition complète des lésions.

Les indications préférentielles de chaque forme figurent dans le tableau suivant :

Lésions	Formes conseillées	Durée du traitement
Candidoses		
Mycoses des plis (intertrigo génital, sous-mammaire, interdigital...) :		
- non macérées	crème	1 à 2 semaines (env 1 à 2 tubes)
- macérées	poudre	1 à 2 semaines (env 1 à 2 flacons)
Mycoses des muqueuses et des semi-muqueuses : vulvite, balanite, anite, candidose du siège...	émulsion fluide	8 jours (soit 1 flacon)
Mycoses des peaux fragiles : enfants, visage...	émulsion fluide	2 à 3 semaines (env 2 à 3 flacons)
Mycoses des ongles : onyxis, péronyxis	crème et antifongique per os	1 à 2 mois (env 4 à 8 tubes)
Dermatophyties		
Dermatophyties de la peau glabre : herpès circiné	crème	2 semaines (soit 2 tubes)
Intertrigo génital et crural :		
- non macéré	crème	2 à 3 semaines (env 2 à 3 tubes)
- macéré	poudre	2 à 3 semaines (env 2 à 3 flacons)
Intertrigo des orteils (pied d'athlète)	poudre	3 semaines soit 4 flacons (dont 1 pour les chaussures et les chaussettes)
Mycoses des poils : folliculites, kérions, sycosis	émulsion fluide	4 à 6 semaines (env 2 à 3 flacons) lésions souvent très limitées
Teignes	crème et antifongique per os	4 à 8 semaines (env 4 à 8 tubes)
<i>Pityriasis versicolor</i>	solution	2 semaines (soit 4 flacons)
<i>Érythrasma</i>	crème	1 à 2 semaines (soit 1 à 2 tubes)

Mode d'administration :

Crème :

Appliquer la crème sur les régions à traiter avec le bout des doigts, quelques gouttes ayant été déposées dans le creux de la main ou directement sur les lésions. Masser de façon douce jusqu'à pénétration complète.

Émulsion fluide et solution pour application locale :

Brevet professionnel				
Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	4/19
SUJET				

Appliquer sur toutes les zones atteintes et faire suivre l'application d'un massage doux et régulier jusqu'à pénétration complète.

DC CONTRE-INDICATIONS

Notion d'intolérance ou de sensibilisation aux dérivés imidazolés, ou à l'un des constituants du produit.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication de candida).
- Solution pour application locale : en raison de la présence d'un excipient alcoolique, il est conseillé de ne pas pulvériser sur les muqueuses génitales et les lésions suintantes.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Du fait du faible taux de résorption de l'éconazole (0,5 % à 2 %) sur une peau saine, on peut pratiquement exclure le risque d'apparition d'effets systémiques. Cependant, sur une peau lésée, une grande surface, et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité.
- Localement, les rares manifestations d'intolérance sont des sensations de brûlures, ou parfois prurit et rougeur de la peau : ces manifestations n'entraînent que rarement l'arrêt du traitement (environ 1,7 % des cas).
- De très rares cas d'eczéma de contact au site d'application ont été rapportés.

PP PHARMACODYNAMIE

Dérivé imidazolé, antifongique local (D : dermatologie). Le nitrate d'éconazole est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne. L'activité antifongique a été démontrée in vitro et s'exerce sur les agents responsables des mycoses cutanéomuqueuses :

- dermatophytes (trichophyton, épidermophyton, microsporium),
- candida et autres levures,
- Malassezia furfur (agent du Pityriasis capitis et du Pityriasis versicolor),
- moisissures et autres champignons.

L'activité antibactérienne a été démontrée in vitro vis-à-vis des bactéries Gram +.

Son mécanisme d'action, différent de celui des antibiotiques, se situe à plusieurs niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique (inhibition des processus oxydatifs au niveau des mitochondries), nucléaire (inhibition de la synthèse de l'ARN).

Activité sur :

- actinomycètes,
- Corynebacterium minutissimum (érythrasma).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les expériences in vivo effectuées chez des volontaires sains (avec ou sans pansement occlusif) ont montré que le nitrate d'éconazole pénétrait les couches cellulaires dermiques les plus profondes. Dans les couches supérieures du derme et dans l'épiderme, le nitrate d'éconazole atteint des concentrations fongicides. Le nitrate d'éconazole s'accumule en grandes quantités dans la couche cornée et y demeure pendant 5 à 16 heures. La couche cornée joue ainsi un rôle de réservoir.

Le taux de résorption systémique se situe entre 0,5 % et 2 % environ de la dose appliquée.

Le passage transcutané peut être augmenté sur peau lésée.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Crème et poudre pour application locale : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution pour application locale : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400931852247 (1975/96 rév 20.08.2007)
crème.
3400932022533 (1976/96 rév 06.04.2006)
émuls.
3400933423629 (1991 rév 06.04.2006)
poudre.
3400933576943 (1992 rév 23.01.2009)
solution.

Prix : 4.78 euros (crème).
4.97 euros (émulsion fluide).
6.67 euros (poudre).
5.57 euros (solution).

Remb Séc soc à 35 % sur la base du TFR :
2.49 euros (crème), 2.72 euros (émuls), 4.04 euros (pdr), 3.17 euros (sol). Collect.

McNeil Santé Grand Public

1, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux

Tél : 01 55 00 35 00

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél : 01 55 00 38 00

Tél (n° Vert) : 08 00 50 00 55

***MONAZOL® ovule
sertaconazole**

FORMES et PRÉSENTATIONS

Ovule à 300 mg : Boîte unitaire, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

	p ovule
Sertaconazole (DCI) nitrate	300 mg

Excipients : glycérides hémi-synthétiques solides, silice colloïdale anhydre.

DC INDICATIONS

Traitement local des infections à candida de la muqueuse vaginale.

En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'une levure (candida...) sur la muqueuse vaginale ne peut constituer en soi une indication.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Brevet professionnel				
Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	5/19
SUJET				

Un ovule le soir au coucher, en administration unique, introduit profondément dans le vagin, de préférence en position allongée.
En cas de persistance des signes cliniques, un deuxième ovule sera appliqué à 7 jours d'intervalle.
Conseils pratiques :

- toilette génitale externe avec un savon à pH neutre ou alcalin ;
- le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter les douches vaginales...) et dans la mesure du possible, de la suppression des facteurs favorisants ;
- pour traiter les extensions vulvaires ou périanales de la mycose, il est recommandé d'associer aux ovules gynécologiques une crème antifongique appliquée localement ;
- le traitement du partenaire se discutera en fonction de chaque cas ;
- le traitement ne sera pas interrompu pendant les règles.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à un antimycosique du groupe des imidazolés ou à l'un des excipients.
- Utilisation de préservatifs ou de diaphragmes en latex.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du champignon. Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable.
- Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à candida, reconnu pathogène, associé.

Précautions d'emploi :

- En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu.
- Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des candidoses) : cf Posologie et Mode d'administration.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses : Contre-indiquées :

- Préservatifs et diaphragmes en latex : risque de rupture du préservatif ou du diaphragme.

Déconseillées :

- Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans

l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du sertaconazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, compte tenu de son mode d'administration (dose unique) et de l'absence de passage systémique, l'utilisation du sertaconazole ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement :

Il n'existe pas de données sur le passage du sertaconazole dans le lait maternel. En raison d'un passage systémique extrêmement faible, l'allaitement est possible.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Rarement :

- Manifestation d'intolérance locale : sensations de brûlures ou d'exacerbation du prurit disparaissant généralement avec la poursuite du traitement.
- Possibilité d'allergie.

PP PHARMACODYNAMIE

Antifongique local (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Le sertaconazole est un antifongique de la classe des imidazolés.

Son activité in vitro a été démontrée sur les levures du genre candida.

Les mécanismes d'action sont identiques à ceux des autres dérivés de la classe ; ils passent essentiellement par l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol. L'activité antimycosique a été observée in vivo sur des modèles animaux classiques. Le sertaconazole manifeste un effet antibiotique sur les germes Gram +.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations plasmatiques, mesurées après application sur la muqueuse vaginale, sont toujours inférieures à la limite de quantification par chromatographie liquide haute performance. Aucune radioactivité n'a été détectée dans le plasma après administration de produit marqué sur la muqueuse vaginale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité à long terme montrent que le sertaconazole a, chez l'animal, une toxicité très faible et qualitativement identique à celle des autres imidazolés antifongiques. La comparaison entre les taux plasmatiques observés pendant ces études et la limite de quantification jamais atteinte dans l'espèce humaine permet de conclure à une très large marge de sécurité.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400934195211 (1996).

Prix : 4.29 euros (1 ovule).

Remb Séc soc à 35 %. Collect.

Laboratoire THÉRAMEX

6, av Albert II. BP 59. 98007 Monaco cdx
Info médic (Monaco) : Tél : 00 377 92 05 08 08
Pharmacovigilance : Tél (n° Vert) : 08 00 88 80 24

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	6/19
SUJET				

***BÉAGYNE®**
fluconazole

Formes et

présentations | Composition | Indications | Posologie et mode d'administration | Contre-indications | Mises en garde et précautions d'emploi | Interactions | Grossesse et allaitement | Effets indésirables | Surdosage | Pharmacodynamie | Pharmacocinétique | Modalités de conservation | Prescription/délivrance/prise en charge

FORMES et PRÉSENTATIONS

Gélule à 150 mg (blanche) : Boîte unitaire, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

	<i>p gélule</i>
Fluconazole (DCI)	150 mg

Excipients : lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), encre noire d'impression TEKPRINT SW-90008 (gomme laque, alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol, eau purifiée, solution concentrée d'ammoniac, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir).

DC INDICATIONS

Le fluconazole dosé à 150 mg est indiqué pour le traitement des candidoses vaginales et périnéales aiguës et récidivantes.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (début page)

Chez l'adulte :

Dans les candidoses vaginales et périnéales aiguës et récidivantes : le fluconazole est prescrit en dose unique de 150 mg.

Chez le sujet âgé :

Aucun ajustement de posologie en fonction de la clairance de la créatinine n'est nécessaire dans le traitement à dose unique.

DC CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

- Hypersensibilité au fluconazole et/ou à d'autres dérivés azolés.
- Grossesse et allaitement (cf Grossesse/Allaitement).
- Cisapride, pimozide (cf Interactions).

Relatives :

- Halofantrine (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (début page)

- **Enfant** : les données disponibles sont trop limitées pour recommander son emploi.
- **Chez les patients présentant des atteintes connues hépatiques et/ou rénales** ainsi que lorsqu'une pathologie sévère est associée, une surveillance des tests hépatiques est conseillée ; l'arrêt du fluconazole sera envisagé en cas d'aggravation d'une anomalie préalable des tests hépatiques. Le patient devra être informé qu'en cas de survenue de symptômes évocateurs d'atteinte hépatique grave (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements, ictère), le traitement par fluconazole devra être immédiatement arrêté et qu'il devra consulter un médecin.

- Une surveillance clinique particulière s'impose chez les patients ayant préalablement présenté une réaction cutanée associée à la prise de fluconazole ou à un autre dérivé azolé. Le patient devra être informé qu'en cas de survenue de lésions bulleuses, le fluconazole devra être immédiatement arrêté et qu'il devra consulter un médecin le plus rapidement possible.
- Les azolés, dont le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Dans les études de surveillance post-marketing chez des patients traités par fluconazole, de rares cas d'allongement de l'intervalle QT ainsi que des torsades de pointes ont été rapportés. Ces notifications font état de patients présentant des pathologies lourdes et de nombreux autres facteurs de risque, notamment un allongement congénital du QT, des désordres électrolytiques ou certains traitements associés susceptibles d'y contribuer.
- Le fluconazole devra être administré avec précaution chez les patients présentant des conditions proarythmogènes.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Le fluconazole exerce une activité très spécifique sur les enzymes dépendant du cytochrome P450 d'origine fongique.

Contre-indiquées :

- Cisapride, pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

- Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'antifongique azolé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Alfentanil : augmentation de l'effet dépressur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Adapter la posologie de l'analgésique en cas de traitement par le fluconazole.
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR : adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le fluconazole et 8 jours après son arrêt.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
- Névirapine : doublement des concentrations de névirapine avec risque d'augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de névirapine.

Brevet professionnel

Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Épreuve :	U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	7/19	
SUJET					

- Phénytoïne : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne. Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.
- Sulfamides hypoglycémisants : augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques. Prévenir le patient du risque d'hypoglycémie, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter la posologie du sulfamide pendant le traitement par le fluconazole.
- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique). Espacer les prises des deux anti-infectieux, surveiller la concentration plasmatique de l'azolé antifongique et adapter éventuellement la posologie.
- Rifabutine : risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) : augmentation de ses concentrations plasmatiques et de celles de son métabolite actif. Surveillance clinique régulière.
- Théophylline (base et sels) et aminophylline : augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution de la clairance de la théophylline). Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du triazolam pendant le traitement par le fluconazole.

A prendre en compte :

- Contraceptifs hormonaux : Trois études de pharmacocinétique associant un contraceptif oral à l'administration de doses multiples de fluconazole ont été réalisées. Aucune modification significative du taux d'hormones n'a été constatée chez les patients traités à 50 mg de fluconazole ; cependant, à une dose journalière de 200 mg, l'AUC de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone était augmentée respectivement de 40 % et de 24 %. Dans une étude à 300 mg par jour de fluconazole, l'AUC de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone était augmentée respectivement de 24 % et de 13 %. Ainsi, l'utilisation à dose multiple du fluconazole à ces doses n'a pas entraîné de changement de l'efficacité du contraceptif associé par voie orale.
- En l'absence d'études cliniques, l'association du fluconazole avec des bases xanthiques et l'INH doit être prudente : un suivi clinique, voire biologique, est alors nécessaire.
- Diurétiques : une augmentation des taux plasmatiques (40 %) du fluconazole a été observée chez le sujet volontaire sain, recevant simultanément de l'hydrochlorothiazide. Bien qu'elle ne puisse être exclue, cette augmentation ne nécessite pas

d'ajustement posologique du fluconazole chez les patients sous diurétiques.

- Les études d'interaction à doses multiples de fluconazole n'ont montré :
 - à la posologie de 50 mg/jour, aucune modification de la cinétique des estroprogestatifs chez la femme ;
 - à la posologie de 200 à 400 mg/jour chez le sujet mâle volontaire sain, aucune conséquence sur le taux d'hormones stéroïdiennes ou sur la réponse du test de stimulation à l'ACTH.

Le fluconazole administré à 50 mg/jour pendant 28 jours n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de testostérone chez le sujet mâle ni les concentrations des hormones stéroïdiennes chez la femme en âge de procréer.

Aucune modification de l'absorption du fluconazole pouvant avoir des conséquences cliniques ne s'est produite au cours des études d'interaction avec l'alimentation, la cimétidine, les antiacides, une irradiation corporelle totale dans les greffes de moelle.

Bien qu'il n'ait pas été conduit d'études d'interaction entre le fluconazole et la zidovudine et/ou la pentamidine, ces médicaments ont été utilisés simultanément chez des patients atteints du sida sans qu'aucune différence significative dans l'incidence des effets indésirables n'ait été relevée.

Les études d'interaction avec l'antipyrine indiquent que son métabolisme n'est pas affecté par le fluconazole administré à dose unique ou à doses répétées.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études expérimentales chez l'animal ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un effet tératogène et, dans l'espèce humaine, les données sont insuffisantes pour préciser le risque. Par conséquent, la prescription du fluconazole est contre-indiquée pendant la grossesse sauf chez les patientes présentant des infections fongiques sévères ou potentiellement létales chez lesquelles le fluconazole peut alors être utilisé si l'on considère que le bénéfice attendu est supérieur au risque pour le foetus. Chez la femme en âge de procréer, des moyens efficaces de contraception devront être instaurés.

Allaitement :

Les concentrations de fluconazole retrouvées dans le lait sont similaires à celles du plasma ; le fluconazole est donc contre-indiqué pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets gastro-intestinaux et cutanés sont les effets indésirables le plus couramment rencontrés.

- Troubles gastro-intestinaux : nausées, flatulence, douleurs abdominales, diarrhées.
- Troubles de la peau et des tissus : rashes, réactions cutanées sévères à type de toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, en particulier au cours du sida). Des cas d'alopécies généralement réversibles ont été rapportés.
- Troubles du système nerveux : céphalées pouvant être éventuellement liées au produit.
- Troubles hépatobiliaires : augmentation des transaminases hépatiques généralement réversibles à l'arrêt du traitement, des atteintes hépatiques sévères éventuellement associées à des taux sériques élevés de fluconazole (cf Mises en garde/Précautions

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	8/19
SUJET				

d'emploi) d'évolution parfois fatale ont été exceptionnellement rapportées.

- Troubles sanguins et du système lymphatique : leucopénies (neutropénies, agranulocytose), thrombopénies.
- Troubles du système immunitaire : réactions anaphylactiques.
- Troubles cardiaques : de rares cas d'allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique avec des soins adaptés et un lavage gastrique si nécessaire. Le fluconazole est en grande partie éliminé dans les urines ; son élimination est favorisée par une diurèse provoquée. Une séance d'hémodialyse de 3 heures permet d'abaisser d'environ 50 % les taux plasmatiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antimycosiques à usage systémique (code ATC : J02AC01 ; J : anti-infectieux).

Le fluconazole est un agent antifongique bis-triazolé utilisable par voie orale.

Le fluconazole agit en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol d'origine fongique. Il est plus spécifique de la synthèse des stérols des champignons que de celle des stérols des mammifères.

L'activité in vivo du fluconazole paraît nettement plus marquée que ne le laissent éventuellement prévoir les tests in vitro.

Espèces habituellement sensibles :

Candida et en particulier albicans, Cryptococcus neoformans.

Espèces habituellement résistantes :

Candida kruzei, dermatophytes (microsporium, trichophyton), aspergillus sp.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les formes orale et intraveineuse du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique.

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue est de 90 %.

Son absorption n'est pas modifiée par l'alimentation. Les pics de concentration plasmatique chez le sujet à jeun surviennent entre 0,5 et 1,5 heure après l'administration.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose :

- après administration de 200 mg de fluconazole, la Cmax est de 4,6 mg/l et les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre au 15^e jour sont de 10 mg/l ;
- après administration de 400 mg de fluconazole, la Cmax est de 9 mg/l et les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre au 15^e jour sont de 18 mg/l.

Après administrations répétées de la dose quotidienne habituelle, 90 % des taux observés à l'état d'équilibre sont atteints au jour 4-5.

L'administration d'une dose de charge le 1^{er} jour représentant 2 fois la dose quotidienne habituelle permet d'obtenir, le 2^e jour, des taux équivalents à 90 % des taux observés à l'état d'équilibre.

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés.

Les concentrations salivaires et les sécrétions bronchiques sont voisines des concentrations plasmatiques. Chez les patients présentant une méningite d'origine fongique, les taux dans le LCR sont équivalents à 80 % environ des taux sanguins.

Le volume apparent de distribution est voisin de celui de l'eau corporelle totale (0,6 - 0,7 l/kg). La liaison aux protéines est faible (12 %).

La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures. Le fluconazole s'élimine essentiellement par voie rénale et 80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée.

Le fluconazole est faiblement métabolisé (11 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme de métabolites dans les urines) et sa posologie ne semble pas devoir être modifiée au cours des hépatopathies.

La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. En conséquence, la dose journalière sera réduite chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 50 ml/min. Le fluconazole est hémodialysé avec une diminution de près de 50 % de la concentration sérique après environ 3 heures d'hémodialyse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C, dans l'emballage d'origine.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936281011 (2003 rév 19.09.2008).

Non remb Séc soc.

EFFIK

Bâtiment « Le Newton ». 9-11, rue Jeanne-Braconnier
92366 Meudon-la-Forêt
Tél : 01 41 28 20 20
Site web : <http://www.effik.fr>

***ZOCOR® 20 mg et 40 mg
simvastatine**

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé sécable à 20 mg (ovale ; gravé « Zocor 20 » sur une face ; brun) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

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 thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie	Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit			
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	9/19
SUJET				

COMPOSITION

	p cp
Simvastatine (DCI)	20 mg
ou	40 mg

Excipients (communs) : Noyau : butylhydroxyanisole, acide ascorbique, acide citrique monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Enrobage ou pelliculage : hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane E 171, talc, oxyde de fer rouge E 172 ; oxyde de fer jaune E 172 (cp 20 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 en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérese 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 cardioprotecteurs (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est de 5 à 80 mg/jour 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 et à risque élevé de complications cardiovasculaires.

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 administrés 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 administrés 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 recommandée de Zocor est de 40 mg/jour administrés le soir ou de 80 mg/jour répartis en 3 prises : 20 mg, 20 mg et 40 mg le soir. Zocor doit être utilisé en complément d'autres traitements hypolipémiants, par exemple aphérese des LDL, ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

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 de la ciclosporine, du danazol, du gemfibrozil ou d'autres fibrates (excepté le fénofibrate) en association avec Zocor, la posologie de Zocor ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant de l'amiodarone ou du vérapamil, en association avec Zocor, la posologie de Zocor ne doit pas dépasser 20 mg/jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).

Posologie chez l'insuffisant rénal :

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.

Utilisation chez le sujet âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent :

L'expérience chez l'enfant est limitée. Zocor n'est pas recommandé pour une utilisation pédiatrique.

Coût du traitement journalier : 0,75 euro(s) (28 cp 20 mg) ; 0,66 euro(s) (84 cp 20 mg) ; 1,31 euro(s) (28 cp 40 mg) ; 1,13 euro(s) (84 cp 40 mg).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la simvastatine ou à l'un des constituants du médicament.
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Grossesse et allaitement (cf Grossesse/Allaitement).
- Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de protéase du VIH, érythromycine, clarithromycine, télichromycine et néfazodone) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Atteinte musculaire/rhabdomyolyse :

La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A 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

Brevet professionnel				
Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	10/19
SUJET				

rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobulinurie 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 Co-A réductase.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose. Dans une base de données d'essais cliniques, 41 050 patients ont été traités par Zocor. 24 747 patients (soit environ 60 %) ont été traités pendant au moins 4 ans. L'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 0,02 % avec 20 mg/jour, de 0,08 % avec 40 mg/jour et de 0,53 % avec 80 mg/jour. Durant ces essais, les patients ont été soigneusement surveillés et certains médicaments pouvant donner des interactions n'ont pas été autorisés.

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 x 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 qu'ils doivent 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 (> 70 ans) ;
- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie non contrôlée ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire ;
- antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibraté ;
- 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 fibraté 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 x 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 x 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 x LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

Si les symptômes disparaissent et si la valeur de CPK redevient normale, une réintroduction de la même statine, ou d'une autre statine peut être envisagée à la posologie la plus faible et sous surveillance étroite.

Le traitement par simvastatine doit être 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, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, la néfazodone), ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (cf Posologie/Mode d'administration).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, d'amiodarone ou de vérapamil avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). Une légère augmentation du risque est également observée lors de l'association du diltiazem à 80 mg/jour de simvastatine. 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).

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH, d'érythromycine, de clarithromycine, de télichromycine et de néfazodone est contre-indiquée (cf Contre-indications et Interactions). Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télichromycine s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

La posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine, le danazol ou le gemfibrozil. L'utilisation concomitante de simvastatine et de gemfibrozil doit être évitée à moins que les bénéfices attendus ne l'emportent sur les risques majorés de cette association. Les bénéfices de l'utilisation concomitante de simvastatine à 10 mg/jour avec d'autres fibrates (excepté le fénofibrate), la ciclosporine ou le danazol doivent être soigneusement pesés par rapport

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	11/19
SUJET				

aux risques potentiels de ces associations (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). En cas de prescription de fénofibrate ou de niacine (≥ 1 g/jour) avec la simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments séparément peut entraîner des atteintes musculaires.

L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 20 mg/jour avec de l'amiodarone ou du vérapamil doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). Si l'association s'avère nécessaire, les patients sous acide fusidique et simvastatine seront étroitement surveillés (cf Interactions). Le traitement par Zocor pourra être temporairement interrompu.

Effets hépatiques :

Dans les études cliniques, des élévations persistantes des transaminases sériques ($> 3 \times$ 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.

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, puis ensuite si indiqué cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 80 mg/jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 80 mg/jour, puis périodiquement ensuite (par exemple 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de $3 \times$ LSN, elle conduira à l'arrêt du traitement.

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

Comme pour d'autres médicaments hypolipémiants, des élévations modérées ($< 3 \times$ 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 :

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

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

Interactions pharmacodynamiques :

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

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante avec des fibrates et la niacine (acide nicotinique), ≥ 1 g/jour. 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 rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/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.

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/Mode d'administration,

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse :	
Médicaments	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 : - Itraconazole - Kétoconazole - Érythromycine - Clarithromycine - Télithromycine - Inhibiteurs des protéases du VIH - Néfazodone	Contre-indication avec la simvastatine
- Gemfibrozil	Association déconseillée. Si nécessaire, ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine
- Ciclosporine - Danazol - Autres fibrates (excepté le fénofibrate)	Ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine
- Amiodarone - Vérapamil	Ne pas dépasser une dose journalière de 20 mg de simvastatine
- Diltiazem	Ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg de simvastatine
- Acide fusidique	Surveiller étroitement les patients. Le traitement par simvastatine pourra être temporairement interrompu.
- Jus de pamplemousse	Éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par la simvastatine

Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Brevet professionnel				
Spécialité :	Préparateur en Pharmacie		Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit	
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	12/19
SUJET				

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine :

- Interactions impliquant le CYP3A4 :
La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG Co-A réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, et la néfazodone. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télichromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, l'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone est contre-indiquée. Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télichromycine ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).
- Ciclosporine :
Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine, en particulier avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg par jour chez les patients recevant également de la ciclosporine. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, il a été montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase ; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4.
- Danazol :
Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de danazol avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Gemfibrozil :
Le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut-être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Amiodarone et vérapamil :
L'administration concomitante de doses élevées de simvastatine et d'amiodarone ou de vérapamil augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans un essai clinique en cours, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone. Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence d'environ 1 % d'atteinte musculaire chez les patients ayant reçu 40 ou 80 mg de simvastatine et de vérapamil. Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.
- Diltiazem :
Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence de 1 % d'atteinte musculaire chez les patients recevant 80 mg de simvastatine et du diltiazem. Chez les patients prenant de la simvastatine 40 mg, le risque d'atteinte musculaire n'a pas été augmenté par l'administration concomitante de diltiazem (Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est sans doute dû en partie à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.
- Acide fusidique :
Le risque d'atteinte musculaire peut être accru par l'administration concomitante d'acide fusidique et d'une statine dont la simvastatine. Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec la simvastatine. Un arrêt temporaire du traitement peut

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	13/19
SUJET				

être envisagé. Si cela s'avère nécessaire, les patients traités par acide fusidique et simvastatine seront étroitement surveillés (cf Mises en garde/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.

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, est passé 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 GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Zocor est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à Zocor ou à un autre inhibiteur de la HMG Co-A réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation \geq à 2,5 fois des

anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base. Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant Zocor ou un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par Zocor peut réduire les taux foetaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol.

L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire. Pour ces raisons, Zocor ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, qui envisage de l'être ou qui pense l'être. Le traitement par Zocor doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce que l'absence de grossesse ait été vérifiée (cf Contre-indications et Sécurité préclinique).

Allaitement :

On ne sait pas si la simvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables graves, les femmes prenant Zocor ne doivent pas allaiter (cf Contre-indications).

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Zocor n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire 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 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 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), y compris les cas isolés.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	14/19
SUJET				

- Rare : anémie.

Troubles du système nerveux :

- Rare : céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique.

Troubles gastro-intestinaux :

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

Troubles hépatobiliaires :

- Rare : hépatite/ictère.
- Très rare : insuffisance hépatique.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

- Rare : rash, prurit, alopecie.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :

- Rare : myopathie, rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), myalgies, crampes musculaires.

Troubles généraux et réactions 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, thrombocytopenie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Investigations :

- Rare : élévations des transaminases sériques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, γ -glutamyl transpeptidase) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Effets hépatiques ; Élévation des phosphatases alcalines, élévation de la CPK.

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

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (code ATC : C10AA01).

Après administration orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl coenzyme A réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG Co-A 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 cholestérol VLDL (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.

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante :

Dans HPS (Heart Protection Study), les effets du traitement par Zocor ont été évalués chez 20 536 patients (âgés de 40 à 80 ans), avec ou sans hyperlipidémie, ayant une maladie coronaire, une autre pathologie artérielle occlusive ou un diabète. Dans cette étude, 10 269 patients ont été traités par Zocor 40 mg/jour et 10 267 ont reçu un placebo, sur une durée moyenne de 5 ans. A l'inclusion, 6793 patients (33 %) avaient une valeur de cholestérol LDL inférieure à 1,16 g/l, 5063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 1,16 g/l et 1,35 g/l, et 8680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 1,35 g/l.

Le traitement par Zocor 40 mg/jour, comparé à un placebo, a significativement ($p = 0,0003$) réduit le risque de mortalité totale chez les patients traités par simvastatine (12,9 %, 1328 patients) par rapport au placebo (14,7 %, 1507 patients) ; en relation avec une réduction de 18 % des décès coronariens, respectivement de 5,7 % (587 patients) versus 6,9 % (707 patients) ; $p = 0,0005$ soit une réduction du risque absolu de 1,2 %. La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. Zocor a également réduit de 27 % ($p < 0,0001$) le risque d'événements coronariens majeurs (critère combiné comprenant infarctus du myocarde non fatals ou décès coronariens). Zocor a réduit de 30 % ($p < 0,0001$) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronaire (y compris pontages aorto-coronaires et angioplasties coronaires transluminales percutanées) et de 16 % ($p = 0,006$) les interventions de revascularisation périphériques et autres non coronariennes. Zocor a réduit de 25 % ($p < 0,0001$) le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en relation avec la réduction de 30 % du risque d'AVC ischémiques ($p < 0,0001$). De plus, dans le sous-groupe de patients diabétiques, Zocor a réduit de 21 % ($p = 0,0293$) le risque de développer des complications macrovasculaires, incluant les interventions de revascularisation périphérique (chirurgie ou angioplastie), les amputations des membres inférieurs, ou les ulcères de jambe. La réduction proportionnelle du taux d'événements a été cohérente dans chacun des sous-groupes de patients étudiés y compris notamment les patients non coronariens mais ayant une pathologie artérielle cérébrovasculaire ou périphérique, les hommes et les femmes, les patients âgés à l'inclusion dans l'étude de moins de 70 ans ou ceux de plus de 70 ans, les patients ayant une hypertension artérielle ou ceux n'en ayant pas, et en particulier les patients

Brevet professionnel

Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Épreuve :	U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	15/19	
SUJET					

ayant un taux de cholestérol-LDL inférieur à 1,16 g/l (3,0 mmol/l) à l'inclusion. Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effet du traitement par Zocor sur la mortalité totale a été évalué chez 4444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 2,12 à 3,09 g/l (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les traitements usuels et soit par Zocor 20-40 mg/jour (n = 2221) soit par un placebo (n = 2223) sur une durée médiane de suivi de 5,4 ans. Zocor a réduit le risque de mortalité de 30 % (réduction du risque absolu de 3,3 %). Le risque des décès coronariens a été réduit de 42 % (réduction du risque absolu de 3,5 %). De plus, Zocor a diminué de 34 % le risque d'événements coronariens majeurs (décès coronariens plus infarctus du myocarde non fatals validés lors de l'hospitalisation et les IDM silencieux). De plus, Zocor a significativement réduit de 28 % le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals (AVC et accidents ischémiques transitoires). Pour la mortalité non cardiovasculaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée :

Dans les études comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi de la simvastatine à 10, 20, 40 et 80 mg/jour chez les patients hypercholestérolémiques, les réductions moyennes du LDL-cholestérol ont été respectivement de 30, 38, 41 et 47 %. Les réductions moyennes des triglycérides, chez les patients ayant une hyperlipidémie combinée (mixte) traités par 40 ou 80 mg de simvastatine, ont été respectivement de 28 et 33 % (placebo : 2 %), et les augmentations moyennes du HDL-cholestérol ont été respectivement de 13 et de 16 % (placebo : 3 %).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

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

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.

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 CYP3A4 (cf Contre-indications et 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 a été éliminé dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogenèse, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées à la fois chez le rat et le lapin, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation foetale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

- AMM 3400936766891 (1988 rév 21.08.2008) 28 cp 20 mg.
- 3400937762380 (1988 rév 21.08.2008) 84 cp 20 mg.
- 3400956639236 (1988 rév 21.08.2008) 50 cp 20 mg.
- 3400936110694 (2001 rév 21.08.2008) 28 cp 40 mg.
- 3400937762502 (2001 rév 21.08.2008) 84 cp 40 mg.
- 3400956462384 (2001 rév 21.08.2008) 50 cp 40 mg.

- Prix :** 21.10 euros (28 comprimés à 20 mg).
- 55.17 euros (84 comprimés à 20 mg).
- 36.67 euros (28 comprimés à 40 mg).
- 94.85 euros (84 comprimés à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Laboratoires MERCK SHARP DOHME-CHIBRET

3, av Hoche. 75114 Paris cdx 08
 Tél : 01 47 54 87 00
 Info médic : Tél : 01 47 54 88 00
 Site web : <http://www.msd-france.com>

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	16/19
SUJET				

Parapharmacie

CE UT 380® Standard et UT 380® Short



FORMES et PRÉSENTATIONS

Dispositif intra-utérin : Boîtes unitaires.

Type Standard (ACL 740273.0) ou Short (ACL 740274.7).

Prêt à l'emploi, sous sachet stérile.

COMPOSITION

UT 380 se compose de 2 bras flexibles en polyéthylène partant d'un axe vertical, opaque aux rayons X, autour duquel s'enroule un fil de cuivre de 380 mm², et d'un fil de nylon monobrin attaché à la base du dispositif.

INDICATIONS

Contraception intra-utérine.

UT 380 Standard est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est supérieure ou égale à 7 cm.

UT 380 Short est un dispositif intra-utérin convenant pour les cavités utérines dont la hauteur est inférieure à 7 cm.

UT 380 peut être posé en post-partum et post-abortum.

UT 380 peut être également utilisé en contraception d'urgence, cependant le risque de maladie inflammatoire pelvienne est alors plus élevé.

MODE D'EMPLOI

Période d'insertion :

L'insertion doit être effectuée en 1^{re} partie du cycle. Il est conseillé de la pratiquer en fin de règles, période la plus favorable.

La réinsertion peut avoir lieu immédiatement ou, de préférence, après 1 ou 2 cycles.

En post-partum et post-abortum, l'insertion peut être retardée après involution complète de l'utérus, soit 6 semaines après un avortement ou un accouchement et 12 semaines après une césarienne.

Dans le cas d'une contraception d'urgence, UT 380 doit alors être posé dans les 5 jours suivant une relation sexuelle mal ou non protégée.

Période de retrait :

Le retrait peut être effectué dans les quelques jours qui suivent les règles.

Technique de pose :

Il est impératif que la pose soit faite par un médecin, muni des instruments appropriés, dans des conditions aseptiques.

L'emballage de DIU ne doit pas avoir été ouvert ni endommagé.

La pratique d'une hystérométrie soignée permet de déterminer la direction et la profondeur utérine.

Après ouverture de l'emballage, manipuler le dispositif à plat ou dirigé vers le haut pour éviter les risques de chute sur le sol. Saisir l'extrémité distale du tube inserteur et ramener la bague de celui-ci au-dessus du repère gradué sur le tube, correspondant en centimètres à la profondeur utérine de la patiente. Tirer simultanément sur les 2 fils de polyamide afin de faire rentrer le corps et les bras du stérilet dans le tube inserteur. Laisser affleurer l'extrémité des bras juste au-dessus de l'extrémité du tube inserteur pour faciliter le passage atraumatique du col. Faire glisser le poussoir dans le tube inserteur le long des fils de nylon.

Saisir fermement la lèvres antérieure du col avec une pince de Pozzi et exercer jusqu'à la fin de la pose une traction suffisante vers le bas pour redresser l'axe utérin.

Introduire l'ensemble ainsi préparé dans le canal cervical et le pousser jusqu'à ce que la bague soit au contact du col. Dans ces conditions, le DIU ne touche pas le fond utérin. Maintenir fixe le poussoir et tirer vers soi le tube inserteur jusqu'à la partie supérieure de la marque noire du poussoir. Les bras du dispositif UT 380 sont ainsi seuls libérés. Repousser l'ensemble inserteur et poussoir jusqu'à ce que la bague vienne de nouveau au contact du col. A ce moment-là, les branches du DIU sont plaquées sur le fond utérin. Maintenir fixe le poussoir et faire glisser de nouveau le tube inserteur vers soi jusqu'au bout. Le dispositif UT 380 est alors en place hors du tube. Retirer le poussoir et le tube inserteur, couper les fils, après vérification de la bonne position du DIU, à 2 ou 3 cm de l'orifice externe du col.

Il est recommandé de ne pas laisser le DIU plus de 5 minutes dans le tube inserteur.

Technique de retrait :

Le retrait peut être effectué si la patiente souhaite une grossesse ou lors d'un renouvellement. Il est nécessaire de remplacer UT 380 au bout de 5 ans. Des complications, signalées à la rubrique Effets indésirables, doivent également indiquer le retrait. Saisir les fils par une pince le plus près possible de l'orifice externe du col. La traction régulière sur les fils, associée à la traction vers le bas sur la pince de Pozzi, permet un retrait sans difficulté du DIU.

En cas de difficultés importantes, il doit être envisagé de procéder au retrait sous anesthésie générale suivant la méthode la plus appropriée.

CONTRE-INDICATIONS

- Anomalies de la cavité utérine, malformations utérines, affections utérines et salpingiennes, endométrite, suspicion de néoplasie, tumeurs, fibromes, polypes, antécédents d'inflammation pelvienne récente, hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Les DIU au cuivre sont contre-indiqués chez les patientes présentant une maladie de Wilson ou une hypersensibilité au cuivre.
- Grossesse.
- Utérus cicatriciel secondaire à d'autres causes qu'une césarienne.
- Dysménorrhée, ménorragie.

Brevet professionnel				
Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	17/19
SUJET				

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le laboratoire engage le médecin à prendre connaissance des mentions portées sur la notice.

La responsabilité du laboratoire ne peut être engagée si ces mentions ne sont pas respectées.

La survenue d'un événement indésirable doit faire l'objet d'une notification au laboratoire.

La patiente doit être avertie :

- du très faible risque de grossesse intra ou extra-utérine ;
- de la surveillance régulière des fils, leur disparition pouvant traduire l'expulsion ;
- de la possibilité d'effets indésirables : douleurs, leucorrhées ou métrorragies persistantes doivent évoquer une complication infectieuse nécessitant impérativement un contrôle médical ;
- du fait que la contraception intra-utérine s'adresse aux femmes ayant une vie sexuelle stable. En cas de rapports inhabituels, le port d'un préservatif est indiqué pour prévenir les risques de maladies sexuellement transmissibles.

Les dispositifs intra-utérins doivent être utilisés avec précaution chez les patientes recevant une thérapeutique anticoagulante ou présentant une anomalie de la coagulation.

Chez les multipares, il convient de mettre en balance les avantages attendus et les éventuels risques thérapeutiques.

Pour les jeunes femmes, le principal risque est lié aux infections sexuellement transmissibles, notamment en cas de partenaires multiples.

Les AINS ne modifient pas l'efficacité des DIU au cuivre, mais une attention particulière devra être portée aux risques de saignements et infectieux.

Un DIU doit être bien supporté après deux cycles. Sinon, la persistance d'hémorragies et/ou de douleurs devrait faire envisager le retrait du DIU.

Il est recommandé de revoir la patiente après les règles qui suivent l'insertion, puis régulièrement.

En cas de suspicion de perforation en cours d'insertion, retirer immédiatement le DIU. Une perforation peut également survenir chez les femmes sous DIU. Il y a lieu de localiser le DIU puis d'envisager son retrait.

Les risques de perforations lors de la pose du DIU sont plus importants pendant la période d'allaitement.

Remarque importante : Une radiothérapie ou une électrothérapie utilisant des courants de haute fréquence (diathermie ou ondes courtes) est contre-indiquée, surtout lorsqu'elle est appliquée sur la zone du petit bassin. En ce qui concerne l'utilisation d'un courant continu ou à basse fréquence (ionisation), il semble qu'elle ne puisse avoir d'effet nocif sur les femmes utilisant un DIU cuprocontraceptif.

Effets indésirables :

Le taux de complication est peu élevé, cependant :

- des risques infectieux (endométrite, salpingite) nécessitant l'ablation du DIU et une antibiothérapie adaptée peuvent survenir et être cause de stérilité ;
- des contractions utérines peuvent avoir lieu, en post-insertion surtout. En général, elles cessent rapidement

sous antalgique. Elles traduisent une réaction à un corps étranger ;

- certaines femmes, en particulier les femmes multipares, sont plus disposées aux syncopes, à la bradycardie et autres épisodes neurovasculaires durant ou immédiatement après la pose ou le retrait du DIU ;
- des saignements intermittents et des règles abondantes ne sont pas inhabituels ;
- des réactions inflammatoires peuvent avoir lieu ;
- une dysménorrhée pourra se produire ou être aggravée ;
- le taux d'expulsions, très faible, est en partie lié à la technique de pose. Quelques cas d'expulsion peuvent survenir spécialement au moment des règles et surtout au cours des trois premiers cycles.

CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver en atmosphère sèche.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR : 30.50 euros

(code LPPR 1158536).

Prix public : 30.50 euros.

Remboursé sur la base du tarif LPPR.

Marquage CE 0459 (1998).

Fabricant : 7 MED Industrie, Le Bioparc, 03270 Hauterive.

Laboratoire CCD

48, rue des Petites-Écuries. 75010 Paris
Tél : 01 44 95 14 95. N° Vert : 08 00 35 80 00
Site web : <http://www.ccd-lab.com>

Brevet professionnel

Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	18/19
SUJET				

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

ANNEXE 2 (à rendre avec la copie)

TABLEAU DES SPÉCIALITÉS

Nom DCI Dosage Forme galénique	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique précise	Indication thérapeutique succincte (dans le cadre de l'ordonnance)	Utilisation et/ou mode d'emploi

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Épreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	19/19
SUJET				