

BREVET PROFESSIONNEL PREPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2017

SOUS-EPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

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

Les surligneurs peuvent être utilisés sur les annexes du sujet qui ne sont pas à rendre avec la copie.

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

Le sujet comporte 23 pages, numérotées de 1/23 à 23/23.

L'annexe numérotée 2 (page 23/23) est à rendre avec la copie.

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

Vous traiterez le sujet, en vous référant uniquement aux annexes jointes (monographies du Vidal et tableaux de posologie de la pharmacopée).

Vous traiterez le MYCOLEA® dans la rubrique dispositif médical.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	1/23
SUJET				

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance en page 3/23 en indiquant les remarques qu'entraîne la prescription sur les points suivants :

1. Recevabilité de l'ordonnance,
2. Analyse des spécialités : compléter et rendre le tableau annexe 2 (page 23/23) avec la copie,
3. Analyse du dispositif médical 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, uniquement pour les spécialités délivrées,
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 PRESENTÉS EN ANNEXES

ANNEXE 1 – Monographies du VIDAL®

NORFLOXACINE®	pages 4/23 à 7/23
LOMEXIN® 600	pages 8/23 à 9/23
PHLOROGLUCINOL® 160 mg	pages 10/23 à 11/23
LEELOO®	pages 12/23 à 21/23
MYCOLEA®	page 22/23

ANNEXE 2 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie) - page 23/23.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	2/23
SUJET				

Docteur DURAND
Médecine générale
Rue des anges
45000 ORLEANS - France
+ 33.02.38.00.00.00
N° 45 1 01233 1
mdurand@gmail.com
Consultations sur rendez-vous
de 8h30 à 12h et de 16h à 19h

Orléans le, (date de l'examen)

Mme Caroline DUBOIS
Née le 22/10/1980

NORFLOXACINE Biogaran : 1 comprimé matin et soir pendant 3 jours

LOMEXIN 600 : 1 ovule ce soir à renouveler dans 3 jours 2 boites de 1

PHLOROGLUCINOL 160 mg (Spasfon) : 3 lyophilisats par jour

LEELOO : 1 comprimé 21 jours par mois 3 mois à renouveler 1 fois

MYCOLEA soin toilette intime



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

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	3/23
SUJET				

ANNEXE 1

NORFLOXACINE® BIOGARAN 400 mg comprimé pelliculé

Formes et présentations

Comprimé pelliculé.

Composition

Norfloxacin

..... 400 mg
Pour un comprimé pelliculé.

Excipients :

Noyau: Povidone, carboxyméthylamidon sodique de type A, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Pelliculage: Hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), propylène glycol.

Indications

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la norfloxacin. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées:

- aux cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans,
- aux autres infections urinaires basses, y compris dans les localisations prostatiques, dues aux germes définis comme sensibles à la norfloxacin,
- aux pyélonéphrites aiguës simples dues aux germes définis comme sensibles à la norfloxacin,
- à l'urétrite gonococcique masculine aiguë, récente, sans signe de dissémination,
- à l'infection cervicale gonococcique féminine non compliquée de signes cliniques de diffusion pelvienne.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas de suspicion d'échec. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Posologie et mode d'administration

Posologie

- Cystites aiguës non compliquées de la femme: 800 mg par jour en deux prises pendant 3 jours;
 - autres infections: 800 mg par jour; la durée du traitement sera adaptée en fonction de la pathologie.
- En cas d'insuffisance rénale: la posologie préconisée peut être maintenue tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min. Au-dessous de ce seuil, les conditions d'emploi et la posologie n'ont pas été établies.

Mode d'administration

La norfloxacin doit être prise avec un grand verre d'eau. Elle ne doit pas être prise avec du lait ou avec un produit laitier.

Contre-indications

- Hypersensibilité à la norfloxacin ou à un produit de la famille des quinolones,
- antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone ([voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi](#) et [Effets indésirables](#)),
- enfants jusqu'à la fin de la période de croissance, en raison d'une toxicité articulaire chez l'enfant et l'adolescent: des arthropathies, pouvant être sévères, touchant électivement les grosses articulations ont été observées avec certaines fluoroquinolones.
- l'administration de ce médicament contre-indique l'allaitement.

Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Eviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultra-violet pendant le traitement, en raison du risque de photosensibilisation.

Les tendinites, exceptionnellement observées, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille ([voir rubriques Contre-indications](#), 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Précautions d'emploi et [Effets indésirables](#)).

Ces effets indésirables sont survenus plus particulièrement lors d'un traitement concomitant avec des corticoïdes.

Les quinolones peuvent aggraver les signes d'une myasthénie et entraîner une faiblesse des muscles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les *Pseudomonas*.

Précautions d'emploi

Tendinites: l'apparition de signes de tendinite demande un arrêt du traitement, la mise au repos des deux tendons d'Achille par une contention appropriée ou des talonnettes et un avis en milieu spécialisé ([voir rubriques Contre-indications](#), 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Mises en garde spéciales et [Effets indésirables](#)).

La norfloxacin doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions ([voir rubrique Effets indésirables](#)).

La norfloxacin doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie ([voir rubrique Effets indésirables](#)).

On a rarement rapporté des réactions hémolytiques chez des patients ayant une diminution d'activité latente ou réelle en glucose-6-phosphodéshydrogénase et traités par des antibactériens de la famille des quinolones, y compris la norfloxacin ([voir rubrique Effets indésirables](#)).

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	4/23
SUJET				

Interactions

Interactions médicamenteuses :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Sels de fer (voie orale)

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine.

Prendre les sels de fer à distance de la norfloxacine (plus de 2 heures, si possible).

+ Topiques gastro-intestinaux: sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium, de calcium

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine.

Prendre ces médicaments à distance de la norfloxacine (plus de 4 heures si possible).

+ Sels de zinc (voie orale, décrit pour des quantités de sels de zinc >30 mg /jour)

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine.

Prendre les sels de zinc à distance de la norfloxacine (plus de 2 heures si possible).

+ Didanosine (DDI)

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé ou la poudre de DDI).

Prendre la didanosine à distance de la norfloxacine (plus de 2 heures si possible).

+ Théophylline (base et sels) et aminophylline

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage en théophylline (diminution du métabolisme de la théophylline).

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation

éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la norfloxacine et après son arrêt.

+ Sucralfate

Diminution de l'absorption digestive de la norfloxacine.

Prendre le sucralfate à distance de la norfloxacine (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

+ Caféine

Augmentation des concentrations de caféine dans l'organisme (diminution du métabolisme hépatique de la caféine).

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides,

des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Fertilité / grossesse / allaitement

Grossesse

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la norfloxacine pendant la grossesse. En effet, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sont encore insuffisantes.

Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition *in utero* n'est rapporté.

Allaitement

L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire.

Conduite et utilisation de machines

Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurologiques, il convient d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

Effets indésirables

Troubles digestifs

Brûlures rétro-sternales, douleurs et crampes abdominales, nausées, diarrhée, anorexie, colite pseudo-membraneuse, pancréatite (rare).

Manifestations cutanées

Rash, prurit, photosensibilisation, purpura vasculaire, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, exceptionnellement syndrome de Lyell.

Atteintes de l'appareil locomoteur

Douleurs musculaires et/ou articulaires; rares tendinites touchant entre autres le tendon d'Achille, qui peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement et devenir bilatérales; exceptionnellement ruptures tendineuses ([voir rubriques Contre-indications, Mises en garde et précautions d'emploi](#)), élévation de la créatine phosphokinase (CPK).

Troubles neurologiques

Convulsions ([voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi](#)) céphalées, vertiges, troubles du sommeil, acouphènes, épiphora, paresthésies, tremblements, myoclonies, polyneuropathie, aggravation de myasthénie ([voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi](#)).

Troubles psychiques

Réactions psychotiques dont des hallucinations, troubles de l'humeur (dépression, euphorie), syndromes confusionnels, anxiété, nervosité, irritabilité.

Manifestations d'hypersensibilité

Urticaire, dyspnée, exceptionnellement œdème de Quincke et choc de type anaphylactique,

Troubles cardiovasculaires

Très rarement allongement de l'intervalle QT.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	5/23
SUJET				

Manifestations hématologiques

Anémie hémolytique en particulier chez les patients porteurs d'une insuffisance en glucose-6-phosphodéshydrogénase, thrombopénie, rarement leucopénie, neutropénie, hyperéosinophilie.

Atteintes rénales

Rarement élévations de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique: exceptionnellement néphropathie dont néphropathies interstitielle et glomérulaire (avec syndrome néphrotique).

Atteintes hépatiques

Elévation des transaminases, de la bilirubine et des phosphatases alcalines, hépatite avec éventuellement ictère.

Manifestations génito-urinaires

Candidose vaginale.

Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique: **ANTIBACTERIENS**

A USAGE SYSTEMIQUE,

Code ATC: **J01MA06.**

La norfloxacin est un agent antibactérien de la famille des quinolones.

La norfloxacin inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique bactérien. Elle est bactéricide.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières des résistantes.

$S \leq 1 \text{ mg/l}$ et $R > 2 \text{ mg/l}$

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. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous:

Catégories

Fréquence de résistance acquise en Europe

ESPÈCES SENSIBLES

Aérobies à Gram positif

Staphylococcus méti-S

0 - 16 %

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter baumannii

50 - 88 %

Citrobacter freundii

0 - 36 %

Citrobacter koseri

0 - 12 %

Enterobacter aerogenes

0 - 65 %

Enterobacter cloacae

0 - 27 %

Escherichia coli

0 - 15 %

Klebsiella oxytoca

0 - 13 %

Klebsiella pneumoniae

0 - 15 %

Morganella morganii

0 - 15 %

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

0 - 17 %

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

0 - 71 %

Pseudomonas aeruginosa

0 - 45 %

Serratia marcescens

0 - 30 %

ESPÈCES RÉSISTANTES

Aérobies à Gram positif

Enterococcus

Staphylococcus méti-R *

Anaérobies

Bactéries anaérobies à Gram positif sauf quelques souches de Clostridium perfringens

Toutes les bactéries anaérobies à Gram négatif.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

La résistance à la norfloxacin due à des mutations spontanées est de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-8} cellules.

Pharmacocinétique

Absorption

La norfloxacin est rapidement absorbée après administration orale. L'absorption est de 35 à 40%.

Distribution

Le pic de concentration sérique est de $1,50 \mu\text{g/ml}$ pour une dose de 400 mg environ une heure après l'absorption orale.

Le pic sérique est légèrement plus bas quand le produit est administré au cours d'un repas.

La moyenne des demi-vies est d'environ 3 à 4 heures.

Après une administration orale, la norfloxacin est retrouvée dans:

- la zone corticale du rein,
- la bile,
- le liquide prostatique,
- le sérum du cordon ombilical,
- le liquide amniotique.

La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 15%.

Biotransformation

On a identifié 6 métabolites de la norfloxacin. Ils possèdent, à un faible degré, une activité antimicrobienne similaire à celle de la norfloxacin.

Excrétion

Urines: 35 à 40%.

La norfloxacin est partiellement métabolisée et excrétée par voie biliaire et urinaire: 70% sous forme libre et 30% sous forme de métabolites. L'excrétion rénale est due à une filtration glomérulaire et à une sécrétion tubulaire, ce qui est attesté par l'importance de la clairance rénale

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	6/23
SUJET				

(approximativement 275 ml/min. à 320 ml/min.).
Après une prise unique de 400 mg, les concentrations urinaires atteignent une valeur moyenne de 200 µg/ml chez les volontaires sains et restent supérieures à 30 µg/ml pendant au moins 12 heures. L'activité bactéricide de la norfloxacin n'est pas affectée par le pH de l'urine.

Fèces: 60 à 65%.

Après prise orale d'une dose unique de 400 mg de norfloxacin, une activité antibactérienne moyenne, équivalente à 278, 773 et 82 µg de norfloxacin par gramme de fèces est obtenue respectivement à la 12^{ème}, 24^{ème} et 48^{ème} heure.

Durée de conservation

3 ans.

Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Utilisation / manipulation

Pas d'exigences particulières.

Prescription / délivrance / prise en charge

Liste I.

AMM 34009**36133419** (1Plq/10)

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	7/23
SUJET				

LOMEXIN® 600 mg caps molle vagin

Formes et présentations

Capsule molle vaginale à 600 mg (blanc ivoire) :
Boîtes de 1 et de 2, sous plaquette thermoformée.

Composition

	<i>p capsule</i>
Fenticonazole (DCI) nitrate	600 mg
(soit en fenticonazole : 527,1 mg/caps)	

Excipients : paraffine liquide, paraffine liquide légère, lécithine de soja*. *Enveloppe de la capsule* : gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E 171), parahydroxybenzoate d'éthyle sodé*, parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217)*.

* Excipient à effet notoire.

Indications

Candidoses génitales (vulvovaginite, cervicite) surinfectées ou non par des bactéries Gram +.

Posologie et mode d'administration

Une capsule à 600 mg, au coucher, en administration unique. La capsule doit être introduite profondément dans le vagin, de préférence en position allongée.

En cas de mycose récidivante ou rebelle, l'administration peut être renouvelée au bout de trois jours.

Le traitement du partenaire (prépuce et gland) se discutera en fonction de chaque cas.

Conseils pratiques :

- Toilette 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 de facteurs favorisants.
- Pour traiter les extensions vulvaires ou périanales de la mycose, il est recommandé d'associer aux capsules vaginales un lait ou une crème antifongique appliqué(e) localement.
- Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.

Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilité croisée avec les autres membres du groupe des imidazolés).
- Utilisation de préservatifs ou de diaphragmes en latex.
- En raison de la présence de lécithine de soja, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en garde :

- En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.
 - 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.
 - Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
 - Ce médicament contient de la lécithine de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).
- 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 (Conseils pratiques).

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.

Fertilité / grossesse / allaitement

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal ont montré un effet embryolétal et fœtolétal à la dose de 5 mg/kg chez le lapin et à la dose de 40 mg/kg chez le rat, après administration orale.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du nitrate de fenticonazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, malgré le mode d'administration et l'absence vraisemblable de passage systémique, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nitrate de fenticonazole pendant la grossesse.

Allaitement :

Le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel à partir de cette forme topique est a priori négligeable.

Conduite et utilisation de machines

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	8/23
SUJET				

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

Effets indésirables

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

Déclaration des effets indésirables suspectés :

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

Pharmacodynamie

Le nitrate de fenticonazole 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 de mycoses cutanéomuqueuses :
- dermatophytes (trichophyton, épidermophyton, microsporum),
- candida et autres levures.

Une activité inhibitrice de la sécrétion de protéinases acides par *Candida albicans* a été également mise en évidence in vitro, mais elle n'est pas confirmée in vivo en l'absence d'étude. In vivo : éradication des mycoses vaginales à candida chez la souris après 5 jours de traitement.

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).

Pharmacocinétique

Les études de pharmacocinétique ont montré qu'il n'y avait pas d'absorption transcutanée, que ce soit chez la femme ou chez l'animal, et que l'absorption vaginale était très faible.

Sécurité préclinique

Au cours des études des fonctions de reproduction chez l'animal, il a été mis en évidence, comme pour certains autres imidazolés, un effet embryolétal et fœtolétal à la dose de 5 mg/kg chez le lapin et de 40 mg/kg chez le rat, après administration orale.

Modalités de conservation

Durée de conservation :

3 ans.

Prescription / délivrance / prise en charge

AMM 34009**33783488** (1994, RCP rév 28.10.2011) 1 caps.
34009**36909335** (2005, RCP rév 28.10.2011) 2 caps.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	9/23
SUJET				

SPASFON® LYOC 160 mg lyophilisat oral

Formes et présentations

Lyophilisat oral à 80 mg (blanc) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

Lyophilisat oral à 160 mg (rond ; blanc à blanc crème) : Boîte de 5, sous plaquettes thermoformées.

Composition

Par lyophilisat à 80 mg :	
Phloroglucinol hydraté	80 mg
(soit en phloroglucinol anhydre : 62,25 mg/lyoph)	
Par lyophilisat à 160 mg :	
Phloroglucinol dihydraté	160 mg
(soit en phloroglucinol anhydre : 124,466 mg/lyoph)	

Excipients (communs) : dextran 70, mannitol ; lyophilisat à 160 mg : sucralose, hydroxystéarate de macrogol 15.

Indications

- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
- Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.
- Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.
- Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos.

Posologie et mode d'administration

Lyophilisat à 80 mg :

Adulte :

la posologie usuelle est de 2 lyophilisats oraux, à prendre au moment de la crise, à renouveler en cas de spasmes importants. Les lyophilisats oraux sont à dissoudre dans un verre d'eau ou à laisser fondre sous la langue pour obtenir un effet rapide.

Enfant :

1 lyophilisat oral 2 fois par 24 heures à dissoudre dans un verre d'eau.

Lyophilisat à 160 mg :

Réservé à l'adulte.

La posologie usuelle est de 1 lyophilisat oral, à prendre au moment de la crise, à renouveler en cas de spasmes importants en respectant un intervalle minimum de 2 heures entre chaque prise sans dépasser 3 lyophilisats oraux par jour. Les lyophilisats oraux sont à dissoudre dans un verre d'eau ou à laisser fondre sous la langue pour obtenir un effet rapide. Ce dosage n'est pas adapté à l'enfant.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions d'emploi

L'association de phloroglucinol avec des antalgiques majeurs tels que la morphine ou ses dérivés doit être évitée en raison de leur effet spasmogène.

Interactions

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

Fertilité / grossesse / allaitement

Grossesse :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du phloroglucinol. 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, l'utilisation relativement répandue du phloroglucinol n'a apparemment révélé aucun risque malformatif à ce jour. Toutefois, des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'utilisation de phloroglucinol ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement :

En l'absence de données, il est conseillé d'éviter l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement.

Effets indésirables

Manifestations cutanéomuqueuses et allergiques : éruption, rarement urticaire, prurit, exceptionnellement œdème de Quincke, choc anaphylactique (hypotension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

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

Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodique musculotrope (code ATC : A03AX12 ; A : appareil digestif et métabolisme ; G : système génito-urinaire).

Le phloroglucinol lève le spasme des fibres musculaires lisses et calme la douleur.

Sécurité préclinique

Lyophilisat à 160 mg :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	10/23
SUJET				

administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Modalités de conservation

Durée de conservation :

3 ans.

Lyophilisat à 80 mg :

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

Lyophilisat à 160 mg :

Pas de précautions particulières de conservation.

Prescription / délivrance / prise en charge

AMM 3400931863014 (1975/92, RCP rév 21.10.2008) 80 mg.

3400941686245 (2011, RCP rév 09.04.2014) 160 mg.

Mis sur le marché en 1978 (lyophilisat à 80 mg).

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	11/23
SUJET				

LEELOO® 0,1 mg/0,02 mg comprimé enrobé

Formes et présentations

Comprimé enrobé à 0,1 mg/0,02 mg (rond, biconvexe ; blanc) : Boîtes de 1 et de 3 plaquettes thermoformées de 21.

Composition

	p cp
Lévonorgestrel (DCI)	0,1 mg (100 µg)
Éthinylestradiol (DCI)	0,02 mg (20 µg)

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone K 25, talc. **Enrobage :** carbonate de calcium, cire candellila, macrogol 6000, povidone K 90, saccharose, talc.

Teneur en lactose monohydraté : 31,76 mg/cp.
Teneur en saccharose : 19,66 mg/cp.

Indications

Contraception orale.

Posologie et mode d'administration

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée, tous les jours à peu près à la même heure, si besoin avec un peu d'eau. Prendre un comprimé pendant 21 jours consécutifs. Commencer chaque plaquette suivante après une période de 7 jours sans comprimé au cours de laquelle un saignement se produira normalement. Ce saignement débutera généralement le 2^e ou le 3^e jour après la prise du dernier comprimé et n'aura peut-être pas fini avant de commencer la plaquette suivante.

Comment commencer la prise de

Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg :

Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du dernier mois) :

Le 1^{er} comprimé doit être pris le 1^{er} jour du cycle normal de la femme (c'est-à-dire le 1^{er} jour des règles). Il est possible de commencer la prise entre le 2^e et le 5^e jour mais, pendant le premier cycle, l'utilisation simultanée d'une barrière mécanique sera recommandée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

Relais d'un autre contraceptif hormonal du type combiné (pilule combinée, anneau intravaginal, dispositif transdermique) :

La femme doit commencer à prendre Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg le jour suivant la période habituelle sans comprimé (ou le jour suivant le retrait de l'anneau intravaginal ou du dispositif transdermique) ou le jour suivant le dernier comprimé de placebo du contraceptif oral précédent.

Relais de produits à base de progestogène (pilule progestative ou mini-pilule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) :

La femme peut remplacer la pilule progestative n'importe quel jour (remplacement de l'implant ou du dispositif intra-utérin le jour de son enlèvement ; remplacement du produit injectable lorsque l'injection suivante doit être faite). Toutefois, l'utilisation simultanée d'un moyen de contraception non hormonal (barrière mécanique) pendant les 7 premiers jours de l'administration de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg est recommandée.

Après un avortement/fausse couche au 1^{er} trimestre :

La femme peut commencer à prendre les comprimés de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou un avortement/fausse couche au 2^e trimestre :

Pour les femmes qui allaitent, cf Fertilité/Grossesse/Allaitement. Il sera recommandé à la femme de commencer entre 21 et 28 jours après un accouchement ou un avortement au 2^e trimestre. Si elle commence plus tard, il lui sera recommandé d'utiliser simultanément une barrière mécanique pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Si elle a déjà eu des rapports sexuels, il faudra s'assurer d'une absence de grossesse avant de commencer à prendre les comprimés, ou bien elle devra attendre ses premières règles.

Cas d'oubli d'un comprimé :

Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg contient une très faible dose des deux hormones. Par conséquent, la marge d'efficacité contraceptive est moindre en cas d'oubli d'un comprimé.

Si la femme prend un comprimé avec un retard de moins de 12 heures, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés restants seront pris comme d'habitude.

Si elle prend un comprimé avec un retard de plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive ne peut plus être complètement garantie. La probabilité de grossesse est d'autant plus élevée que l'oubli est proche de la période habituelle sans comprimé.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne peut jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	12/23
SUJET				

suppression suffisante de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Semaine 1 :

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une barrière mécanique (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et l'oubli proche de la période normale sans comprimé, plus le risque de grossesse sera élevé.

Semaine 2 :

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois, si cela n'est pas le cas ou si plusieurs comprimés sont oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3 :

Le risque d'efficacité réduite est imminent compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimé. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition de métrorragies de privation avant la fin de la deuxième

plaquette est peu probable mais des petites pertes sanglantes ou des hémorragies utérines secondaires sont possibles les jours de prise des comprimés.

2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimé de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante. Si plusieurs comprimés ont été oubliés, une méthode de contraception non hormonale devra être utilisée jusqu'aux métrorragies de privation suivantes. Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas de métrorragies de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Cette éventualité devra être exclue avant de commencer une nouvelle plaquette.

Précautions en cas de vomissements/diarrhées :

En cas de vomissements ou de diarrhées sévères pendant les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg, il est possible que les substances actives n'aient pas été entièrement absorbées. Dans ce cas, d'autres moyens de contraception devront être utilisés en complément. Les conseils concernant les comprimés oubliés devront également être suivis. Si la femme ne veut pas changer sa prise de comprimés habituelle, elle devra prendre le (ou les) comprimé(s) supplémentaire(s) provenant d'une autre plaquette. En cas de troubles gastro-intestinaux persistants ou récidivants, d'autres moyens de contraception non hormonaux devront être utilisés.

Comment retarder ou avancer les règles :

Pour retarder les règles, la femme doit continuer avec la plaquette de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg suivante après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette actuelle, sans période sans comprimé. Le retardement des règles peut continuer aussi longtemps que désiré jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant le retardement des règles, la femme peut avoir des métrorragies de privation ou des petites pertes sanglantes. La prise régulière de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg recommencera après la période habituelle de 7 jours sans comprimé.

Pour avancer ses règles afin qu'elles apparaissent un jour de la semaine autre que celui auquel la femme est habituée, il peut lui être conseillé de réduire la période sans comprimé par le nombre de jours désiré. Plus l'arrêt est court, plus le risque est grand de ne pas avoir des métrorragies de privation et de présenter des petites

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	13/23
SUJET				

pertes sanglantes pendant la prise des comprimés de la deuxième plaquette (ce qui est également le cas pour un retardement des règles).

Contre-indications

Les contraceptifs oraux de type combiné (COC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Thrombose veineuse ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Thrombose artérielle ou antécédents de thrombose artérielle (notamment infarctus du myocarde), ou symptômes prodromiques de thrombose présents ou antérieurs (par exemple accident ischémique transitoire, angine de poitrine).
- Facteurs de risque importants ou multiples de thrombose artérielle :
- diabète compliqué par une micro ou macro-angiopathie ;
- hypertension sévère ;
- dyslipoprotéinémie sévère.

Prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles, comme une résistance à l'action de la protéine C activée (RAPCA), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie et des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).

Accident vasculaire cérébral ou antécédents d'accident vasculaire cérébral.

Antécédents de migraines accompagnées de symptômes neurologiques focaux.

Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.

Affections hépatiques ou antécédents d'affections hépatiques sévères, tant que les explorations fonctionnelles hépatiques ne se sont pas normalisées (également syndrome de Dubin-Johnson et Rotor).

Tumeurs du foie bénignes ou malignes, présentes ou antérieures.

Tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées (par exemple tumeurs des organes génitaux ou du sein) si elles sont influencées par les hormones sexuelles.

Saignement vaginal non diagnostiqué.

Aménorrhée non diagnostiquée.

Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en garde :

En présence d'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, les avantages du contraceptif oral et les risques possibles doivent être mis en balance dans

chaque cas et discutés avec la patiente avant qu'elle commence à utiliser la pilule contraceptive de type combiné. En cas d'aggravation ou d'apparition d'un de ces facteurs de risque, elle devra contacter son médecin qui décidera s'il convient d'arrêter la prise des COC.

Affections vasculaires :

Les études épidémiologiques montrent que l'incidence des thromboembolies veineuses (TEV) chez l'utilisatrice de contraceptifs à faible dose d'œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) est comprise entre 20 et 40 cas pour 100 000 années-femmes, mais cette estimation de risque varie en fonction du progestatif. Comparativement, chez la femme qui n'utilise pas la pilule, l'incidence est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes. L'utilisation d'un contraceptif oral combiné augmente le risque de thromboembolies veineuses (TEV), notamment pendant la première année d'utilisation du contraceptif. Toutefois, ce risque accru de TEV pendant l'utilisation d'un contraceptif oral est bien inférieur à celui associé à la grossesse, c'est-à-dire 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV est fatale dans 1 à 2 % des cas. Le risque global absolu (incidence) de TEV pour les contraceptifs oraux de type combiné contenant du lévonorgestrel et 30 µg d'éthinylestradiol est d'environ 20 cas pour 100 000 années-femmes.

Les études épidémiologiques ont également associé l'utilisation de contraceptifs oraux de type combiné et un risque accru d'infarctus du myocarde, d'accident ischémique transitoire et d'accident vasculaire cérébral. Des thromboses dans d'autres vaisseaux sanguins, par exemple les veines ou artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienues, chez des femmes prenant des pilules contraceptives ont été très rarement rapportées. Il n'y a pas de consensus indiquant si la survenue de ces cas est liée à l'utilisation des contraceptifs oraux.

Les symptômes d'événements thrombotiques/thromboemboliques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants :

- Douleur et/ou œdème unilatéral(e) (aux) inhabituel(le)(s).
- Douleur thoracique sévère d'apparition brutale, avec ou sans irradiation dans le bras gauche.
- Dyspnée soudaine.
- Toux d'apparition brutale.
- Céphalée inhabituelle, sévère et prolongée.
- Aggravation (augmentation de la fréquence ou de la sévérité) ou première apparition d'une migraine.
- Perte visuelle, partielle ou complète, brutale.
- Diplopie.
- Troubles de l'élocution ou aphasie.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	14/23
SUJET				

- Vertiges.
- Perte de connaissance, avec ou sans crise épileptique focale.
- Faiblesse ou engourdissement très marqué, affectant brutalement un côté ou l'autre du corps.
- Troubles moteurs.
- Abdomen « aigu ».
La survenue d'un ou plusieurs de ces symptômes peut être un motif d'arrêt immédiat de la prise de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg.
Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez l'utilisatrice de contraceptif oral de type combiné s'accroît avec :
- L'âge.
- Des antécédents familiaux (par exemple maladie thromboembolique veineuse dans la fratrie ou chez les parents à un âge relativement jeune). En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la patiente sera adressée à un spécialiste avant de décider d'utiliser des COC.
- L'immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure, une opération des jambes ou un traumatisme majeur. Dans ces situations, il est conseillé d'interrompre le traitement par contraceptifs oraux (en cas d'intervention chirurgicale programmée, au moins 4 semaines avant l'opération) et d'attendre 2 semaines après la remobilisation avant de reprendre le traitement. Un traitement antithrombotique doit être envisagé si les contraceptifs oraux n'ont pas été interrompus à l'avance.
- L'obésité (indice de masse grasseuse supérieure à 30 kg/m²).
- Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne le rôle éventuel des varices et des thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou l'évolution de la thrombose veineuse.
Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral chez l'utilisatrice de contraceptifs oraux de type combiné s'accroît avec :
- L'âge.
- Le tabac (les femmes de plus de 35 ans devront être averties de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser des contraceptifs oraux de type combiné).
- Une dyslipoprotéinémie.
- L'hypertension artérielle.
- La migraine, notamment migraine accompagnée de symptômes neurologiques focaux.
- Une valvulopathie.
- La fibrillation auriculaire.
La présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de pathologies respectivement veineuses ou

artérielles peut également constituer une contre-indication. L'instauration éventuelle d'un traitement anticoagulant doit également être prise en considération. Les utilisatrices de contraceptifs oraux de type combiné doivent être averties de la nécessité de contacter leur médecin en cas d'apparition de symptômes évoquant une thrombose. La survenue de symptômes de thrombose suspectée ou confirmée impose l'arrêt du traitement. Un autre moyen de contraception approprié peut être envisagé en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarines).

Le risque accru de thromboembolie pendant le post-partum doit être pris en considération (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Les autres troubles médicaux qui ont été associés à des événements vasculaires indésirables comprennent : diabète sucré, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladie intestinale inflammatoire chronique (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) et drépanocytose.

Tumeurs :

Dans certaines études épidémiologiques, un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long terme de COC a été rapporté, mais la mesure dans laquelle cette observation pourrait être influencée par le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV) n'a pas encore été suffisamment élucidée.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que les femmes prenant des COC présentaient un risque relatif de diagnostic de cancer du sein légèrement accru (RR = 1,24). Ce risque accru diminue progressivement dans les 10 années suivant l'arrêt du COC. Étant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de cas de cancers du sein diagnostiqués chez des femmes prenant ou ayant pris des COC est faible par comparaison au risque de cancer du sein au cours de leur vie entière. Ces études ne font pas ressortir de lien de cause à effet. Le schéma d'un risque accru qui a été observé pourrait être dû à un diagnostic de cancer du sein plus précoce chez les femmes prenant des COC, à l'action biologique des COC ou à une combinaison des deux. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices des COC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les autres. Toutes les femmes, notamment celles de plus de 35 ans, doivent bénéficier d'examens des seins réguliers pendant la période de contraception orale.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	15/23
SUJET				

De rares cas de tumeurs bénignes et des cas encore plus rares de tumeurs malignes du foie ont été rapportés chez les utilisatrices des COC de type combiné. Ces tumeurs, dans quelques cas, ont conduit à des accidents hémorragiques intra-abdominaux menaçant le pronostic vital. La possibilité d'une tumeur du foie doit être envisagée lorsqu'un diagnostic différentiel est établi en cas de survenue d'une douleur importante dans la partie supérieure de l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'accident hémorragique intra-abdominal chez des femmes prenant des COC.

Autres pathologies :

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou avec une prédisposition héréditaire à cette affection pourraient présenter un risque accru de pancréatite quand elles prennent des COC.

Bien qu'une légère élévation de la pression artérielle soit rapportée chez de nombreuses femmes prenant des COC, les élévations cliniquement importantes sont rares. Un arrêt immédiat du traitement se justifie uniquement dans ces cas. On n'a pas établi de relation systématique entre les contraceptifs oraux de type combiné et la présence d'une hypertension clinique. Toutefois, si l'utilisation de COC chez des femmes hypertendues s'accompagne de valeurs constamment élevées de la pression artérielle et d'une augmentation significative des chiffres tensionnels ne répondant pas au traitement anti-hypertension, le traitement devra être interrompu. Le cas échéant, le traitement par COC pourra être repris après restauration des valeurs normales par le traitement antihypertenseur. Il a été rapporté que les affections suivantes peuvent survenir ou se sont aggravées tant pendant la grossesse que pendant l'utilisation des COC, mais il n'y a pas de preuve concluante d'un lien avec l'utilisation des COC : ictère et/ou démangeaisons cholestatiques, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpes gestationis, perte auditive due à une otosclérose, humeur dépressive.

Chez les femmes ayant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes de l'angioedème.

Les affections hépatiques aiguës ou chroniques peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation du COC jusqu'au retour à la normale des paramètres de la fonction hépatique.

La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou de démangeaisons cholestatiques déjà apparus lors d'une grossesse ou de l'utilisation

précédente d'hormones stéroïdes nécessite l'arrêt du traitement.

Même si les COC peuvent avoir une action sur l'insulinorésistance périphérique et sur la tolérance au glucose, il ne semble pas nécessaire de modifier le traitement antidiabétique chez les patientes prenant des contraceptifs oraux de type combiné faiblement dosés. Les diabétiques doivent cependant être surveillées attentivement lorsqu'elles utilisent des COC, notamment au début du traitement.

Une aggravation d'une dépression endogène, d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn et d'une colite ulcéreuse a été décrite pendant l'utilisation de contraceptifs oraux de type combiné.

Un chloasma peut se présenter occasionnellement, notamment chez les femmes ayant des antécédents médicaux de chloasma pendant la grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devront éviter les expositions solaires ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent des COC.

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patientes atteintes de problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne devront pas prendre ce médicament. Ce médicament contient également du saccharose. Les patientes atteintes de problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en saccharose-isomaltase ne devront pas prendre ce médicament.

Consultation et examen médical avant la prise de contraceptifs oraux de type combiné :

Avant l'institution ou la reprise de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg, il sera nécessaire d'obtenir un historique médical complet (y compris les antécédents familiaux) et d'écarter toute grossesse éventuelle. Il sera également nécessaire de mesurer la pression artérielle et de pratiquer un examen médical par rapport aux contre-indications (cf Contre-indications) et aux mises en garde (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). La femme sera également informée de la nécessité de lire attentivement la notice et de respecter scrupuleusement les conseils fournis. La fréquence et la nature de ces bilans seront adaptées en fonction de chaque patiente mais doivent être fondées sur les directives établies de pratique clinique.

La patiente sera informée que les pilules contraceptives ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles (MST).

Efficacité réduite :

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	16/23
SUJET				

L'efficacité des contraceptifs oraux de type combiné peut être réduite en cas d'oubli de comprimés, de vomissements, de diarrhées ou de prise concomitante d'autres médicaments.

Diminution du contrôle du cycle :

Des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires) peuvent survenir avec la prise de contraceptifs oraux de type combiné, notamment au cours des premiers mois.

L'évaluation de la survenue de saignements irréguliers ne sera donc pertinente qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles. Plus de 50 % des utilisatrices de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg ont rapporté des saignements irréguliers (petites pertes sanglantes ou hémorragies utérines secondaires) pendant les 6 premiers mois d'utilisation.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, des causes non hormonales seront envisagées et des examens diagnostiques adéquats seront pratiqués afin d'éliminer la possibilité d'une tumeur maligne ou d'une grossesse. Ces examens peuvent inclure un curetage. Certaines femmes n'ont pas de saignement menstruel pendant la période sans comprimé. Si les COC ont été pris conformément aux instructions de la rubrique Posologie et Mode d'administration, il est peu probable que la femme soit enceinte. Toutefois, si les COC n'ont pas été pris conformément aux instructions avant le premier saignement menstruel absent, ou si deux saignements menstruels sont absents, il faudra s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de poursuivre la prise du traitement.

Arrêt de la prise des contraceptifs oraux en vue d'une grossesse :

Les femmes qui arrêtent de prendre Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg parce qu'elles souhaitent une grossesse doivent être averties qu'un déficit en acide folique peut provoquer des anomalies in utero du tube neural chez l'enfant et qu'une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et après la conception.

Analyses biologiques :

L'utilisation de contraceptifs oraux de type combiné peut influencer les résultats de certaines analyses biologiques, y compris les explorations fonctionnelles hépatiques, thyroïdiennes, surrénaliennes, les concentrations plasmatiques des protéines porteuses (par exemple, la corticostéroïde binding globulin [CBG], les lipoprotéines), les paramètres du métabolisme glucidique, de la coagulation et de la fibrinolyse. La nature et l'ampleur de ces modifications

dépendent partiellement de la dose d'hormone utilisée.

Interactions

Interactions médicamenteuses :

Les interactions entre l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel, les substances actives de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg, avec d'autres médicaments peuvent augmenter ou diminuer les concentrations sériques des deux hormones sexuelles.

La diminution des concentrations sériques d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel peut provoquer une augmentation des métrorragies de privation et des perturbations cycliques, et réduire l'efficacité contraceptive de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg. L'augmentation des concentrations sériques d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel peut provoquer une augmentation de la fréquence et de la sévérité des réactions indésirables.

Les substances actives suivantes peuvent diminuer les concentrations sériques des hormones stéroïdes sexuelles contenues dans Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg :

- tous les agents augmentant la mobilité gastro-intestinale, par exemple métoclopramide ;
- les substances actives induisant des enzymes microsomiales hépatiques, telles que la rifampicine, la rifabutine, les barbituriques, la barbéxalone, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine, le modafinil, certains inhibiteurs de protéases (par exemple ritonavir, nelfinavir), le bosentan, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ;
- certains antibiotiques (par exemple ampicilline, tétracycline) chez certaines femmes, éventuellement par diminution de la circulation entérohépatique des œstrogènes.

En cas de traitement associant Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg et ces substances actives, une méthode contraceptive non hormonale doit être utilisée pendant le traitement et les 7 premiers jours qui suivent.

Pour les substances actives diminuant les concentrations sériques des hormones sexuelles par induction des enzymes microsomiales hépatiques, une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée pendant la durée du traitement par la substance active et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement. Dans le cas où ces précautions supplémentaires dépassent le nombre de comprimés dans la boîte, la boîte suivante doit être commencée sans observer la période habituelle sans comprimé.

Il faut conseiller aux femmes qui nécessitent un traitement à long terme par ces

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	17/23
SUJET				

médicaments d'utiliser des contraceptifs non hormonaux uniquement.

Les hormones stéroïdes sexuelles contenues dans Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg peuvent influencer la métabolisation d'autres substances actives :

- en inhibant des enzymes microsomiales hépatiques, avec pour conséquence une élévation des concentrations sériques de substances telles que le diazépam (et certaines autres benzodiazépines), la ciclosporine, la théophylline et les glucocorticoïdes ;
 - en induisant une glucuronidation hépatique, avec pour conséquence une diminution des concentrations sériques d'autres substances telles que, par exemple, le clofibrate, le paracétamol, la morphine, le lorazépam (ainsi que d'autres benzodiazépines) et la lamotrigine.
- La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intra-hépatique en cas d'administration concomitante avec les COC.
- Les besoins en insuline ou antidiabétiques oraux peuvent être modifiés en raison de l'effet sur la tolérance au glucose.
- Il importe donc de vérifier les interactions potentielles avec Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg dans le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments prescrits de façon concomitante.

Fertilité / grossesse / allaitement

Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg est contre-indiqué pendant la grossesse.

Toute grossesse doit être exclue avant l'utilisation de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg. En cas de grossesse pendant la prise de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg, le traitement doit être immédiatement arrêté.

Toutefois, les résultats de la majorité des études épidémiologiques n'ont pas montré de risque accru d'anomalie congénitale chez les enfants nés de mères ayant pris des contraceptifs oraux juste avant leur grossesse ni d'effets tératogènes ou fœtotoxiques en cas de prise non intentionnelle d'associations d'oestrogènes et de progestatifs.

L'allaitement peut être influencé par les pilules contraceptives, étant donné qu'elles peuvent diminuer la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation des contraceptifs oraux ne sera généralement pas recommandée tant que l'enfant n'est pas complètement sevré. Des petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait et affecter le nourrisson.

Conduite et utilisation de machines

Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg n'a pas ou a peu d'effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) associés à l'utilisation de Leeloo Gé 0,1 mg/0,02 mg

sont les céphalées (y compris les migraines), les petites pertes sanglantes et les hémorragies utérines secondaires.

Les réactions indésirables sont répertoriées ci-dessous par système organe, classe et fréquence. Les fréquences sont définies 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 ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Investigations :

- Fréquent : Modification du poids (augmentation ou diminution).
 - Peu fréquent : Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie.
 - Rare : Diminution des concentrations sanguines d'acide folique.
- Affections du système nerveux :
- Fréquent : Nervosité, somnolence, vertiges.
- Affections oculaires :
- Fréquent : Dysopie.
 - Rare : Intolérance aux lentilles de contact.
- Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : Nausées, vomissements, douleur abdominale.
 - Peu fréquent : Diarrhées, crampes abdominales, flatulences.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : Acné.
 - Peu fréquent : Exanthème, chloasma (mélasme) pouvant être persistant, hirsutisme, alopecie.
 - Rare : Érythème noueux, érythème polymorphe.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : Modification de l'appétit (augmentation ou diminution).
 - Rare : Intolérance au glucose.
- Infections et infestations :
- Fréquent : Vaginite, incluant une candidose vaginale.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Fréquent : Rétention de liquides/œdème.
- Affections du système immunitaire :
- Peu fréquent : Urticaire.
 - Rare : Réactions allergiques.
 - Très rare : Angio-œdème, réactions anaphylactiques sévères avec symptômes respiratoires et circulatoires.
- Affections hépatobiliaires :
- Rare : Ictère cholestatique.
- Affections des organes de reproduction et du sein :
- Fréquent : Douleur mammaire, tension mammaire, hypertrophie mammaire, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications de la sécrétion et de la zone de transformation cervicales, aménorrhée.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	18/23
SUJET				

Affections psychiatriques :

- Fréquent : Modification de l'humeur, incluant la dépression, modifications de la libido. Concernant les réactions indésirables plus sévères, comme les maladies thromboemboliques, les tumeurs hépatiques, les carcinomes cervicaux et mammaires, cf Mises en garde et Précautions d'emploi : « Affections vasculaires » et « Tumeurs ».

En outre, les réactions indésirables suivantes ont été rapportées pendant l'utilisation de contraceptifs oraux de type combiné. La fréquence de ces réactions indésirables ne peut pas être calculée d'après les rapports.

- Inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de vision).
 - Exacerbation des varices.
 - Pancréatite en cas d'hypertriglycéridémie coexistante sévère.
 - Pathologie de la vésicule biliaire, y compris lithiase (les contraceptifs oraux de type combiné peuvent provoquer l'apparition d'une pathologie de la vésicule biliaire ou aggraver une pathologie préexistante de la vésicule biliaire).
 - Syndrome hémolytique et urémique.
 - Herpès gestationnel.
 - Otosclérose.
 - Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé.
 - Exacerbation d'une porphyrie.
 - Exacerbation d'une chorée de Sydenham.
 - Exacerbation d'une dépression.
 - Exacerbation de maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).
- La fréquence des cancers du sein diagnostiqués est légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre de cas supplémentaires est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC n'est pas établie. Pour plus d'informations, cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi.

Chez les femmes ayant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes pourraient induire ou exacerber les symptômes de celui-ci.

Surdosage

Il n'a été rapporté aucun effet grave lié à un surdosage. Les symptômes pouvant survenir en rapport avec un surdosage chez l'adulte et l'enfant peuvent être les suivants : nausées, vomissements, tension mammaire, somnolence, douleur abdominale, fatigue, et, chez les femmes et jeunes filles, petit saignement vaginal. Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement sera symptomatique.

Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes, associations fixes (code ATC : G03AA07).

Les comprimés enrobés de Leeloo Gé sont une association de substances actives indiquées pour la contraception orale (contraceptif oral de type combiné) et contiennent de l'éthinylestradiol (EE) et du lévonorgestrel.

Ethinylestradiol :

L'éthinylestradiol est un puissant œstrogène synthétique oral. Comme l'œstradiol naturel, l'éthinylestradiol a une action proliférative sur les tissus épithéliaux des organes génitaux féminins. Il stimule la production de glaire cervicale, réduit sa viscosité et augmente son caractère filant.

L'éthinylestradiol renforce la croissance des canaux galactophores et inhibe la lactation. Il stimule la rétention de liquides extracellulaires. L'éthinylestradiol interfère également sur les paramètres du métabolisme glucidique et lipidique, l'hémostase, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les protéines de liaison sanguines.

Lévonorgestrel :

Le lévonorgestrel est la configuration dextrogyre biologiquement active du norgestrel et a par conséquent un très fort potentiel gestagène. L'effet progestatif le plus spécifique est la transformation sécrétrice de l'endomètre. Le lévonorgestrel inhibe en outre la sécrétion de gonadotropines dans le lobe antérieur de l'hypophyse. La dose anti-ovulatoire est de 0,06 mg par jour.

En dehors de son efficacité gestagène, le lévonorgestrel a également des propriétés anti-œstrogéniques relativement puissantes et androgènes faibles. La composante anti-œstrogénique se manifeste par une diminution significative du caractère filant de la glaire cervicale et la disparition de sa cristallisation en feuilles de fougères. Comparable à la progestérone, le lévonorgestrel a un effet thermogène.

Des études cliniques ont été réalisées chez un total de 2498 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'indice de Pearl calculé sur la base de ces études était d'environ 0,69 (intervalle de confiance à 95 % : 0,30 - 1,36) sur un total de 15 026 cycles.

Pharmacocinétique

Lévonorgestrel :

Absorption :

Après l'administration orale, le lévonorgestrel est rapidement et quasi complètement absorbé. Les concentrations sériques maximum de lévonorgestrel sont d'environ 2,3 ng/ml et sont atteintes au bout

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	19/23
SUJET				

d'environ 1,3 heure. La biodisponibilité est proche de 100 %.

Distribution :

Dans le sérum, le lévonorgestrel se lie à l'albumine et à la protéine SHBG (protéine porteuse des hormones stéroïdes sexuelles). Seulement 1,1 % des concentrations sériques totales de la substance active est présent sous forme libre. Environ 65 % sont liés spécifiquement à la SHBG et environ 35 % non spécifiquement à l'albumine. L'augmentation de la protéine SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution relative du lévonorgestrel en différentes fractions protéiques. L'induction de la protéine de liaison conduit à une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du lévonorgestrel après l'administration d'une dose unique est de 129 l.

Métabolisme :

Le métabolisme se produit essentiellement par réduction du groupe $\delta 4$ -3-oxo et hydroxylation en positions 2 α , 1 β et 16 β , puis par conjugaison. La plupart des métabolites circulant dans le sang sont des sulfates de 3 α , 5 β -tétrahydro-lévonorgestrel, alors que l'élimination se fait principalement sous forme de glucuroconjugués. Une partie du lévonorgestrel original circule également sous forme de 17 β -sulfate. Il y a d'importantes variations interindividuelles dans les valeurs de la clairance métabolique, ce qui pourrait expliquer en partie les différences importantes entre utilisatrices, observées dans les concentrations de lévonorgestrel.

Élimination :

Les concentrations sériques du lévonorgestrel diminuent en deux phases. La phase terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 25 heures. Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines (40 à 68 %), 16 à 48 % environ étant éliminés dans les selles.

État d'équilibre :

Lors de l'administration continue de lévonorgestrel/éthinylestradiol, les concentrations sériques du lévonorgestrel sont pratiquement triplées et atteignent l'état d'équilibre au cours de la deuxième moitié du cycle de traitement. Les paramètres pharmacocinétiques du lévonorgestrel sont influencés par les concentrations sériques de SHBG, qui sont multipliées par environ 1,5 à 1,6 pendant l'administration d'œstradiol. Par conséquent, à l'équilibre, la clairance sérique et le volume de distribution sont légèrement réduits (0,7 ml/min/kg et environ 100 l).

Éthinylestradiol :

Absorption :

Après administration orale, l'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé. Les taux plasmatiques maximum d'environ 50 pg/ml sont atteints au bout de 1 à 2 heures après l'administration du comprimé. Pendant l'absorption et le premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est presque totalement métabolisé, ce qui lui confère une biodisponibilité orale moyenne d'environ 45 % (extrêmes des variations individuelles : 20 - 65 %).

Distribution :

L'éthinylestradiol est essentiellement lié aux protéines plasmatiques (98,8 %) mais non spécifiquement à l'albumine, et induit une augmentation des concentrations sanguines de SHBG. Le volume de distribution apparent de l'éthinylestradiol est de 2,8 à 8,6 l/kg.

Métabolisme :

L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du foie. La principale voie de métabolisation de l'éthinylestradiol est l'hydroxylation aromatique, dans laquelle les principaux métabolites sont hydroxylés et méthylés. Ils peuvent être détectés sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronides et sulfates dans le sérum. L'éthinylestradiol est soumis à une circulation entérohépatique.

Élimination :

Les concentrations sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases, avec des demi-vies d'environ 1 heure et 10 - 20 heures, respectivement. L'éthinylestradiol n'est pas excrété sous forme inchangée. Les métabolites sont éliminés dans les urines et la bile (ratio 4:6).

État d'équilibre :

Lors de l'utilisation continue de lévonorgestrel/éthinylestradiol, les concentrations sériques d'éthinylestradiol sont environ multipliées par deux. Si on prend en considération l'administration quotidienne et la demi-vie variable de la phase terminale de la clairance sérique, les conditions à l'équilibre sont atteintes au bout d'environ 1 semaine.

Sécurité préclinique

Les profils de toxicité de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel sont bien connus. En raison des différences marquées entre les espèces, la valeur prévisionnelle des résultats des études animales précliniques sur l'application des œstrogènes chez l'homme est limitée.

Chez l'animal de laboratoire, l'éthinylestradiol a montré un effet embryocide à des doses relativement faibles : des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel a révélé un effet embryocide chez l'animal de laboratoire et, à fortes doses, un effet virilisant chez les fœtus femelles.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	20/23
SUJET				

Les études toxicologiques de la reproduction chez le rat, la souris et le lapin n'ont démontré aucun effet tératogène outre l'effet sur la différenciation sexuelle.

Les résultats précliniques d'études classiques de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et du pouvoir carcinogène n'ont montré aucun risque particulier de l'éthinylestradiol ou du lévonorgestrel pour l'homme outre ceux mentionnés dans d'autres rubriques de ce RCP.

Modalités de conservation

Durée de conservation :

2 ans.

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

Modalités manipulation / élimination

Pas d'exigences particulières.

Prescription / délivrance / prise en charge

LISTE I

AMM 34009**38479263** (2008, RCP rév
08.06.2012) 1 plaq.
34009**38479324** (2008, RCP rév
08.06.2012) 3 plaq.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	21/23
SUJET				

MYCOLEA®
Soin toilette intime

Mise à jour : 08 Juillet 2015

Présentation

Flacon de 200 ml (ACL 9809217).

Composition

Base lavante douce sans savon, complexe protéiné, actifs apaisants (extraits d'avoine, de calendula, de magnésium), agents surgraissants et hydratants (glycérine, dérivés de glycérides), pH alcalin (pH 8). Hypoallergénique*. Tolérance testée sous contrôle gynécologique. Sans colorant et sans paraben.

*Formulé pour minimiser les risques d'allergie.

Propriétés, Utilisation

Le soin Toilette Intime Mycolea de Rogé Cavaillès est particulièrement préconisé pour la toilette intime des muqueuses irritées :

- mycoses, en complément d'un traitement médicamenteux ;
- irritations de contact (frottements...).

Mycolea aide à limiter la prolifération de germes responsables des mycoses, grâce à son complexe protéiné permettant la création in situ d'hypothiocyanate reconnu pour ses propriétés fongicides. Son pH légèrement alcalin (pH 8) et ses agents apaisants (extraits d'avoine, de calendula, de magnésium) aident à calmer les démangeaisons et à soulager les irritations.

Usage externe uniquement.

Non remboursé

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	22/23
SUJET				

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

PAGE AU FORMAT A3

ANNEXE 2 (à compléter et 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
NORFLOXACINE® Norfloxacin 400 mg /cp Comprimé pelliculé	Liste I			
LOMEXIN® Fenticonazole 600 mg / caps Capsule molle	Hors liste			
SPASFON® Phloroglucinol 160 mg / lyophilisat Lyophilisat oral	Hors liste			
LEELOO® Levonorgestrel 0,1 mg / cp Ethinylestradiol 0,02 mg / cp Comprimés enrobés	Liste I			

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2017	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	23/23
SUJET				