

BREVET PROFESSIONNEL PREPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2013

SOUS-EPREUVE 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 21 pages, numérotées de 1/21 à 21/21.

L'annexe numérotée 3 (page 21/21) 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		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	1/21
SUJET				

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance en page 3/21 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 3 (page 21/21) 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,
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®

PEDIAZOLE®	pages 4/21 à 9/21
TOPREC®	pages 10/21 à 15/21
CODENFAN®	pages 16/21 à 18/21
NECYRANE®	pages 19/21 à 20/21
PRORHINEL®	pages 20/21

ANNEXE 2 – Extrait des Doses usuelles Pharmacopée Enfant (page 20/21)

ANNEXE 3 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie page 21/21)

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	2/21
SUJET				

Dr Paul MASSON
Médecin Pédiatre
50 rue de la République
45000 ORLEANS
01.45.01.02.03
N° 45 1 06617 1

Enfant DURAND Thomas
3 ans - 16 kg

- PEDIAZOLE : 1 dose 16 kg matin midi et soir pendant 10 jours
- TOPREC : 0.5 mg/kg/prise 4 fois par jour pendant 4 jours
- CODENFAN : 0.5 mg/kg/prise 3 à 4 fois par jour selon la douleur pendant 4 jours
- NECYRANE : 3 pulvérisations par jour pendant 4 jours
- Achat d'un mouche bébé PRORHINEL complet

En cas d'urgence vitale appeler le 15
En d'urgence pour joindre un médecin, composer le 06.01.02.03.04
Membre d'une association agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	3/21
SUJET				

ANNEXE 1

ANNEXE 1 VIDAL 2012 Médicaments

*PÉDIAZOLE® érythromycine, sulfafurazole

[Formes et présentations](#) | [Composition](#) | [Indications](#) | [Posologie et mode d'administration](#) | [Contre-indications](#) | [Mises en garde et précautions d'emploi](#) | [Interactions](#) | [Fertilité/grossesse/allaitement](#) | [Effets indésirables](#) | [Surdosage](#) | [Pharmacodynamie](#) | [Pharmacocinétique](#) | [Conditions de conservation](#) | [Prescription/délivrance/prise en charge](#)

FORMES et PRÉSENTATIONS

Granulés pour sirop : Flacons de 66,8 g de granulés correspondant à 100 ml de sirop reconstitué (soit 240 doses-kg) avec mesurette graduée et de 133,6 g de granulés correspondant à 200 ml de sirop reconstitué (soit 480 doses-kg), avec mesurette graduée.

COMPOSITION

	p 5 ml
Érythromycine (DCI) éthylsuccinate exprimé en érythromycine	200 mg
Sulfafurazole (DCF) acétylé exprimé en sulfafurazole	600 mg

Excipients : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, carmellose sodique, complexe colloïdal de silicate d'aluminium et de magnésium (Veegum F), copolymère d'oxydes d'éthylène et de propylène (poloxamer 188), glycyrrhizinate d'ammonium, saccharose. *Arômes* : fraise, banane, vanille.

Teneur en sodium : 56 mg/5 ml.

Teneur en saccharose : 2,10 g/5 ml.

* Sulfisoxazole.

DC INDICATIONS

Otite moyenne aiguë de l'enfant, à germes sensibles et notamment *Haemophilus influenzae* sécréteurs de bêtalactamases.

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

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Ne pas administrer chez l'enfant de moins de 2 mois.

Chez l'enfant : 50 mg/kg/jour d'érythromycine et 150 mg/kg/jour de sulfisoxazole en prises fractionnées pendant 10 jours.

Coût du traitement journalier : 0,10 euro(s)/kg (fl 100 ml) ; 0,09 euro(s)/kg (fl 200 ml).

Mode d'administration :

Reconstituer le sirop avec le volume d'eau adéquat. Mettre en place le bouchon adaptateur. L'administration se fait avec une mesurette graduée qui s'introduit dans le bouchon adaptateur.

La dose par prise est indiquée, en fonction du poids de l'enfant, sur le corps de la mesurette graduée en kg.

Elle se lit donc directement sur les graduations de la mesurette graduée. Ainsi, le poids indiqué correspond à la dose pour une prise.

Trois prises par jour sont nécessaires.

Par exemple, la graduation 12 correspond à la dose à administrer par prise pour un enfant de 12 kg, et ce, 3 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

- Hypersensibilité à l'érythromycine ou aux sulfamides.
- Bépridil, cisapride, alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, méthylergométrine, mizolastine, pimozide, sertindole, simvastatine : cf Interactions.
- Pendant l'allaitement si le nouveau-né a moins d'un mois.
- Déficit en G6PD, y compris chez l'enfant allaité : risque de déclenchement d'hémolyse.

Relatives : Pendant la grossesse et en période d'allaitement.

- Alfuzosine, alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, buspirone, carbamazépine, ciclosporine, colchicine, disopyramide, ébastine, halofantrine, luméfántrine, tacrolimus, théophylline, toltérodine, triazolam : cf Interactions.

En raison de la présence de sulfamide :

- Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne), : cf Interactions.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	4/21
SUJET				

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- Une diarrhée importante survenant pendant ou après un traitement par érythromycine doit faire évoquer la possibilité d'une colite pseudomembraneuse dont quelques rares cas ont été rapportés avec l'érythromycine comme avec pratiquement tous les antibiotiques.
- Des manifestations cutanées ou hématologiques imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Précautions d'emploi :

- Une surveillance biologique particulière doit être effectuée en cas d'insuffisance hépatique (transaminases), d'antécédents hématologiques (hémogramme, plaquettes, réticulocytes) et d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine).
- Un contrôle hématologique périodique est nécessaire en cas de traitement prolongé ou itératif.
- Il existe un risque d'allergie croisée à type de réactions d'hypersensibilité retardée entre la procaine et les sulfamides anti-infectieux, qui se traduisent par des dermatoses de contact. Éviter l'utilisation de cet anesthésique en cas d'antécédents allergiques connus avec ces médicaments.
- Tenir compte de la teneur en saccharose dans la ration journalière (cf Composition).
- Tenir compte de la teneur en sodium (cf Composition).

Examens paracliniques :

L'érythromycine, comme d'autres antibiotiques, peut interférer dans les dosages urinaires des catécholamines par fluorescence. Cette interférence peut s'observer principalement avec les techniques non chromatographiques et, dans une moindre mesure, après séparation chromatographique.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

En raison de la présence d'érythromycine :

Contre-indiquées :

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : risque de vasoconstriction

coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

- Bépridil : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Methylergométrine : risque de vasoconstriction et/ou poussées hypertensives.
- Mizolastine : risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Pimozide : risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Sertindole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).

Déconseillées :

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Alfuzosine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.
- Buspirone : augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Il est possible d'utiliser d'autres macrolides (sauf spiramycine) dont l'interférence au plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. Cependant, en cas de légionellose, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence ; une surveillance clinique, avec contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine, est alors souhaitable en milieu spécialisé.
- Ciclosporine : augmentation des concentrations de ciclosporine et de la créatininémie (inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine par le macrolide).
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Disopyramide : risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	5/21
SUJET				

- troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointe.
- Ébastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital).
 - Halofantrine : risque majoré de troubles de rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
 - Luméfantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le torsdogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
 - Tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus et de la créatininémie, par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus par l'érythromycine.
 - Théophylline (et par extrapolation aminophylline) : surdosage en théophylline par diminution de son élimination hépatique, plus particulièrement dangereux chez l'enfant. Il est possible d'utiliser d'autres macrolides (sauf spiramycine) dont l'interférence au plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. Cependant, en cas de légionellose, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence : une surveillance clinique avec contrôle des concentrations plasmatiques de théophylline est alors souhaitable en milieu spécialisé.
 - Toltérodine : augmentation des concentrations de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.
 - Triazolam : quelques cas de majoration des effets indésirables du triazolam (troubles du comportement) ont été rapportés.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Si nécessaire, adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
- Alfentanil : augmentation de l'effet dépressur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Adapter la posologie de l'alfentanil en cas de traitement par l'érythromycine.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

- Darifénacine : augmentation des concentrations de darifénacine, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.
- Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (sauf vardénafil) : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale en cas d'association avec l'un de ces médicaments.
- Inhibiteurs des tyrosines kinases : risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation, notamment chez l'enfant. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par l'érythromycine.
- Pravastatine : avec l'érythromycine utilisée par voie orale : augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par l'érythromycine. Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique.
- Solifénacine : augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.
- Vardénafil : augmentation importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.
- Vérapamil : bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine. Surveillance clinique et ECG ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Dexaméthasone : augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.
- Rimonabant : augmentation des concentrations de rimonabant, avec risque de majoration de ses effets indésirables.
- Venlafaxine : augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.
- Zolpidem : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	6/21
SUJET				

- Zopiclone : légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

En raison de la présence de sulfamide :

Déconseillées :

- Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques (inhibition de son métabolisme). Utiliser de préférence une autre classe d'anti-infectieux, sinon surveillance clinique étroite, dosage des concentrations de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le sulfamide anti-infectieux et après son arrêt.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Méthotrexate : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Dosage des concentrations de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Prilocaine : risque d'addition des effets méthémoglobinisants, en particulier chez le nouveau-né.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

En raison de la présence de sulfamide et d'érythromycine : 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.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la plupart des sulfamides.

En clinique :

Les sulfamides passent le placenta.
Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un

éventuel effet malformatif ou foetotoxique de cette association lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Des cas d'ictère nucléaire ont été rapportés avec les sulfamides à demi-vie longue, du fait de l'immaturité des systèmes détoxifiant la bilirubine chez le nouveau-né.

Par ailleurs, chez des nouveau-nés exposés in utero et présentant un déficit en G6PD, des hémolyses ont été rapportées.

En conséquence, l'utilisation de cette association est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée. Dans le cas d'un traitement en fin de grossesse, une surveillance néonatale de quelques jours s'impose.

Allaitement :

Ce médicament passe dans le lait maternel.

L'allaitement est contre-indiqué dans le cas où la mère ou l'enfant présente un déficit en G6PD, afin de prévenir la survenue d'hémolyses.

Avec les sulfamides à demi-vie longue, des ictères nucléaires ont été rapportés chez le nouveau-né.

En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué lorsque le nouveau-né a moins d'un mois. Au-delà de cet âge, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par un sulfamide.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Ce médicament est une association fixe d'un macrolide, l'érythromycine, et d'un sulfamide, le sulfisoxazole, dont les effets indésirables peuvent être plus imputables à un composant qu'à l'autre.

- Manifestations digestives : nausées, vomissements, gastralgies, anorexie, diarrhée, douleurs abdominales, pancréatite, stomatite. D'exceptionnels cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés.
- Manifestations hépatiques : de rares cas d'atteinte hépatique avec élévation des phosphatases alcalines et/ou des transaminases ont été rapportés, avec parfois des manifestations cliniques (ictère, fièvre) éventuellement associées à des douleurs abdominales aiguës. L'apparition de signes cliniques impose l'arrêt immédiat du traitement.
- Manifestations cutanées et allergiques : éruptions cutanées généralisées, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème pigmenté fixe, photosensibilisation, urticaire, prurit, oedème de Quincke, réactions anaphylactiques.
- Manifestations hématologiques : anémie, anémie hémolytique, neutropénie, agranulocytose, pancytopenie, thrombopénie,

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	7/21
SUJET				

purpura, hypothermie, méthémoglobinémie.

- Manifestations neurologiques : céphalées, neuropathie périphérique, dépression, convulsions, ataxie, hallucinations, vertiges, insomnie.
- Autres manifestations : hyperthermie, syndrome néphrotique, syndrome lupique.
- Des cas isolés d'acouphènes ont été rapportés.
- Des cas isolés d'hypoacousie réversible ont été rapportés, essentiellement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et chez les patients traités par de forte dose d'érythromycine.
- Des cas de néphrite interstitielle ont été rapportés.

DC SURDOSAGE

Aucune intoxication aiguë à la suite d'une dose massive n'a été décrite.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibiotiques antibactériens, association de sulfamide et d'érythromycine.

Antibiotique antibactérien de la famille des macrolides.

Spectre d'activité antibactérienne :

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 France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobie à Gram + : staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R* (70 - 80 %), Streptococcus pneumoniae (35 - 70 %), Streptococcus pyogenes (16 - 31 %).
- Aérobie à Gram - : Branhamella catarrhalis, haemophilus.
- Anaérobies : peptostreptococcus.

Les souches de Streptococcus pneumoniae de sensibilité anormale à la pénicilline sont généralement résistantes à l'association érythromycine-sulfisoxazole.

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.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Éthylsuccinate d'érythromycine :

Absorption :

- Administrée par voie orale, l'érythromycine est absorbée dans la portion supérieure de l'intestin grêle. Le taux du médicament biodisponible est de 60 %.

Distribution :

- Sa demi-vie plasmatique est voisine de 2 heures. L'administration orale de 500 mg équivalant en érythromycine base procure une concentration sérique maximale à 1 h de 2,5 µg/ml. La liaison aux protéines plasmatiques alpha-1 GPA est de l'ordre de 65 %.
- L'érythromycine diffuse bien dans tous les tissus de l'organisme, notamment au niveau des poumons, des amygdales, des glandes salivaires et de l'oreille moyenne :

- oreille moyenne : aux posologies préconisées (50 mg/kg d'éthylsuccinate d'érythromycine), la concentration d'érythromycine est de 1,1 à 1,2 mg/l et est voisine des taux sériques. Cette concentration, atteinte à la 24^e heure, se maintient pendant les 10 jours de traitement. La demi-vie est de 12 heures ;
- poumons : à la dose de 1,50 g par jour, au deuxième jour du traitement, les concentrations sont de 4,71 µg/ml dans le tissu pulmonaire et de 2,81 µg/ml dans les sécrétions bronchiques ;
- amygdales : 1 à 4 µg/ml à la 5^e heure ;
- concentration intracellulaire élevée.

L'érythromycine diffuse peu dans le liquide céphalo-rachidien, bien que son passage soit accru en cas d'inflammation méningée.

L'érythromycine traverse la barrière placentaire.

Le passage dans le lait de l'érythromycine est faible.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires). Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	8/21
SUJET				

l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'érythromycine sur les bactéries intracellulaires.

Excrétion :

- L'érythromycine se concentre dans le foie et s'élimine principalement par la bile (30 % de la quantité administrée) à des concentrations supérieures à celles des taux sériques et, à un moindre degré, par les urines (pourcentage éliminé dans les 24 heures : 5 %, avec des taux urinaires moyens de 10 à 30 µg/ml).
- Après excrétion, l'érythromycine est retrouvée sous sa forme active sans métabolite connu chez l'homme.

Acétylsulfisoxazole :

Absorption :

- L'acétylsulfisoxazole est désacétylé par hydrolyse enzymatique dans le tractus gastro-intestinal où il est rapidement absorbé sous forme de sulfisoxazole.

Distribution :

- La demi-vie plasmatique du sulfisoxazole est de 6 heures environ.
- Le sulfisoxazole est lié pour 90 % aux protéines plasmatiques.
- Le pic sérique est de 105 µg/ml.
- Les taux de sulfisoxazole dans l'oreille moyenne sont de 20 mg/l, et ils sont atteints en 3 à 4 heures.

Biotransformation :

- Dans le sang, on retrouve le sulfisoxazole sous forme libre, et sous forme métabolisée par N-acétylation et oxydation.

Excrétion :

- L'élimination du sulfisoxazole est essentiellement urinaire (80 % de la dose administrée en 24 heures), sous forme métabolisée et sous forme inchangée.
-

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant reconstitution :
3 ans.

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

Durée de conservation après reconstitution :

10 jours. A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933021672 (1988, RCP rév
17.02.2011) fl 100 ml.

3400933687236 (1993, RCP rév
17.02.2011) fl 200 ml.

Prix : 8,24 euros (flacon 100 ml).

15,19 euros (flacon 200 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BIOPROJET Pharma

9, rue Rameau. 75002 Paris

Tél : 01 47 03 66 33

Pharmacovigilance : Tél : 06 27 87 57 04

E-mail : pharmacovigilance@bioprojet.com

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	9/21
SUJET				

TOPREC® enfant et nourrisson sirop kétoprofène

[Formes et présentations](#) | [Composition](#) | [Indications](#) | [Posologie et mode d'administration](#) | [Contre-indications](#) | [Mises en garde et précautions d'emploi](#) | [Interactions](#) | [Fertilité/grossesse/allaitement](#) | [Conduite et utilisation de machines](#) | [Effets indésirables](#) | [Surdosage](#) | [Pharmacodynamie](#) | [Pharmacocinétique](#) | [Sécurité préclinique](#) | [Conditions de conservation](#) | [Prescription/délivrance/prise en charge](#)

FORMES et PRÉSENTATIONS

Sirop à 1 mg/ml : Flacon de 150 ml (300 doses-kg) avec fermeture de sécurité enfant et seringue pour administration orale de 10 ml graduée en kg de poids corporel.

COMPOSITION

	p ml
Kétoprofène (DCI)	1 mg

Excipients : propylèneglycol, glycérol, sirop de saccharose, citrate de sodium, caramel (E 150), arôme fruits mélangés (dont éthyle butyrate, propylène glycol, vanilline), hydroxyde de sodium (solution à 30 %), eau purifiée.

Teneur en saccharose : 0,6 g/ml.

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des affections fébriles chez le nourrisson à partir de 6 mois et chez l'enfant jusqu'à 11 ans.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La posologie usuelle est de 0,5 mg/kg/prise, 3 à 4 fois par jour, sans dépasser 2 mg/kg/jour.

Les prises doivent être espacées par un intervalle minimum de 4 heures.

La durée du traitement est habituellement de 2 à 3 jours.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Mode d'administration :

Voie orale.

La dose par prise est obtenue en remplissant la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation en kg correspondant au poids du nourrisson ou de l'enfant à traiter. Pour les enfants de plus de 20 kg, remplir une première fois la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation 20 kg, puis la remplir une 2^e fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Hypersensibilité au kétoprofène ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédent d'asthme déclenché par la prise de kétoprofène ou de substances d'activité proche telles que les autres AINS, l'aspirine.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Nourrisson de moins de 6 mois.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- L'utilisation concomitante de Toprec avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie et Mode d'administration et ci-dessous : Effets gastro-intestinaux, et Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires).
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polyposse nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
- L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Sujet âgé : les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	10/21
SUJET				

particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie et Mode d'administration et ci-dessous).

- Effets gastro-intestinaux : Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée (cf également Posologie et Mode d'administration, Contre-indications).

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine (cf Interactions). En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Toprec, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

- Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires : Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. Des études cliniques et des données

épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevée et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

- Réactions cutanées : Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par Toprec devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

- Insuffisance rénale fonctionnelle : Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie, quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydrosodée : rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	11/21
SUJET				

d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémians (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non-rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation du kétoprofène en cas de varicelle.

Comme les autres AINS, le kétoprofène peut masquer les signes de progression d'une infection.

Les patients présentant des antécédents de réactions de photosensibilité ou de phototoxicité devront être étroitement surveillés.

Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi des transaminases est recommandé.

Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase. Ce médicament contient 0,6 g de saccharose par ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou en cas de diabète.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémians, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de

potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémians, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois certaines substances, comme le triméthoprim, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, elles peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés. L'administration simultanée de kétoprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Déconseillées :

- Autres AINS, y compris l'aspirine à doses élevées : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) et les doses antalgiques et antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise du méthotrexate.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale du pemetrexed par les AINS).

Brevet professionnel

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	12/21
SUJET				

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate utilisé à faibles doses (≤ 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale du pemetrexed par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Deferasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêta-bloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Ce médicament est destiné au nourrisson et à l'enfant. Cependant, en cas d'utilisation par une femme en âge de procréer, il faut rappeler les faits suivants :

Grossesse :

Aspect malformatif (1^{er} trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect foetotoxique et néonatal (2^e et 3^e trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant les 2^e et 3^e trimestres expose à :

- une atteinte fonctionnelle rénale :
 - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse foetale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée,
 - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;

un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite foetale ou néonatale voire une mort foetale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle ; un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de Toprec 1 mg/ml enfants

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	13/21
SUJET				

et nourrissons sirop ne doit être envisagée que si nécessaire.

- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse foetale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf Contre-Indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, foetale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

Allaitement :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence, de convulsions ou de troubles visuels. Il est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, méléna, hématurie, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

OEdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Au cours des essais cliniques chez le nourrisson et l'enfant, ont été rapportés les effets indésirables suivants :

- Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée.
- Réactions d'hypersensibilité : oedème de la face, éruption urticarienne.

Effets indésirables rapportés avec le kétoprofène chez le nourrisson et l'enfant :

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle.

Effets indésirables rapportés avec le kétoprofène chez l'adulte :

- Effets gastro-intestinaux : ont été rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, diarrhée, constipation, gêne gastro-intestinale et douleurs gastriques, gastrites, stomatites et plus rarement colites. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.
- Réactions d'hypersensibilité :
 - très rares cas d'oedème de Quincke et de choc anaphylactique ;
 - dermatologiques : éruption, rash, prurit, aggravation d'urticaire chronique ;
 - respiratoires : possibilité de survenue de crise d'asthme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS.

Troubles neuropsychiques : peuvent être observés céphalées, vertiges, somnolence, exceptionnellement convulsions et troubles de l'humeur.

Réactions cutanées : photosensibilité, alopecie et exceptionnellement, dermatoses bulleuses (Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Troubles oculaires : flou visuel.

Troubles auditifs : acouphènes.

Effets rénaux :

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Troubles hématologiques : thrombocytopénie, anémie due à une hémorragie chronique, rares

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	14/21
SUJET				

cas de leucopénie avec possibilité d'agranulocytose.
 Troubles hépatiques : augmentation du taux des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
 Troubles cardiaques : oedème, hypertension, aggravation d'insuffisance cardiaque.

DC SURDOSAGE

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Autre antipyrétique (code ATC : M01AE03).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide arylcarboxylique, du groupe des propioniques.

Il possède les propriétés suivantes :

- activité antipyrétique,
- activité anti-inflammatoire,
- inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'absorption est rapide. La concentration plasmatique maximale est obtenue une demi-heure après administration chez l'enfant et le nourrisson. Elle est de 28 % inférieure à celle observée chez l'adulte.

La biotransformation du kétoprofène est principalement caractérisée par la conjugaison du kétoprofène à l'acide glucuronique.

La plus grande partie du kétoprofène est éliminée dans les urines sous forme métabolisée. La demi-vie d'élimination moyenne est de 1,9 à 2 heures. Elle est identique à celle de l'adulte.

PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE

Des études de toxicité par administration répétée ont été réalisées chez l'animal adulte (rat, chien et singe) et chez le jeune rat. Elles mettent en évidence un effet ulcérogène et néphrotoxique attendu avec un AINS. La tolérance gastro-intestinale est bien supérieure chez le

jeune rat par rapport au rat adulte (de 10 à 30 fois). Après 4 semaines de traitement, des nécroses papillaires ont été observées chez le jeune rat à de fortes doses (30 mg/kg/jour) alors qu'elles n'ont été observées chez le rat adulte qu'après 78 semaines de traitement et à des doses plus faibles (4,5 mg/kg/jour).

Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence sur une batterie classique de tests in vitro et in vivo.

Aucun effet carcinogène n'a été observé chez le rat et la souris.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

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

Après ouverture :

Le flacon de sirop peut être conservé 8 semaines à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400935157331 (1999, RCP rév 13.07.2010).

Prix : 2,61 euros (flacon de 150 ml).
 Remb Séc soc à 65 %. Collect.

sanofi-aventis France

1-13, bd Romain-Rolland. 75014 Paris
 Info médic et pharmacovigilance :
 Tél (n° Vert) : 08 00 39 40 00
 Fax : 01 57 62 06 62

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	15/21
SUJET				

***CODENFAN® 1 mg/ml
codéine**

Formes et

[présentations](#)|[Composition](#)|[Indications](#)|[Posologie et mode d'administration](#)|[Contre-indications](#)|[Mises en garde et précautions d'emploi](#)|[Interactions](#)|[Conduite et utilisation de machines](#)|[Effets indésirables](#)|[Surdosage](#)|[Pharmacodynamie](#)|[Pharmacocinétique](#)|[Sécurité préclinique](#)|[Conditions de conservation](#)|[Prescription/délivrance/prise en charge](#)

FORMES et PRÉSENTATIONS

Sirop à 1 mg/ml : Flacon de 200 ml avec cuillère-mesure graduée de 1 à 15 mg.

COMPOSITION

	<i>p ml</i>
Codéine phosphate hémihydraté exprimée en codéine	1 mg

Excipients : Arôme fruits rouges/vanille, solution concentrée d'hydroxyde de sodium, acide citrique monohydraté, saccharose, eau purifiée. *Conservateur* : parahydroxybenzoate de méthyle sodé.

Titre alcoolique volumique du sirop : 0,062 % (v/v), correspondant à 0,5 mg d'éthanol par ml de sirop.

Teneur en saccharose : 0,6 g/ml.

DC INDICATIONS

Douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls, chez l'enfant à partir de 1 an.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'enfant à partir de 1 an.

Posologie :

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.

Codenfan 1 mg/ml contient 1 mg de codéine base pour 1 ml de sirop.

Le dispositif de dispensation du Codenfan est une cuillère-mesure graduée de 1 à 15 mg, permettant une délivrance précise de la dose à administrer.

Il est recommandé d'initier le traitement à 0,5 mg/kg par prise, soit en pratique :

Dose à administrer (en mg) : [poids de l'enfant (en kg)] / [2]

En cas de douleur plus intense, la dose peut être portée à 0,75 mg/kg ou à 1 mg/kg toutes les 8 ou 6 heures (soit 3 à 4 prises par jour), voire toutes les 4 heures (sans dépasser 6 prises par jour).

A titre d'exemple :

- Pour un enfant de 10 kg :
 - La dose à administrer initialement est 5 mg/prise.

- En cas de douleur intense, la dose peut être portée à 7 mg/prise.
- Ne pas dépasser 10 mg/prise, sans dépasser 6 prises par jour (soit 60 mg/jour).

Pour un enfant de 20 kg :

- La dose à administrer initialement est 10 mg/prise.
- En cas de douleur intense, la dose peut être portée à 15 mg/prise.
- Ne pas dépasser 20 mg/prise, sans dépasser 6 prises par jour (soit 120 mg/jour)

La dose de codéine à ne pas dépasser par prise est de 1 mg/kg.

La dose totale maximale ne doit jamais dépasser 6 mg/kg par jour.

Fréquence d'administration :

L'administration régulière permet d'éviter les oscillations de douleur. Les prises doivent être espacées de préférence de 8 à 6 heures mais peuvent être espacées de 4 heures en cas de douleurs résistantes.

Remarque : Ce sirop de codéine peut être utilisé seul ou en association avec un antalgique périphérique (type paracétamol).

Insuffisance rénale :

La codéine étant excrétée par le rein, il existe un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. En conséquence, il faut envisager une réduction de la dose unitaire (par exemple de moitié) ou un espacement plus important des doses et mettre en place une surveillance rapprochée de l'enfant.

Insuffisance hépatique :

La codéine est métabolisée par le foie. En cas d'insuffisance hépatique, la codéine doit être utilisée avec une surveillance rapprochée de l'enfant.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Enfant de moins de 1 an, en raison de l'absence de données.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Crise d'asthme.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Agoniste-antagoniste morphinique (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une prescription médicale.
- La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant. Il faut que l'entourage s'assure avant toute nouvelle administration

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	16/21
SUJET				

que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

- En cas d'échec de traitement : il peut s'agir d'un métaboliseur lent, ou un patient dépourvu de la voie métabolique (cytochrome 2D6), qui transforme la codéine en son métabolite actif (environ 7 % de la population). De ce fait, l'effet antalgique ne se fera pas sentir. Il conviendra alors de ré-évaluer la prise en charge thérapeutique et de prendre le relais avec un autre antalgique.
- L'entourage de l'enfant devra être informé que ce sirop doit être mis hors de portée des enfants (sous clé) afin d'éviter un surdosage accidentel très grave (cf Surdosage).
- L'usage prolongé de codéine à forte dose peut conduire à un état de dépendance physique.
- La posologie maximale de 6 mg/kg/jour ne doit pas être dépassée, car une augmentation posologique aboutirait à une augmentation des effets indésirables, notamment la dépression respiratoire sans bénéfice thérapeutique.

Précautions d'emploi :

- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine peut majorer cette hypertension.
- En cas d'insuffisance respiratoire légère à modérée, la codéine doit être utilisée avec prudence et sous surveillance de la fréquence respiratoire.
- En cas de toux productive, la codéine doit être utilisée avec prudence car elle peut entraver l'expectoration.
- La codéine peut entraîner une contraction des fibres musculaires biliaires, voire des douleurs abdominales évocatrices d'un spasme du sphincter d'Oddi (chez le patient cholecystectomisé).
- En cas de diabète ou de régime pauvre en glucides, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sucre (cf Composition).

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Contre-indiquées :

- Agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. Éviter la prise de médicament (ou de boissons alcoolisées) contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres analgésiques morphiniques, benzodiazépines, barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres dépresseurs du SNC : analgésiques ou antitussifs morphiniques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques et hypnotiques (autres que benzodiazépines), neuroleptiques, clonidine et apparentés, thalidomide : majoration de la dépression centrale, avec altération de la vigilance.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

A titre d'information, ce produit est susceptible d'entraîner une somnolence et une altération de la vigilance rendant dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont de même type que ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés : constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements ; rarement, bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire.
- Aux doses supra-thérapeutiques, il existe un risque de dépendance et, lors de l'arrêt brutal, de syndrome de sevrage qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

DC SURDOSAGE

Seuil toxique (codéine base) : 2 mg/kg en prise unique, avec risque vital à partir de 5 mg/kg en prise unique. Attention, le flacon contient une dose totale de 200 mg de codéine base ; l'ingestion accidentelle d'une quantité importante du flacon représente un risque vital pour le jeune enfant.

Symptômes : somnolence (allant jusqu'au coma) ; bradypnée, pauses respiratoires ; myosis ; convulsions, flush et oedème du visage, éruption urticarienne ; collapsus ; rétention d'urine.

Traitement :

Assistance respiratoire.
Éventuellement lavage gastrique.
Naloxone en cas d'intoxication massive.

PP PHARMACODYNAMIE

Analgésiques opioïdes (N : système nerveux central).

La codéine est un agoniste morphinique pur.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	17/21
SUJET				

- Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre de 1 heure.
- La codéine est faiblement liée aux protéines plasmatiques, 25 % environ.
- La codéine passe le placenta et est excrétée dans le lait maternel.
- La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).
- Le métabolisme est essentiellement hépatique et met en jeu des mécanismes d'O-déméthylation, N-déméthylation et glycuconjugaison.
- La codéine est excrétée par voie rénale, essentiellement sous forme de métabolites glycuconjugués. Ceux-ci présentent une faible affinité pour les récepteurs opioïdes.

Il n'y a pas de données de cinétique chez l'enfant de moins de 1 an, pour lequel le métabolisme des opiacés peut être différent.

PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE

Il n'existe pas de donnée concernant le risque cancérogène. Une étude in vitro a montré un effet clastogène de la codéine et des réponses positives sur le plan mutagène ont été observées chez l'animal avec d'autres dérivés morphiniques.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Après ouverture : 30 jours.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 34009**35154729** (1998 rév 19.01.2009).

Prix : 3,43 euros (flacon de 200 ml).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

BOUCHARA-RECORDATI

68, rue Marjolin. BP 67
92302 Levallois-Perret cdx
Tél : 01 45 19 10 00

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	18/21
SUJET				

***NÉCYRANE®**
ritiométan

Formes et présentations | Composition | Indications | Posologie et mode d'administration | Contre-indications | Mises en garde et précautions d'emploi | Fertilité/grossesse/allaitement | Conduite et utilisation de machines | Effets indésirables | Surdosage | Pharmacodynamie | Modalités de conservation | Prescription/délivrance/prise en charge

FORMES et PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale : Flacon pressurisé de 10 ml (environ 50 à 60 pulvérisations).

COMPOSITION

	<i>p flacon</i>
Ritiométan (DCI) magnésien	194,5 mg

Excipients : citrate de sodium, hydrogénophosphate de sodium dihydraté, polysorbate 80, cinéole (eucalyptol), chlorure de benzalkonium, eau purifiée. *Gaz propulseur* : azote.

Teneur en chlorure de benzalkonium : 10 mg/100 ml.

DC INDICATIONS

Traitement local d'appoint des infections de la muqueuse rhinopharyngée.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

4 à 6 pulvérisations par jour dans chaque narine.

Enfant de plus de 30 mois :

3 pulvérisations par jour dans chaque narine.

NB :

Tenir le flacon bien vertical et appuyer d'un coup sec et bref sur le poussoir.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Liées à la présence de cinéole :
 - Nourrisson de moins de 30 mois.
 - Enfant ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Cette spécialité contient du cinéole (dérivé terpénique), en tant qu'excipient, qui peut abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risque :

- d'accidents à type de convulsions, chez le nourrisson et chez l'enfant ;
- de pauses respiratoires et de collapsus chez le nourrisson.

Respecter les conseils d'utilisation et les posologies ; en particulier, ne jamais dépasser les doses recommandées.

Précautions d'emploi :

- Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.
- L'indication ne justifie pas de traitement prolongé.
- Devant des signes cliniques généraux associés, un traitement par voie générale doit être envisagé.
- Chez l'adulte, en cas d'antécédent d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques.
- En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un oedème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

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

- de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait ;
- et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

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

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité d'allergie.
- Irritation locale.
- En raison de la présence de cinéole et en cas de non-respect des doses préconisées :
 - Risque de convulsions chez l'enfant.
 - Possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

DC SURDOSAGE

En cas de surdosage, risques d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant, en raison de la présence de dérivés terpéniques dans le produit.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	19/21
SUJET				

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Préparation nasale pour usage local (Code ATC : R01AX05 ; R : système respiratoire).

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 3400930705155 (1967/96, RCP rév 28.06.2010).

Non remb Séc soc.

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT Laboratoire Pierre
Fabre Santé**

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne
Info médic :
Les Fontaines. 81106 Castres cdx

CE PRORHINEL® Mouche-bébé

[Présentation](#) | [Propriétés](#) | [Renseignements administratifs](#)

PRÉSENTATION

Mouche-bébé complet avec 2 embouts souples jetables (ACL 3401048573872).

Recharge : boîte de 8 embouts souples jetables (ACL 3401048573933).

PROPRIÉTÉS

ProRhinel Mouche-bébé est un aspirateur de mucosités à embout nasal jetable en matière souple ; il assure donc une hygiène parfaite.

Le mouche-bébé ProRhinel est conçu pour drainer efficacement les fosses nasales obstruées du nourrisson et du jeune enfant par une aspiration douce.

ProRhinel Mouche-bébé est efficace et sans danger pour les fosses nasales.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Marquage CE.

Novartis Santé Familiale SAS

14, bd Richelieu. BP 440
92845 Rueil-Malmaison cdx
Tél : 01 55 47 80 00

ANNEXE 2

Dénomination des médicaments en DCI	Liste	Voie	Doses à répartir sur 24 heures Enfant		
			De 0 à 1 mois	De 1 à 30 mois	De 30 mois à 15 ans
Codéine	Stupéfiant	Orale	A éviter	1 à 12 mois : A éviter. A partir de 12 mois : 3 mg/kg/24 h. Ne pas dépasser 1 mg/kg/prise et 6 mg/kg/24 h.	Ne pas dépasser 1 mg/kg/prise et 6 mg/kg/24 h.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie			Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit	
Session 2013	Repère : U 32		Durée 1 h00	Coef. 5
SUJET			20/21	

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

PAGE AU FORMAT A3

ANNEXE 3 (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		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2013	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	21/21
SUJET				