

BREVET PROFESSIONNEL PREPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2016

SOUS-EPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

Ne pas utiliser l'encre rouge ou les surligneurs pour la rédaction sur votre copie : ils sont réservés à la correction.

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

Le sujet comporte 34 pages, numérotées de 1/34 à 34/34.

L'annexe numérotée 3 (page 34/34) 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).

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 1/34 |
| SUJET | | | | |

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance en page 3/34 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 34/34) 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®

| | |
|--------------|---------------------|
| VOLTARENE® | pages 4/34 à 13/34 |
| CHONDROSULF® | pages 14/34 à 15/34 |
| INIPOMP® | pages 16/34 à 20/34 |
| APROVEL® | pages 21/34 à 31/34 |
| OALITE® | page 32/34 |

ANNEXE 2 – Extrait des doses maximales de la Pharmacopée® - page 33/34.

ANNEXE 3 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie) - page 34/34.

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 2/34 |
| SUJET | | | | |

Docteur Durand Marc
Médecine générale
9, Rue des anges
45000 ORLEANS
FRANCE

N°45 1 03877 1/01 27

+ 33.02.38.00.00.00

Asuc@free.fr

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

Orléans le, (date de l'examen)

Madame Marie Martin
née le 12 janvier 1945, 1,70 m - 95 kg

VOLTARENE LP 100

1 comprimé matin et soir

QSP 7 jours

CHONDROSULF 400

3 gélules par jour

QSP 3 mois

INIPOMP 20

1 comprimé le matin

QSP 7 jours

APROVEL 150

1 comprimé le matin

QSP 3 mois

Genouillère OA lite

1 boîte

Dr Durand



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 de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèques est accepté.

ORIGINAL A CONSERVER PAR LE MALADE

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 3/34 |
| SUJET | | | | |

ANNEXE 1

*VOLTARÈNE® diclofénac

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastrorésistant à 25 mg (jaune) et à 50 mg (beige) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées de 10.
Comprimé enrobé à libération prolongée à 100 mg (rond, biconvexe, à bords biseautés, avec un côté gravé « CGC » et l'autre « CG » ; rose) : Boîte de 15, sous plaquette thermoformée.
Comprimé enrobé à libération prolongée à 75 mg (rose pâle) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.
Suppositoires enfant à 25 mg et adulte à 100 mg : Boîtes de 10.
Solution injectable IM à 75 mg/3 ml : Ampoules autocassables de 3 ml, boîte de 2.

COMPOSITION

| Comprimé gastrorésistant : | p cp |
|--------------------------------|-------|
| Diclofénac (DCI) sel de sodium | 25 mg |
| ou | 50 mg |

Excipients (communs) : Noyau : silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone K 30, carboxyméthylamidon sodique. Enrobage : couches inférieure et supérieure : hypromellose (HPM 603 C), huile de ricin polyoxyéthylénée (Crémophor RH 40), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (cp 50 mg), talc, dioxyde de titane (E 171). Enrobage gastrorésistant : copolymère de l'acide méthacrylique (Eudragit LD 30), macrogol 8000, émulsion anti-mousse SE 2 au silicone, talc.

| Comprimé LP : | p cp |
|--------------------------------|--------|
| Diclofénac (DCI) sel de sodium | 75 mg |
| ou | 100 mg |

Excipients (communs) : Noyau : saccharose, alcool cétylique, silice colloïdale anhydre, povidone, stéarate de magnésium. Enrobage : hypromellose, polysorbate 80, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, talc. Solution de polissage : saccharose, macrogol 8000 (cp LP 100 mg).

| Suppositoire : | p suppos |
|--------------------------------|----------|
| Diclofénac (DCI) sel de sodium | 25 mg |
| ou | 100 mg |

Excipients (communs) : triglycérides d'acides gras saturés.

| Solution injectable : | p ampoule |
|--------------------------------|-----------|
| Diclofénac (DCI) sel de sodium | 75 mg |

Excipients : mannitol, disulfite de sodium, alcool benzylique, propylèneglycol, hydroxyde de sodium N/1, eau ppi.

Teneur en disulfite de sodium exprimé en anhydride sulfureux : 1,33 mg/amp.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées à :

Enfant :

Suppositoire à 25 mg (enfant > 16 kg, soit environ 4 ans), comprimé à 25 mg (enfant ≥ 6 ans) et comprimé à 50 mg (enfant à partir de 35 kg, soit environ 12 ans) :

- Rhumatismes inflammatoires infantiles.

Adulte et enfant à partir de 15 ans :

Comprimés à 25 mg et à 50 mg, suppositoire à 100 mg :

- Traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, et rhumatisme psoriasique ;
 - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites, bursites), arthrites microcristallines, arthroses, lombalgies, radiculalgies sévères.

Comprimés à 25 mg et à 50 mg :

- Traitement des dysménorrhées essentielles, après bilan étiologique.

Comprimé LP à 75 mg :

- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose.

Comprimés LP à 75 mg et à 100 mg :

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 4/34 |
| SUJET | | | | |

- Traitement d'entretien des affections rhumatismales chroniques pour lesquelles, lors de l'utilisation des formes dosées à 25 mg et à 50 mg, la posologie de 75 ou 100 mg par jour s'est révélée adéquate.

Solution injectable à 75 mg/3 ml :

- Traitement symptomatique de courte durée des rhumatismes inflammatoires en poussée, lombalgies aiguës, radiculalgies, crises de coliques néphrétiques.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Posologie :

Enfant :

Rhumatismes inflammatoires : 2 à 3 mg/kg/jour, à répartir en 2 ou 3 prises, soit à titre indicatif :

Suppositoires à 25 mg :

Enfant de 16 à 35 kg : 1 suppositoire à 25 mg, 2 à 3 fois par jour.

Coût du traitement journalier : 0,29 à 0,43 €.

Comprimés à 25 mg et à 50 mg :

Enfant à partir de 6 ans :

- jusqu'à 25 kg (soit environ 8 ans) : 1 comprimé à 25 mg 2 fois par jour, soit 50 mg par jour ;
- de 25 à 30 kg (soit environ de 8 à 10 ans) : 1 comprimé à 25 mg 2 à 3 fois par jour, soit 50 à 75 mg par jour ;
- de 30 à 35 kg (soit environ de 10 à 12 ans) : 1 comprimé à 25 mg 3 fois par jour à 2 comprimés à 25 mg 2 fois par jour, soit 75 à 100 mg par jour ;
- de 35 à 50 kg (soit environ de 12 à 15 ans) : 2 comprimés à 25 mg ou 1 comprimé à 50 mg 2 à 3 fois par jour, soit 100 à 150 mg par jour.

La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.

Coût du traitement journalier : 0,16 à 0,31 € (cp à 25 mg) ; 0,26 à 0,39 € (cp à 50 mg).

Adulte :

Comprimés à 25 mg et à 50 mg :

- Rhumatologie :
 - Traitement des poussées aiguës : 150 mg pendant 7 jours maximum, soit 2 comprimés à 25 mg ou 1 comprimé

à 50 mg 3 fois par jour pendant 7 jours.

En cas de crise aiguë, il est conseillé de prendre les comprimés avant le repas.

Coût du traitement journalier : 0,31 € (cp à 25 mg) ; 0,39 € (cp à 50 mg).

- Traitement d'entretien (ou d'emblée chez certains malades) : 75 à 100 mg par jour, soit 3 à 4 comprimés à 25 mg ou 2 comprimés à 50 mg par jour, en 2 ou 3 prises.
Coût du traitement journalier : 0,16 (3 cp à 25 mg) à 0,39 € (3 cp à 50 mg).

Dysménorrhée essentielle : 100 mg par jour en 2 prises, soit 2 comprimés à 25 mg ou 1 comprimé à 50 mg matin et soir.

Coût du traitement journalier : 0,21 € (cp à 25 mg) ; 0,26 € (cp à 50 mg).

La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.

Comprimés LP à 75 mg et à 100 mg :

- Traitement d'entretien : 1 comprimé LP à 75 mg ou LP à 100 mg par jour. Quand les symptômes sont plus prononcés durant la nuit, il est conseillé de prendre le comprimé le soir. La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée. Coût du traitement journalier : 0,26 à 0,52 € (cp à 75 mg) ; 0,33 € (cp à 100 mg).

Comprimé LP à 75 mg :

- Traitement des poussées aiguës : 1 comprimé LP à 75 mg matin et soir pendant 7 jours maximum. La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée. Coût du traitement journalier : 0,52 €.

Suppositoire à 100 mg :

- Traitement d'attaque : 150 mg par jour en 2 prises, soit 1 suppositoire à 100 mg à compléter avec une forme orale.
- Traitement d'entretien (ou d'emblée chez certains malades) : 1 suppositoire à 100 mg par jour le soir au coucher. Coût du traitement journalier : 0,24 € (1 suppos).

Solution injectable à 75 mg/3 ml :

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 5/34 |
| SUJET | | | | |

En raison de son dosage, ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans.

- 1 ampoule à 75 mg par jour en une seule injection. Le traitement peut être complété, si besoin, par 1 comprimé de diclofénac à 50 mg.
Coût du traitement journalier : 0,47 € (1 amp).

Mode d'administration :

Comprimés à 25 mg et à 50 mg, comprimés LP à 75 mg et LP à 100 mg :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler entiers, sans les croquer, avec un verre d'eau, de préférence pendant le repas.

Suppositoires à 25 mg et à 100 mg :

Voie rectale.

Le choix de la voie rectale n'est déterminé que par la commodité d'administration du médicament.

Durée d'administration :

L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale surajoutée aux risques par voie orale.

Solution injectable à 75 mg/3 ml :

Voie IM.

Les injections doivent être faites d'une façon rigoureusement aseptique dans la partie externe du cadran supéro-externe de la fesse, profondément et lentement ; lorsqu'elles sont répétées, il est recommandé de changer de côté à chaque injection. Il est important d'aspirer avant d'injecter, afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.

En cas de fortes douleurs au moment de l'injection, arrêter celle-ci immédiatement.

En cas de prothèse de hanche, l'injection doit être faite du côté opposé.

Durée d'administration :

La durée du traitement est de 2 à 3 jours (ce délai permettant, si nécessaire, la mise en œuvre du relais thérapeutique par voie orale ou rectale).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de diclofénac ou de substances d'activité proche, telles qu'autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison du caractère inadapté de la forme pharmaceutique de ce médicament (comprimé à 25 mg).
- Enfant de moins de 16 kg, en raison du dosage inadapté de ce médicament (suppositoire à 25 mg).
- Enfant de moins de 35 kg, en raison du dosage inadapté de ce médicament (comprimé à 50 mg).
- Enfant de moins de 15 ans, en raison du dosage inadapté de ce médicament (comprimés LP à 75 mg et LP à 100 mg, suppositoire à 100 mg, solution injectable à 75 mg/3 ml).
- Antécédents récents de rectites ou de rectorragies (contre-indication liée à la voie d'administration) : suppositoires à 25 mg et à 100 mg.
- Troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours ; contre-indication liée à la voie intramusculaire (solution injectable à 75 mg/3 ml).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

L'utilisation concomitante de Voltarène 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 paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Sujets asthmatiques :

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 6/34 |
| SUJET | | | | |

chronique et/ou à une polyposé nasale, ont un risque de manifestation allergique, lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en 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 incluant le diclofénac, 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.

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, fragile, de faible poids corporel. 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'acide acétylsalicylique 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 corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les

antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Voltarène, le traitement doit être arrêté.

Le diclofénac doit être administré 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 :

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs.

Les risques cardiovasculaires associés à la prise du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque (NYHA ≤ 1), des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée (cf Contre-indications, Effets indésirables).

Effets cutanés :

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. Voltarène

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 7/34 |
| SUJET | | | | |

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 incluant le diclofénac, 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'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas 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 hyperkaliémisants (cf Interactions).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés, et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (cf Interactions).

Effet hépatique :

Comme avec la plupart des AINS, on peut observer une augmentation du taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques. Interrompre le traitement lors d'anomalies persistantes ou d'aggravation de la fonction hépatique, lors de signes cliniques d'hépatopathie ou d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée...).

Précautions d'emploi :

Le diclofénac, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

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

Le diclofénac existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.

Comprimés gastrorésistants à 25 mg et à 50 mg :

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Comprimés LP à 75 mg et à 100 mg :

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.

Solution injectable :

Ce médicament contient du disulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme. Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par ampoule de 3 ml, c'est-à-dire « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Risque lié à l'hyperkaliémie :

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 8/34 |
| SUJET | | | | |

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

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 œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

L'administration simultanée de diclofénac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). 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 apparentées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) :

augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale 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).
- Pémétrexed (chez les 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 pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- 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 des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). 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.
- Pémétrexed (chez les patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 9/34 |
| SUJET | | | | |

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (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 (à doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

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 deux 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 fœtotoxique et néonatal (2^e et 3^e trimestre) :

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

L'administration pendant le 2^e et le 3^e trimestre expose à :

- une atteinte fonctionnelle rénale :
 - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en

route de la diurèse fœtale) : 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 fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale 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 Voltarène ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale 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, fœtale 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

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée. Toutefois, les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de troubles de la vision, de somnolence, de vertiges ou autres troubles du

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 10/34 |
| SUJET | | | | |

système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée (cf Contre-indications, 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, melæna, hématurie, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Effets cardiovasculaires :

- Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

- Peu fréquent : en début de traitement, nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, douleurs épigastriques, dyspepsie, anorexie, éructations.
- Rare : ulcère gastroduodénal, perforation ou hémorragie digestive ; celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.
- Cas isolés : affections abdominales basses telles que colite hémorragique non spécifique, exacerbation de colite ulcéreuse. Ont été signalés des pancréatites, des cas de constipation.
- Voie rectale : Effets locaux (liés à la voie d'administration) : irritations locales, anites, rectites.

Effets cutanés :

- Cas isolés : chutes de cheveux, réactions de photosensibilisation.
- Très rarement : des réactions bulleuses (Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologiques : éruption cutanée, urticaire, eczéma.
- Respiratoires : bronchospasme, pneumopathie d'hypersensibilité.
- Autres : cas isolés de vascularite, y compris purpura allergique, d'hypotension.
- Générales : très rares réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique.

Effets sur le système nerveux central :

- Peu fréquent : céphalées, étourdissements ou vertiges.
- Rarement : somnolence.
- Cas isolés : convulsions, méningite aseptique. Ont été rapportés des troubles de type insomnie, irritabilité, asthénie, tremblements.
Cas isolés de troubles sensoriels : paresthésies, troubles visuels (flou visuel, diplopie), bourdonnements d'oreilles.

Effets sur le rein :

- Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, 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.

Effets sur le foie :

- Peu fréquent : augmentation des transaminases sériques.
- Rare hépatite avec ou sans ictère.
- Cas isolés : hépatites fulminantes.

Effets sur le sang :

- Très rarement : leucopénie, agranulocytose, thrombopénie avec ou sans purpura, aplasie médullaire, anémie hémolytique.

Effets liés à la voie d'administration :

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 11/34 |
| SUJET | | | | |

- Voie injectable :
Peu fréquent : douleurs et induration au point d'injection.
Cas isolés : abcès et nécroses au point d'injection.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

- céphalées, agitation motrice, secousses musculaires, irritabilité accrue, ataxie, vertiges ;
- convulsions, surtout chez l'enfant en bas âge ;
- douleurs épigastriques, nausées, vomissements, hématurie, diarrhée, ulcère gastroduodénal ;
- troubles de la fonction hépatique ;
- oligurie.

Conduite à tenir :

- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique (pour les formes orales) ;
- traitement symptomatique : accélération d'élimination, dialyse en cas d'intoxication grave s'accompagnant d'insuffisance rénale, diazépam ou phénobarbital en cas de convulsions.

PP PHARMACODYNAMIE

Anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens (code ATC : M01AB05).

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques.

Il possède les propriétés suivantes :

- activité antalgique,
- 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

Absorption :

Les doses répétées ne conduisent à aucune accumulation de diclofénac dans le plasma.

- Comprimé à 25 mg et 50 mg, suppositoire à 25 mg et 100 mg :
Le diclofénac est rapidement et totalement absorbé. La biodisponibilité par voie orale et rectale est de l'ordre de 50 % en raison, pour la voie orale, de l'effet de premier passage hépatique.
Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration et se situent autour de 0,8 mg/l pour un comprimé à 25 mg et de 1,5 mg/l pour un comprimé à 50 mg.
Après administration d'un suppositoire à 100 mg, le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 heure et se situe vers 2 mg/l.
- Comprimé LP à 75 mg et 100 mg :
Le diclofénac est rapidement et totalement absorbé. La biodisponibilité est de l'ordre de 40 % (soit 83 % de celle des comprimés gastrorésistants pour la même dose). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 4 heures après l'administration et se situent autour de 0,4 mg/l pour un comprimé LP à 75 mg et de 0,5 mg/l pour un comprimé LP à 100 mg.
- Solution injectable à 75 mg/3 ml :
L'absorption est rapide. La concentration plasmatique maximale moyenne de 2,5 mg/l (8 µmol/l) est atteinte environ 20 minutes après une injection IM de 75 mg de diclofénac. La quantité absorbée est proportionnelle à la dose.

Distribution :

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %).

Dans le plasma, la décroissance des concentrations de diclofénac est biphasique. Elle correspond à une phase rapide de distribution tissulaire et à une phase plus lente d'élimination.

Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures.

Le diclofénac passe en faible quantité dans le lait maternel.

Métabolisme :

Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie.

Les principales voies de métabolisation sont l'hydroxylation et la glucuroconjugaison.

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 12/34 |
| SUJET | | | | |

Les métabolites obtenus sont dénués d'activité pharmacologique.

Excrétion :

L'excrétion est à la fois urinaire et fécale. Moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Environ 60 % de la quantité administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines, le reste est éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé se situe autour de 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ml/min.

Variations physiopathologiques :

La cinétique du diclofénac est linéaire dans l'intervalle de doses 25 à 150 mg. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés par l'âge.

PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation du diclofénac aux doses thérapeutiques chez l'homme. Il n'a pas été décelé de potentiel tératogène au diclofénac chez la souris, le rat ou le lapin. Le diclofénac n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat ; le développement prénatal, périnatal et postnatal de la descendance n'a pas été affecté.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimés gastrorésistants à 25 mg et à 50 mg, comprimé enrobé à libération prolongée à 75 mg :

Durée de conservation :

3 ans.

A conserver à une température inférieure à 30 °C, à l'abri de l'humidité (cp à 25 mg et cp LP à 75 mg).

Comprimé enrobé à libération prolongée à 100 mg :

Durée de conservation :

5 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Suppositoires à 25 mg et à 100 mg :

Durée de conservation :

3 ans.

A conserver à l'abri de la chaleur.

Solution injectable IM à 75 mg/3 ml :

Durée de conservation :

2 ans.

A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400933814458 (1975/97, RCP rév 13.11.2013) cp 25 mg.
3400932351176 (1980, RCP rév 13.11.2013) cp 50 mg.
3400933592042 (1993, RCP rév 13.11.2013) cp LP 75 mg.
3400932460496 (1981, RCP rév 13.11.2013) cp LP 100 mg.
3400932239535 (1978, RCP rév 13.11.2013) suppos 25 mg.
3400932214341 (1978, RCP rév 13.11.2013) suppos 100 mg.
3400932452224 (1980, RCP rév 13.11.2013) sol inj.

Mis sur le marché en 1976 (cp 25 mg), 1979 (suppos 100 mg), 1980 (cp 50 mg), 1981 (sol inj), 1982 (suppos 25 mg), 1983 (LP 100 mg) et 1995 (LP 75 mg).

Prix 1,55 euros (30 comprimés à 25 mg).

:

3,90 euros (30 comprimés à 50 mg).

7,78 euros (30 comprimés à LP 75 mg).

4,92 euros (15 comprimés à LP 100 mg).

1,44 euros (10 suppositoires à 25 mg).

2,44 euros (10 suppositoires à 100 mg).

0,94 euros (2 ampoules injectables).

Comprimés à 25 mg : Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,32 euros . Collect.

Comprimés à 50 mg, 75 mg et 100 mg : Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Suppositoires à 25 mg et à 100 mg : Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Solution injectable : Remb Séc soc à 30 % sur la base du TFR : 1,65 euros . Collect.

Novartis Pharma SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales :

Tél : 01 55 47 66 00

E-mail : icm.phfr@novartis.com

Site web : <http://www.novartis.fr>

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 13/34 |
| SUJET | | | | |

***CHONDROSULF®**
chondroïtine sulfate sodique

FORMES et PRÉSENTATIONS

Gélule à 400 mg (vert et bleu) : Boîte de 84, sous plaquettes thermoformées.
Granulés pour solution buvable à 400 mg (blanc) : Sachets, boîte de 84.

COMPOSITION

| | |
|------------------------------|----------|
| Gélule : | p gélule |
| Chondroïtine sulfate sodique | 400 mg |

Excipients : stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E 171), indigotine (E 132), jaune de quinoléine (E 104).

| | |
|------------------------------|----------|
| Granulés : | p sachet |
| Chondroïtine sulfate sodique | 400 mg |

Excipients : acide citrique, saccharine sodique, arôme orange (huiles essentielles d'orange, maltodextrine, gomme arabique), jaune orangé S (E 110), sorbitol (E 420).

DC INDICATIONS

Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).
Posologie :

3 gélules ou 3 sachets à 400 mg, soit 1200 mg par jour.

Fréquence d'administration :

La posologie est à répartir en 3 prises par jour. Les gélules ou les sachets sont à prendre au moment des repas.

Durée d'administration :

La durée du traitement sera modulée en fonction des résultats cliniques en sachant que l'effet est retardé de deux mois environ et qu'il peut persister après l'arrêt du traitement.

Mode d'administration :

Voie orale.

Gélule :

Les gélules sont à avaler telles quelles, avec un grand verre d'eau.

Granulés :

Boire après dissolution complète du sachet dans un grand verre d'eau.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents d'allergie à l'un des composants.
- Enfant de moins de 15 ans.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament est déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Granulés :

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le jaune orangé S (E 110) et peut provoquer des réactions allergiques.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

En l'absence de données, ce médicament est déconseillé chez la femme enceinte ou qui allaite.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Effets cutanés : des cas d'érythème, d'urticaire, d'eczéma, d'éruption maculopapuleuse, associés ou non à un prurit et/ou à un œdème ont été rapportés.
- Effets digestifs : rares cas de nausées, vomissements.
Granulés : possibilité de troubles digestifs et de diarrhées (en raison de la présence de sorbitol).
- Affection du système nerveux, fréquence inconnue : vertiges.

DC SURDOSAGE

Aucun signe clinique et biologique n'a été observé à l'occasion d'une ingestion massive de Chondrosulf. Toutefois, en cas d'apparition d'effets indésirables liés à un surdosage, instaurer un traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Autres médicaments de désordres musculosquelettiques (code ATC : M09AX02 ; M : muscle et squelette).

In vitro, la chondroïtine sulfate a une action inhibitrice sur l'élastase, médiateur de la dégradation du cartilage. Elle stimule la synthèse

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 14/34 |
| SUJET | | | | |

des protéoglycanes par les chondrocytes en culture.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'animal, la concentration de la chondroïtine sulfate marquée permet d'estimer l'absorption à 66 % avec présence de produit marqué dans le liquide synovial et le cartilage.

Chez l'homme, l'absorption intestinale est rapide. Elle a été évaluée à 13 % sous forme d'un composé de haut poids moléculaire et 20 % sous forme d'un composé de poids moléculaire inférieur.

L'effet clinique de la chondroïtine sulfate est lent, retardé et rémanent.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM 34009**33591731** (1993, RCP rév
25.11.2011) 84 gél.
34009**33591502** (1993, RCP rév
25.11.2011) 84 sach.

Non remb Séc soc.

Laboratoires GENÉVRIER SA
ZI Les 3-Moulins. 280, rue de Goa
Parc de Sophia-Antipolis
06901 Sophia-Antipolis
Tél : 04 92 91 15 60. Fax : 04 92 91 15 30

E-mail : mail@laboratoires-genevrier.com

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|--------------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 15/34 |
| SUJET | | | | |

***INIPOMP® 20 mg comprimé** **pantoprazole**

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé gastrorésistant à 20 mg (ovale ; biconvexe ; portant sur une face « P20 » imprimé à l'encre brune ; jaune) : Boîtes de 14 et de 28, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

| | p cp |
|--|-------|
| Pantoprazole (DCI) | 20 mg |
| (sous forme sodique sesquihydratée : 22,6 mg/cp) | |

Excipients : carbonate de sodium, mannitol, crospovidone, povidone K 90, stéarate de calcium.
Enrobage : hypromellose, povidone K 25, propylèneglycol, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, citrate de triéthyle, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172). **Encre d'impression** : gomme laque, oxydes de fer rouge, noir et jaune (E 172), solution d'ammoniaque concentrée.

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien et des symptômes associés (pyrosis, régurgitations acides, douleurs à la déglutition), cicatrisation des œsophagites légères.
- Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien.
- Traitement préventif des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire doit être poursuivi (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Adulte et enfant de 12 ans et plus :

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien, cicatrisation des œsophagites légères :

La dose recommandée est de 1 comprimé gastrorésistant d'Inipomp 20 mg par jour. La disparition des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines

et une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des lésions d'œsophagite associée. Si cette durée n'est pas suffisante, la cicatrisation sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires.

Après disparition des symptômes, la prise à la demande d'Inipomp 20 mg une fois par jour, en fonction des besoins, peut prévenir la récurrence symptomatique. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas satisfaisant, la reprise d'un traitement continu peut être envisagée.

Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien :

La dose recommandée est de 1 comprimé gastrorésistant d'Inipomp 20 mg par jour, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récurrence. Inipomp 40 mg peut être utilisé dans ce cas.

Après cicatrisation, la dose sera ramenée à 20 mg par jour.

Adulte :

Traitement préventif des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire doit être poursuivi :

La dose recommandée est de 1 comprimé gastrorésistant d'Inipomp 20 mg par jour.

Note : Chez l'insuffisant hépatique sévère, ne pas dépasser 20 mg par jour.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant rénal.

Enfant de moins de 12 ans :

Les données disponibles étant limitées dans cette tranche d'âge, Inipomp 20 mg ne doit pas être administré à l'enfant de moins de 12 ans.

Instructions générales :

Inipomp 20 mg comprimé gastrorésistant ne doit pas être croqué ni écrasé, mais avalé entier avec un peu d'eau avant un repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des composants.
- Le pantoprazole, comme les autres IPP, ne doit pas être administré avec l'atazanavir (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Précautions d'emploi :

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 16/34 |
| SUJET | | | | |

Chez l'insuffisant hépatique sévère, un bilan des enzymes hépatiques devra être réalisé régulièrement pendant le traitement, notamment en cas de traitement au long cours. En cas d'élévation de celles-ci, la prise d'Inipomp 20 mg devra être interrompue. L'administration d'Inipomp 20 mg comme traitement préventif des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) devrait être limitée aux patients chez lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi et qui présentent un risque accru de développer des complications gastroduodénales. Le risque accru doit être évalué selon les facteurs de risque individuels tels que l'âge (> 65 ans), les antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'hémorragie digestive haute.

Comme les autres antisécrétoires gastriques, le pantoprazole peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) par hypo ou achlorhydrie. Ce risque devrait être envisagé chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12, lors de traitements au long cours.

En ce qui concerne le traitement d'entretien, notamment lorsque sa durée excède un an, une surveillance régulière des patients devra être exercée.

Note : Préalablement au traitement, une affection maligne de l'œsophage ou de l'estomac devra être écartée, car la prise de pantoprazole peut masquer les symptômes d'une lésion maligne et, par conséquent, en retarder le diagnostic.

Chez les patients non soulagés après 4 semaines de traitement, la conduite à tenir doit être réévaluée.

DC INTERACTIONS

Inipomp 20 mg peut modifier l'absorption des médicaments dont la biodisponibilité est pH-dépendante (par exemple le kétoconazole). L'administration chez des volontaires sains de 300 mg d'atazanavir/100 mg de ritonavir avec de l'oméprazole (à la dose de 40 mg par jour en une prise) ou de 400 mg d'atazanavir avec du lansoprazole (60 mg en dose unique) a montré une réduction substantielle de la biodisponibilité de l'atazanavir.

L'absorption de l'atazanavir est pH-dépendante ; par conséquent, les IPP, dont le pantoprazole, ne doivent pas être administrés avec l'atazanavir (cf Contre-indications).

Le pantoprazole est métabolisé au niveau du foie par le système enzymatique du cytochrome P450. Une interaction avec une autre substance

métabolisée par ce même système enzymatique ne peut être exclue. Cependant, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, la caféine, le diazépam, le diclofénac, la digoxine, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, le naproxène, la nifédipine, la phénytoïne, le piroxicam, la théophylline et un contraceptif oral. Bien qu'aucune interaction n'ait été observée lors de l'administration concomitante de phenprocoumone ou de warfarine, au cours des études de pharmacocinétique clinique, quelques cas isolés de modification de l'INR ont été rapportés, lors de l'administration simultanée, après la mise sur le marché. En conséquence, chez les patients traités par des anticoagulants coumariniques, le suivi du taux de l'INR/taux de prothrombine est recommandé au début et à l'arrêt du traitement, ou en cas d'administration intermittente de pantoprazole. Il n'existe pas d'interaction avec les antiacides administrés de manière concomitante.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Les données disponibles sur la grossesse sont limitées. Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes discrets de fœtotoxicité ont été observés pour des doses supérieures à 5 mg/kg. Il n'existe aucune donnée sur le passage du pantoprazole dans le lait humain. En conséquence, le pantoprazole ne devra être utilisé que lorsque le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus ou le nouveau-né.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Classés par système/organe et par fréquence (fréquent : > 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : > 1/1000 et < 1/100 ; rare : > 1/10 000 et < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000, y compris cas isolés).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très rare : leucopénie, thrombopénie.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : douleurs abdominales hautes, diarrhées, constipation, flatulence.
- Peu fréquent : nausées, vomissements.
- Rare : sécheresse buccale.

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 17/34 |
| SUJET | | | | |

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très rare : œdème périphérique.

Affections hépatobiliaires :

- Très rare : atteintes hépatiques cytolytiques et ictériques sévères avec ou sans insuffisance hépatocellulaire.

Affections du système immunitaire :

- Très rare : réactions anaphylactiques, incluant le choc anaphylactique.

Investigations :

- Très rare : élévation des enzymes hépatiques (transaminases, gammaglutamyltranspeptidases), élévation des triglycérides, hyperthermie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Rare : arthralgies.
- Très rare : myalgies.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : vertiges, troubles de la vue (vision floue).

Affections psychiatriques :

- Rare : dépression, hallucination, désorientation et confusion notamment chez des patients prédisposés et aggravation de ces symptômes, si préexistants.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Très rare : néphrite interstitielle.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : réactions allergiques à type de prurit et de rash cutané.
- Très rare : urticaire, angio-œdème, réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome de Lyell, photosensibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

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

DC SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage n'est connu chez l'homme.

Des doses allant jusqu'à 240 mg par voie IV ont été administrées pendant 2 minutes et ont été bien tolérées.

En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, un traitement symptomatique classique sera mis en œuvre.

PP PHARMACODYNAMIE

Inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC02).

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion d'acide chlorhydrique de l'estomac, par une action spécifique sur les pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans les canalicules acides de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H^+/K^+ ATPase, c'est-à-dire la phase finale de la sécrétion acide gastrique. Cette inhibition est dose-dépendante et concerne à la fois la sécrétion acide basale et stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines.

Comme avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons, et les inhibiteurs des récepteurs H_2 à l'histamine, le traitement par le pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité gastrique et augmente proportionnellement la gastrinémie. Cette augmentation est réversible. Le pantoprazole se liant avec l'enzyme responsable de la phase terminale, il diminue la sécrétion acide indépendamment de l'origine du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'activité est identique que la voie d'administration soit orale ou intraveineuse.

La gastrinémie à jeun est augmentée sous pantoprazole. En traitement de courte durée, les valeurs de la gastrinémie ne dépassent pas les limites supérieures de la normale dans la plupart des cas. Cependant, ces valeurs doublent le plus

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 18/34 |
| SUJET | | | | |

souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une élévation excessive n'a été notée que dans des cas isolés.

En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre des cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) peut être observée dans de rares cas lors du traitement au long cours (de l'augmentation simple à l'hyperplasie adénomatoïde). Cependant, selon les données disponibles à ce jour, l'apparition de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de tumeurs carcinoïdes gastriques, tels que décrits chez l'animal (cf Sécurité préclinique), n'a pas été observée chez l'homme.

Au vu des résultats des études portant sur l'animal, il n'est pas possible d'exclure totalement une influence sur les paramètres endocrines de la thyroïde lors de traitements au long cours avec le pantoprazole dépassant une année.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Pharmacocinétique générale :

Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dès la première dose orale de 20 mg. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne après 2 à 2,5 h et elles sont de l'ordre de 1 à 1,5 µg/ml ; ces valeurs restent constantes après administrations répétées. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg et la clairance de 0,1 l/h/kg.

La demi-vie d'élimination est d'environ 1 h. Il a été noté quelques cas isolés de sujets chez lesquels l'élimination est retardée. Le pantoprazole se fixant spécifiquement aux pompes à protons des cellules pariétales gastriques, sa demi-vie d'élimination ne rend pas compte de sa durée d'action plus prolongée (inhibition de la sécrétion acide).

La pharmacocinétique ne varie pas après doses uniques ou répétées. Pour des doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 98 % environ. Le pantoprazole est presque exclusivement métabolisé par le foie. L'élimination rénale est la voie principale d'excrétion des métabolites (environ 80 %), le reste étant éliminé dans les fèces. Le principal métabolite retrouvé à la fois dans le sérum et les urines est le déméthylpantoprazole, sous la forme d'un sulfoconjugué. Sa demi-vie d'élimination (environ 1,5 h) n'est pas supérieure à celle du pantoprazole.

Biodisponibilité :

Le pantoprazole est totalement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue des comprimés est

de 77 %. La prise concomitante de nourriture n'affecte pas l'ASC ni la concentration sérique maximale, et donc la biodisponibilité. Seule la variabilité du délai d'absorption est augmentée par les repas.

Caractéristiques chez les patients/populations particulières :

Aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux (par exemple les patients dialysés). Comme chez le sujet sain, la demi-vie d'élimination est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement allongée (2-3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Chez le cirrhotique (classes A et B de Child), malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 3 à 6 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 3 à 5, la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée ($\times 1,3$) comparativement au sujet sain.

La légère augmentation de l'ASC et de la Cmax observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'a aucune incidence clinique.

Enfant :

Après administration orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'ASC et de la Cmax se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.

Après administration IV unique d'une dose de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, il n'a pas été observé de corrélation significative entre la clairance et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution étaient conformes aux données observées chez l'adulte.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'homme, au vu des essais pharmacologiques de sécurité, de toxicité par administrations répétées et de génotoxicité.

Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat (correspondant à un traitement à vie) sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat dans une étude. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 19/34 |
| SUJET | | | | |

la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses.

Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat (au cours d'une seule étude) et les souris femelles, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la plus forte dose (200 mg/kg) au cours d'une étude sur 2 ans. L'apparition de ces néoplasies est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau hépatique chez le rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet sur la glande thyroïde n'est attendu.

Les études de mutagénicité, les tests de mutation cellulaire et une étude de fixation sur l'ADN permettent de conclure que le pantoprazole n'a pas de potentiel génotoxique.

Les recherches n'ont montré aucune action sur la fertilité ni d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et s'avère aller en augmentant avec l'avancement de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 34009**35974419** (1999, RCP rév
02.10.2012) 14 cp.
34009**35584410** (1999, RCP rév
02.10.2012) 28 cp.
34009**56375066** (2002, RCP rév
02.10.2012) 50 cp.

Prix 6,63 euros (14 comprimés).
13,46 euros (28 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

TAKEDA France

Immeuble Pacific. 11-13, cours Valmy. 92800
Puteaux Standard : Tél : 01 46 25 16 16.

Fax : 01 46 97 00 11

Info médic et pharmacovigilance :

Tél : 01 46 25 12 00 Approvisionnement
d'urgence : Tél (N° Vert) : 08 00 00 92 48 (appel
gratuit depuis un poste fixe)

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 20/34 |
| SUJET | | | | |

***APROVEL®**
irbésartan

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 75 mg (biconvexe, ovale, avec un cœur sur une face, et le numéro 2871 gravé sur l'autre face ; blanc à blanc crème) :

Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 15.

Comprimé pelliculé à 150 mg (biconvexe, ovale, avec un cœur sur une face, et le numéro 2872 gravé sur l'autre face ; blanc à blanc crème) :

Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 15.

Comprimé pelliculé à 300 mg (biconvexe, ovale, avec un cœur sur une face, et le numéro 2873 gravé sur l'autre face ; blanc à blanc crème) :

Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées de 10.

Modèles hospitaliers (tous dosages) : Boîtes de 56 x 1 comprimé sous plaquettes thermoformées de 8 pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION

| | <i>p cp</i> |
|------------------|-------------|
| Irbésartan (DCI) | 75 mg |
| ou | 150 mg |
| ou | 300 mg |

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, dioxyde de silicone, stéarate de magnésium. *Pelliculage* : lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3000, cire de carnauba.

Teneur en lactose monohydraté : 25,50 mg/cp à 75 mg, 51 mg/cp à 150 mg, 102 mg/cp à 300 mg.

DC INDICATIONS

- Aprovel est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
- Il est également indiqué dans le traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La posologie initiale et d'entretien habituelle recommandée est de 150 mg, administrée en une seule prise par jour, au cours ou en dehors des repas. Aprovel à la dose de 150 mg une fois par jour permet généralement un meilleur contrôle de la pression artérielle sur 24 heures que la dose de 75 mg. Cependant, l'initiation du traitement avec 75 mg par jour pourra être envisagée, particulièrement chez les patients hémodialysés ou les patients âgés de plus de 75 ans.

Chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose de 150 mg une fois par jour, la posologie peut être augmentée à 300 mg ou un autre agent antihypertenseur peut être ajouté (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi). En particulier, il a été démontré que l'addition d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide a un effet additif avec Aprovel (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Chez les patients hypertendus diabétiques de type 2, le traitement doit être initié à la dose de 150 mg d'irbésartan une fois par jour et augmenté à 300 mg une fois par jour, dose d'entretien préférable pour le traitement de l'atteinte rénale. La démonstration du bénéfice rénal d'Aprovel chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 est basée sur des études dans lesquelles l'irbésartan était utilisé, si nécessaire, en addition à d'autres antihypertenseurs pour atteindre un objectif tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Une dose de départ plus faible (75 mg) devra être envisagée chez les patients sous hémodialyse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Personne âgée :

En dehors du sujet âgé de plus de 75 ans, chez lequel le traitement pourra être initié à la dose de 75 mg/j, aucune adaptation posologique n'est habituellement nécessaire chez la personne âgée.

Population pédiatrique :

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 21/34 |
| SUJET | | | | |

L'efficacité et la tolérance d'Aprovel chez l'enfant âgé de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration :

Voie orale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition).
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- L'association d'Aprovel à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Hypovolémie : une hypotension symptomatique, en particulier après la première dose, peut survenir chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou une hypovolémie secondaire à un traitement diurétique intensif, une alimentation hyposodée, une diarrhée ou des vomissements. Ces anomalies doivent être corrigées avant l'administration d'Aprovel.
- Hypertension artérielle rénovasculaire : il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique reçoivent des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Bien que cela n'ait pas été documenté avec Aprovel, un phénomène similaire est à prévoir avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
- Insuffisance rénale et transplantation rénale : quand Aprovel est utilisé chez les

patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique du potassium et de la créatinine sériques est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'Aprovel chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente.

- Patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une atteinte rénale : dans une analyse faite sur une étude menée chez des patients ayant une atteinte rénale avancée, les effets de l'irbésartan à la fois sur les événements rénaux et cardiovasculaires n'ont pas été uniformes à travers tous les sous-groupes. En particulier, ils sont apparus moins favorables chez les femmes et chez les patients non blancs (cf Pharmacodynamie).
- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.
- Hyperkaliémie : comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, une hyperkaliémie peut survenir au cours d'un traitement par Aprovel, en particulier en présence d'une insuffisance rénale, d'une protéinurie avérée liée à une atteinte rénale due au diabète, et/ou d'une insuffisance cardiaque. Un contrôle rapproché du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé (cf Interactions).
- Lithium : l'association du lithium et d'Aprovel est déconseillée (cf Interactions).
- Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique : comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 22/34 |
| SUJET | | | | |

est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale, ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

- **Hyperaldostéronisme primaire** : les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation d'Aprovel n'est pas recommandée.
- **Général** : chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, à une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë (cf Interactions). Comme avec n'importe quels agents antihypertenseurs, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Comme observé avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'irbésartan et les autres antagonistes de l'angiotensine semblent moins efficaces pour baisser la pression artérielle chez les sujets noirs par rapport aux sujets non noirs, probablement à cause d'une plus forte prévalence d'un taux de rénine bas dans la population hypertendue noire (cf Pharmacodynamie).
- **Grossesse** : les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), dont Aprovel, ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAI ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAI doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- **Lactose** : en raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué

en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou de déficit en lactase.

- **Population pédiatrique** : l'irbésartan a été étudié dans des populations pédiatriques de 6 à 16 ans, mais les données actuelles sont insuffisantes pour supporter une extension d'utilisation chez l'enfant jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

- **Diurétiques et autres antihypertenseurs** : d'autres agents antihypertenseurs peuvent augmenter les effets hypotenseurs de l'irbésartan. Cependant, Aprovel a été associé sans problème à d'autres antihypertenseurs tels que des bêtabloquants, des antagonistes calciques à longue durée d'action et des diurétiques thiazidiques. Un traitement antérieur par des diurétiques à une dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lorsqu'un traitement par Aprovel est mis en route (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- **Produits contenant de l'aliskiren ou un IEC** : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- **Supplémentation en potassium ou diurétiques épargneurs de potassium** : en vertu de l'expérience acquise avec les autres substances intervenant dans le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante d'Aprovel avec des diurétiques d'épargne potassium, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium sérique (par exemple héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie et

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 23/34 |
| SUJET | | | | |

donc n'est pas recommandée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. A ce jour, des effets similaires ont été très rarement rapportés avec l'irbésartan. Par conséquent, cette association est déconseillée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : Lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 [COX-2], l'acide acétylsalicylique [> 3 g/jour] et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur de l'irbésartan peut se produire.

Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique, en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

- Autres informations sur les interactions de l'irbésartan : dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'a pas été modifiée par l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique significatives quand l'irbésartan a été administré simultanément avec la warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9, tels que la rifampicine, sur la pharmacocinétique de l'irbésartan n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de

la digoxine n'a pas été altérée par l'administration simultanée d'irbésartan.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC lors du 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement avec un ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par un ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 24/34 |
| SUJET | | | | |

Allaitement : Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'Aprovel au cours de l'allaitement, Aprovel n'est pas recommandé. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

On ignore si l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la femme. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez le rat ont montré que l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait (cf Sécurité préclinique).

Fertilité : L'irbésartan n'a pas présenté d'effets sur la fertilité des rats traités et leurs descendances jusqu'aux doses entraînant les premiers signes de toxicité parentale (cf Sécurité préclinique).

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte cette aptitude. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges ou de la fatigue peuvent survenir lors du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, menés chez des patients hypertendus, l'incidence globale des événements indésirables ne présentait pas de différence entre le groupe traité par irbésartan (56,2 %) et le groupe recevant un placebo (56,5 %). Les interruptions de traitement dues aux événements indésirables d'ordre clinique ou biologique étaient moins fréquentes chez les patients traités par irbésartan (3,3 %) que chez les patients sous placebo (4,5 %). L'incidence des événements indésirables était indépendante de la posologie (dans la fourchette des posologies recommandées), du sexe, de l'âge, de la race ou de la durée du traitement.

Chez les patients hypertendus diabétiques présentant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, des vertiges orthostatiques et des hypotensions orthostatiques ont été rapportés chez 0,5 % (c'est-à-dire peu fréquemment) des patients, mais en excès par rapport au placebo. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques versus placebo dans lesquelles 1965 patients ont reçu de l'irbésartan. Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une

protéinurie patente, les effets indésirables marqués d'un astérisque (*) ont été rapportés en plus chez plus de 2 % des patients et en excès par rapport au placebo. La fréquence des effets indésirables listés ci-après est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables supplémentaires rapportés après commercialisation sont également listés. Ces effets indésirables proviennent des déclarations spontanées.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, tels angio-œdème, rash, urticaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : hyperkaliémie.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : sensation de vertige, vertige orthostatique*.
- Fréquence indéterminée : vertige, céphalée.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Fréquence indéterminée : acouphène.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : tachycardie .

Affections vasculaires :

- Fréquent : hypotension orthostatique*.
- Peu fréquent : bouffée vasomotrice.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : toux.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausée/vomissement.
- Peu fréquent : diarrhée, dyspepsie/brûlure d'estomac.
- Fréquence indéterminée : dysgueusie.

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 25/34 |
| SUJET | | | | |

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : ictère.
- Fréquence indéterminée : hépatite, anomalie de la fonction hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquence indéterminée : vascularite leukocytoclasique.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : douleur musculosquelettique*.
- Fréquence indéterminée : arthralgie, myalgie (associée dans certains cas à une augmentation des taux plasmatiques de créatine kinase), crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquence indéterminée : altération de la fonction rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Peu fréquent : dysfonctionnement sexuel.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : fatigue.
- Peu fréquent : douleur thoracique.

Investigations :

- Très fréquent : Une hyperkaliémie* est survenue plus souvent chez les patients diabétiques traités par irbésartan que chez ceux traités par placebo. Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, une hyperkaliémie ($\geq 5,5$ mEq/l) est survenue chez 29,4 % (c'est-à-dire très fréquemment) des patients du groupe irbésartan 300 mg et chez 22 % des patients du groupe placebo. Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie patente, une hyperkaliémie ($\geq 5,5$ mEq/l) est survenue chez 46,3 % des patients du groupe irbésartan et 26,3 % des patients du groupe placebo.

- Fréquent : Des augmentations significatives de la créatine kinase plasmatique ont été observées fréquemment (1,7 %) chez les sujets traités par irbésartan. Aucune de ces augmentations n'a été associée à des événements musculosquelettiques cliniquement identifiables. Chez 1,7 % des patients hypertendus ayant une atteinte rénale diabétique avancée traitée par l'irbésartan, une diminution de l'hémoglobine*, non cliniquement significative, a été observée.

Population pédiatrique :

Dans une étude randomisée ayant inclus 318 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant la phase en double aveugle de 3 semaines : céphalées (7,9 %), hypotension (2,2 %), vertiges (1,9 %), toux (0,9 %). Dans la période en ouvert de 26 semaines de cette étude, les anomalies biologiques le plus fréquemment observées ont été des augmentations de la créatinine (6,5 %) et des valeurs de CK augmentées chez 2 % des enfants recevant le produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

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

DC SURDOSAGE

Aucune toxicité n'a été rapportée suite à l'exposition d'adultes à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 8 semaines. En cas de surdosage, les signes cliniques les plus probables seraient une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait également survenir. Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement en cas de surdosage par l'irbésartan. Le patient doit être placé sous étroite surveillance et un traitement symptomatique et de soutien devrait être instauré. Des mesures telles que l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique sont suggérées. Le charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage. L'irbésartan n'est pas hémodialysable.

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 26/34 |
| SUJET | | | | |

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (code ATC : C09CA04).

Mécanisme d'action :

L'irbésartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT₁), actif par voie orale. L'irbésartan bloque tous les effets de l'angiotensine II, faisant intervenir les récepteurs AT₁, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine II, et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. La kaliémie n'est pas modifiée de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées. L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), enzyme qui génère la formation d'angiotensine II et qui dégrade également la bradykinine en métabolites inactifs. L'irbésartan ne nécessite pas une activation métabolique pour être actif.

Efficacité clinique :

- Hypertension : l'irbésartan abaisse la pression artérielle en entraînant des changements minimes de la fréquence cardiaque. La baisse de la pression artérielle est dose-dépendante avec une tendance vers un plateau aux doses supérieures à 300 mg, en une seule prise par jour. Des doses de 150 à 300 mg, en une prise quotidienne, abaissent les valeurs de la pression artérielle, en position couchée ou assise, en moyenne de 8-13/5-8 mm Hg (PAS/PAD) à la 24^e heure après la prise (vallée). Cette baisse est supérieure à celle observée sous placebo. La baisse maximale de la pression artérielle est obtenue dans les 3 à 6 heures après l'administration du produit. L'effet antihypertenseur se maintient pendant au moins 24 heures. A 24 heures, la baisse de la pression artérielle est encore de 60 à 70 % des chiffres diastolique et systolique au pic, aux doses recommandées. Une dose de 150 mg, en une prise par jour, produit des effets similaires sur la pression artérielle 24 heures après la prise (vallée) et sur la pression artérielle moyenne sur 24 heures que la même dose répartie en 2 prises par jour. L'effet antihypertenseur d'Aprovel se manifeste en une à deux semaines, l'effet maximal étant observé quatre à six semaines après le début du traitement. Les effets antihypertenseurs se maintiennent lors des

traitements au long cours. La pression artérielle revient progressivement à son état initial après arrêt du traitement. Un arrêt du traitement n'entraîne pas d'effet rebond. Les effets antihypertenseurs de l'irbésartan et des diurétiques thiazidiques sont additifs. Chez les patients qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par l'irbésartan seul, l'addition d'une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) à l'irbésartan en une prise quotidienne produit une baisse plus importante de la PA, ajustée par rapport au placebo, 24 heures après la prise (vallée), de 7-10/3-6 mm Hg (PAS/PAD). L'efficacité d'Aprovel est indépendante de l'âge ou du sexe. Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les patients noirs hypertendus présentent une réponse notablement moindre à l'irbésartan administré seul. Quand l'irbésartan est administré en association avec une faible dose d'hydrochlorothiazide (par exemple 12,5 mg par jour), la réponse antihypertensive des patients noirs rejoint celle des patients blancs. Il n'y a pas d'effet cliniquement significatif sur l'uricémie ou sur l'uricurie.

- Population pédiatrique : La baisse de pression artérielle obtenue après titration avec des doses cibles d'irbésartan de 0,5 mg/kg (faible), 1,5 mg/kg (moyenne) et 4,5 mg/kg (forte) a été évaluée chez 318 enfants et adolescents hypertendus ou à risque (diabétiques, antécédents familiaux d'hypertension) âgés de 6 à 16 ans sur une période de trois semaines. A la fin des trois semaines, la baisse moyenne par rapport à la valeur initiale du critère principal d'efficacité, pression artérielle systolique en position assise à la vallée (PAS ass), était de 11,7 mm Hg (faible dose), 9,3 mm Hg (dose moyenne), et de 13,2 mm Hg (forte dose). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces doses. La baisse moyenne ajustée de la pression artérielle diastolique en position assise à la vallée (PAD ass) était la suivante : 3,8 mm Hg (faible dose), 3,2 mm Hg (dose moyenne), et 5,6 mm Hg (forte dose). Sur une période ultérieure de deux semaines pendant laquelle les patients ont été rerandomisés sous la substance active ou le placebo, les patients sous placebo ont eu une augmentation de la PAS ass de 2,4 mm Hg et de la PAD ass de 2,0 mm Hg, comparée à une modification de + 0,1 et - 0,3 mm Hg, respectivement, pour les patients sous irbésartan toutes doses (cf Posologie et Mode d'administration).
- Hypertension et diabète de type 2 avec atteinte rénale : l'étude « Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) » montre que

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 27/34 |
| SUJET | | | | |

l'irbésartan ralentit la progression de l'atteinte rénale chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie avérée. IDNT est une étude de morbidité en double aveugle, contrôlée, comparant Aprovel, amlodipine et un placebo. Les effets à long terme (en moyenne 2,6 ans) d'Aprovel sur la progression de l'atteinte rénale et sur la mortalité toute cause ont été étudiés chez 1715 patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une protéinurie ≥ 900 mg/jour et une créatininémie comprise entre 1 et 3 mg/dl. Les patients ont reçu des doses progressives, en fonction de la tolérance, de 75 mg jusqu'à une dose d'entretien de 300 mg d'irbésartan, de 2,5 mg jusqu'à une dose de 10 mg d'amlodipine, ou un placebo. Dans tous les groupes de traitement, les patients ont reçu en général 2 à 4 antihypertenseurs (par exemple diurétiques, bêtabloquants, alphabloquants) afin d'atteindre un objectif tensionnel prédéfini $\leq 135/85$ mm Hg ou une réduction de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique si celle-ci était > 160 mm Hg à l'état basal. Soixante pour cent (60 %) des patients du groupe placebo ont atteint cet objectif tensionnel, et respectivement 76 % et 78 % dans les groupes irbésartan et amlodipine. L'irbésartan a réduit significativement le risque relatif du critère principal combiné : doublement de la créatininémie, insuffisance rénale terminale (IRT) ou mortalité toute cause. Environ 33 % des patients du groupe irbésartan ont atteint ce critère principal combiné rénal comparativement à 39 % et 41 % dans les groupes placebo et amlodipine (réduction du risque relatif de 20 % versus placebo [$p = 0,024$] et réduction du risque relatif de 23 % par rapport à l'amlodipine [$p = 0,006$]). Lors de l'analyse individuelle des composants du critère principal, aucun effet sur la mortalité toute cause n'a été observé, alors qu'une tendance positive sur la réduction de l'IRT et une réduction significative du doublement de la créatininémie ont été observées. L'effet du traitement a été évalué dans des sous-groupes tenant compte du sexe, de la race, de l'âge, de la durée du diabète, de la pression artérielle à l'état basal, de la créatininémie et du taux d'albuminurie. Chez les femmes et dans le sous-groupe des patients noirs, qui représentaient respectivement 32 % et 26 % de la population totale de l'étude, le bénéfice rénal n'était pas évident, bien que les intervalles de confiance ne l'excluaient pas. De même, pour le critère secondaire constitué des événements cardiovasculaires fatals ou non, il n'y a pas eu

de différence entre les trois groupes sur la population totale, alors qu'une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les femmes et qu'une diminution de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les hommes dans le groupe irbésartan versus le traitement comportant le placebo. Une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels et d'accidents vasculaires cérébraux a été observée chez les femmes dans le groupe de traitement comportant irbésartan versus le groupe de traitement comportant amlodipine, alors que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été réduites sur la population globale. Toutefois, aucune explication particulière de ces résultats chez la femme n'a été identifiée. L'étude « Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2) » montre que l'irbésartan 300 mg retarde la progression vers une protéinurie avérée chez des patients ayant une microalbuminurie. IRMA 2 est une étude de morbidité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 590 patients ayant un diabète de type 2, une microalbuminurie (30-300 mg/jour) et une fonction rénale normale (créatininémie $\leq 1,5$ mg/dl chez les hommes et $< 1,1$ mg/dl chez les femmes). L'étude a évalué les effets à long terme (2 ans) d'Aprovel sur la progression vers une protéinurie clinique, avérée (taux d'excrétion urinaire d'albumine [TEUA] > 300 mg/jour et augmentation du TEUA d'au moins 30 % de la valeur basale). L'objectif tensionnel prédéfini était $\leq 135/85$ mm Hg. D'autres antihypertenseurs (à l'exception des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, et des inhibiteurs calciques de type dihydropyridine) étaient ajoutés si besoin pour permettre l'atteinte de l'objectif tensionnel. Alors qu'une pression artérielle comparable a été atteinte dans tous les groupes de traitement, moins de patients ont atteint le critère de protéinurie avérée dans le groupe irbésartan 300 mg (5,2 %) que dans les groupes placebo (14,9 %) ou irbésartan 150 mg (9,7 %), démontrant ainsi, pour la plus haute dose, une réduction du risque relatif de 70 % versus placebo ($p = 0,0004$). Une amélioration concomitante du taux de filtration glomérulaire (TFG) n'a pas été observée pendant les trois premiers mois de traitement. Le ralentissement de la progression vers une protéinurie clinique a été évidente dès le troisième mois et s'est poursuivi sur une période de 2 ans. Une régression vers une albuminurie normale

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 28/34 |
| SUJET | | | | |

(< 30 mg/jour) a été plus fréquente dans le groupe Aprovel 300 mg (34 %) que dans le groupe placebo (21 %).

- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique. En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'irbésartan est bien absorbé après administration orale : des études de la biodisponibilité absolue donnent des valeurs d'environ 60 à 80 %. La prise concomitante d'aliments ne modifie pas de façon significative la biodisponibilité de l'irbésartan.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 96 %, avec une liaison négligeable aux cellules sanguines. Le volume de distribution est de 53 à 93 litres.

Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C , 80 à 85 % de la radioactivité plasmatique circulante peuvent être attribués à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6 %). Des études in vitro ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450. L'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable.

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg (deux fois la dose maximale recommandée), on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale : la cause en est inconnue. Les pics de concentration plasmatique sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157 à 176 et de 3 à 3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est de 11 à 15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes trois jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (< 20 %) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées furent observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la femme. Les valeurs des AUC et Cmax de l'irbésartan furent un peu plus grandes chez les sujets âgés (≥ 65 ans) que chez les sujets jeunes (18 à 40 ans). Cependant, la demi-vie terminale ne fut pas significativement modifiée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la personne âgée.

L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C ,

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 29/34 |
| SUJET | | | | |

approximativement 20 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et la radioactivité restante dans les fèces. Une quantité inférieure à 2 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'irbésartan a été évaluée chez 23 enfants hypertendus après l'administration de doses d'irbésartan quotidiennes uniques ou multiples (2 mg/kg) jusqu'à une dose quotidienne maximale de 150 mg pendant quatre semaines. Parmi ces 23 enfants, 21 étaient évaluable pour une comparaison avec les données pharmacocinétiques chez l'adulte (douze enfants de plus de 12 ans, neuf enfants entre 6 et 12 ans). Les résultats montrent que la C_{max}, l'AUC et les taux de clairance étaient comparables à ceux observés chez des adultes recevant 150 mg d'irbésartan par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (18 %) dans le plasma a été observée avec des doses répétées en une prise par jour.

Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les insuffisants rénaux ou chez les patients soumis à une hémodialyse. L'irbésartan n'est pas épuré par hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas modifiés de façon significative chez les patients présentant une cirrhose du foie légère à modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune toxicité anormale systémique ou ciblée sur un organe n'a été mise en évidence aux posologies cliniquement appropriées. Dans les études non cliniques de sécurité, de fortes doses d'irbésartan (≥ 250 mg/kg/jour chez le rat et ≥ 100 mg/kg/jour chez le macaque) ont causé des réductions sur la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). A très forte dose (≥ 500 mg/kg/jour), des modifications dégénératives du rein (telles que néphrite interstitielle, distension tubulaire, présence de basophiles dans les tubules, augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) furent induites par l'irbésartan chez le rat et le macaque. Ces effets furent considérés comme secondaires à une diminution de la

perfusion rénale due aux effets hypotenseurs du médicament. De plus, l'irbésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires (chez le rat à doses ≥ 90 mg/kg/jour et chez le macaque à doses ≥ 10 mg/kg/jour). L'action pharmacologique de l'irbésartan a été considérée comme étant la cause de toutes ces modifications. Chez l'homme, aux doses thérapeutiques d'irbésartan, une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires ne paraît pas avoir d'implication.

L'irbésartan n'a montré aucun signe de mutagénicité, de clastogénicité et de carcinogénicité.

Dans les études cliniques menées chez le rat, mâle et femelle, la fécondité et la performance de reproduction n'ont pas été affectées même à des doses orales d'irbésartan entraînant une certaine toxicité parentale (de 50 à 650 mg/kg/jour), y compris la mortalité à la dose la plus élevée. Aucun effet significatif n'a été observé sur le nombre de corpora lutea, d'implants ou de fœtus vivants. L'irbésartan n'a pas affecté la survie, le développement et la reproduction de la descendance. Les études chez l'animal démontrent que l'irbésartan radiomarqué est détecté dans les fœtus chez le rat et chez le lapin. Chez la rate allaitante, l'irbésartan est excrété dans le lait.

Les études menées chez l'animal avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou œdème sous-cutanés) chez les fœtus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants, y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
3 ans.

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

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

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

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 30/34 |
| SUJET | | | | |

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU/1/97/046/034 ; CIP 34009**38014563**
(30 cp à 75 mg).
EU/1/97/046/019 ; CIP 34009**56494323**
(56 cp à 75 mg).
EU/1/97/046/037 ; CIP 34009**38014624**
(90 cp à 75 mg).
EU/1/97/046/035 ; CIP 34009**38014792**
(30 cp à 150 mg).
EU/1/97/046/024 ; CIP 34009**56494613**
(56 cp à 150 mg).
EU/1/97/046/038 ; CIP 34009**38014853**
(90 cp à 150 mg).
EU/1/97/046/036 ; CIP 34009**38014914**
(30 cp à 300 mg).
EU/1/97/046/029 ; CIP 34009**56494903**
(56 cp à 300 mg).
EU/1/97/046/039 ; CIP 34009**38015164**
(90 cp à 300 mg).

RCP révisés le 04.09.2014.

Prix 10,23 euros (30 comprimés à 75 mg).

:

28,91 euros (90 comprimés à 75 mg).
11,12 euros (30 comprimés à 150 mg).
32,78 euros (90 comprimés à 150 mg).
11,12 euros (30 comprimés à 300 mg).
32,78 euros (90 comprimés à 300 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Titulaire de l'AMM : Sanofi Clir SNC.

Exploitant :

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 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 31/34 |
| SUJET | | | | |



Tableau prises de mesure
complètes page 4.

DONJOY
OA Lite™

Indications :

- **Attelle de gonarthrose recommandée pour les patients souffrant d'arthrose unicompartimentale légère.**
- Recommandée pour des patients souhaitant conserver une activité, où soucieux d'avoir un produit plus discret.

Caractéristiques :

- **Disponible en 7 tailles (de XS à XXXL).**
- Articulation conformable permettant le contrôle de la charge / décharge (jusqu'à 6° de correction).
- Ouverture rotulienne pour une stabilisation intégrale de la rotule.
- Coussins condyliens en Floam™ pour un meilleur ajustement et plus de confort.
- Fabriquée en "Breath-O-Prene®", textile micro fibres qui permet la circulation de l'air et évite les irritations.
- Design ouvert au niveau de la cuisse pour faciliter l'application et le retrait de l'attelle.
- Facilité de mise en place grâce aux sangles renforcées, aux extrémités et aux boucles d'enfillement.
- Attelle fine, légère, respirante et lavable.
- Attelle au profil peu encombrant, non glissante et enveloppante.

| Brevet professionnel | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 32/34 |
| SUJET | | | | |

ANNEXE 2 - tableau des doses maximales extrait de la Pharmacopée Française

| DCI | LISTE | VOIE | Dose maximale adulte | |
|------------|-------|-------|----------------------|----------|
| | | | Pour 1 dose | Pour 24h |
| Diclofenac | II | orale | | 0,150g |

| | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--|---------|-------|
| Brevet professionnel | | | | |
| Spécialité : Préparateur en Pharmacie | | Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit | | |
| Session 2016 | Repère : U 32 | Durée 1 h00 | Coef. 6 | 33/34 |
| SUJET | | | | |

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 |
|---|---|---|---|---------------------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |