

BREVET PROFESSIONNEL PRÉPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2019

SOUS-ÉPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

Le sujet, documents et annexes compris, comporte 37 pages numérotées de 1/37 à 37/37. Dès la distribution, le candidat doit s'assurer que cet exemplaire est complet.

DOCUMENT 1 – Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française	p. 4/37
DOCUMENT 2 – Monographies du Vidal® JANUMET® METFORMINE MYLAN® ONE TOUCH® VERIO® ZELITREX® TOPALGIC®	p. 5/37 à 15/37 p. 16/37 à 21/37 p. 21/37 p. 22/37 à 29/37 p. 30/37 à 36/37
ANNEXE 1 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie)	p. 37/37

Le commentaire est à rédiger avec soin et rigueur, de manière complète et précise, en se référant aux documents joints.

L'annexe 1, même non renseignée, est à rendre avec la copie.

La copie rendue, conformément au principe d'anonymat ne doit comporter aucun signe distinctif (nom, signature...). Ne pas utiliser d'encre rouge, ni de surligneurs (sauf sur les documents 1 et 2 qui ne sont pas à rendre).

L'usage de documents (ouvrage de référence, note personnelle...) et de matériel électronique, y compris la calculatrice, n'est pas autorisé.

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance (page 3/37), en indiquant les remarques qu'entraîne la prescription sur les points suivants :

1. Recevabilité de l'ordonnance
2. Analyse des spécialités : **tableau en ANNEXE 1, à rendre avec la copie**
3. Analyse du ou des dispositif(s) médical(aux), si prescription
4. Analyse globale de la prescription :
 - but thérapeutique
 - association(s) bénéfique(s)
 - interaction(s) médicamenteuse(s) et/ou contre-indication(s) et/ou posologie(s) anormale(s) éventuelle(s)
 - conclusion de l'analyse globale
 - délivrance
5. Formalités de délivrance
6. Conseils 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.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 2/37

Le médecin décide de modifier le traitement initial de madame DUVAL, en ajoutant une autre spécialité à la metformine. D'autre part, la patiente consulte en raison de l'apparition de vésicules sur le côté gauche du thorax.

Docteur Nicolas SEMPE
Médecine générale
1 rue Michel Ange
59000 LILLE – France
+ 33.03.38.00.00.00
n.sempe@apicrypt.fr
N° 59 1 01233 1

Lille, le (date de l'examen)

Mme Marie DUVAL
Née le 01.04.1955
62 kgs

Sitagliptine + metformine (JANUMET)
1 comprimé matin et soir, qsp 3 mois

Metformine 850 mg Mylan
1 comprimé à midi, qsp 3 mois

Bandelettes ONE TOUCH VERIO : 1 boîte de 100

Valaciclovir 500 mg (ZELITREX)
2 comprimés matin, midi et soir, qsp 7 jours

Tramadol 50 mg gélules (TOPALGIC)
1 gélule si douleur, à renouveler si besoin, 2 boîtes

Dr SEMPE



En cas d'urgence vitale appeler le 15

En cas d'urgence pour joindre un médecin, composer le 06.12.13.14.15

Membre d'une association agréée, le règlement des honoraires par chèques est accepté

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 3/37

DOCUMENT 1

Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française

DCI	Liste	Dose maximale Adulte	
		Pour une dose	Pour 24 heures
Metformine	Liste I	1000 mg	3000 mg

DOCUMENT 2

JANUMET[®]

sitagliptine, metformine

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg/1000 mg (en forme de gélule, portant l'inscription « 577 » sur une face ; rouge) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50 x 1 comprimé, sous plaquettes thermoformées unitaires prédécoupées.

COMPOSITION

	<i>p cp</i>
Sitagliptine (DCI) phosphate monohydraté exprimé en sitagliptine	50 mg
Metformine (DCI) chlorhydrate	1000 mg

Excipients : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460), povidone K29/32 (E1201), laurylsulfate de sodium, fumarate de stéaryle sodique. *Pelliculage* : poly(alcool vinylique), macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxydes de fer rouge et noir (E172).

INDICATIONS

Chez les patients adultes diabétiques de type 2, Janumet est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine ;
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxydases gamma (PPAR) [thiazolidinedione] lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPAR ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La posologie du traitement antihyperglycémiant par Janumet doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance,

sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine.

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG > 90 mL/min) :

- Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée : Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle doit être : sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus metformine à la posologie déjà prise par le patient.

- Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution) :

Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par Janumet doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient.

- Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées :

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque Janumet est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine et agoniste des récepteurs PPAR aux doses maximales tolérées :

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient.

- Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie insuline et metformine à la dose maximale tolérée : La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque Janumet est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Pour permettre les différentes posologies de metformine, Janumet est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire qui leur a été recommandé, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 5/37

Populations particulières :

- Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] \geq 60 mL/min). Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG $<$ 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de Janumet n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

DFG mL/min	Metformine	Sitagliptine
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	La dose quotidienne maximale est de 100 mg.
45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose quotidienne maximale est de 100 mg.
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose quotidienne maximale est de 50 mg.
< 30	La metformine est contre-indiquée.	La dose quotidienne maximale est de 25 mg.

- Insuffisance hépatique : Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique).
- Sujets âgés : La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, Janumet doit être

administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Population pédiatrique : La sécurité d'emploi et l'efficacité de Janumet chez les enfants et adolescents de la naissance à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Janumet doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

CONTRE-INDICATIONS

Janumet est contre-indiqué chez les patients avec :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG $<$ 30 mL/min) (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles qu'insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatique.
- Intoxication éthylique aiguë, alcoolisme.
- Allaitement.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 et ne doit absolument pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë :

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, Janumet ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Janumet ne doit pas être réintroduit. A

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 6/37

utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Acidose lactique :

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardiorespiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (cf Contre-indications, Interactions).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ($< 7,35$), une augmentation du taux de lactates plasmatiques ($> 5 \text{ mmol/l}$) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Fonction rénale :

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (cf Posologie et Mode d'administration). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG $< 30 \text{ mL/min}$ et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (cf Contre-indications).

Hypoglycémie :

Il existe un risque d'hypoglycémie en cas de coadministration de Janumet avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline. Une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc s'avérer nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité :

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par la sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois

après l'initiation du traitement par la sitagliptine, certains cas apparaissant après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Janumet doit être arrêté, les autres causes éventuelles doivent être évaluées et un autre traitement pour le diabète doit être instauré (cf Effets indésirables).

Interventions chirurgicales :

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Administration de produits de contraste iodés :

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, cf Contre-indications, Interactions.

Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré :

Si un patient diabétique de type 2, bien contrôlé par Janumet, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les explorations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, si la clinique le justifie, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates et la concentration de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, le traitement doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

INTERACTIONS

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la sitagliptine ou de la metformine après coadministration de doses répétées (sitagliptine 50 mg deux fois par jour/metformine 1000 mg deux fois par jour) chez des patients diabétiques de type 2. Les interactions pharmacocinétiques de Janumet avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées ; ces études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives, la sitagliptine et la metformine.

Utilisations concomitantes déconseillées :

- Alcool : une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 7/37

- Produits de contraste iodés : la metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.
- L'utilisation concomitante de médicaments interférant avec les systèmes de transport tubulaire rénaux communs impliqués dans l'élimination rénale de la metformine (par exemple les inhibiteurs du système de transport cationique organique-2 [OCT2]/les inhibiteurs de MATE [multidrug and toxin extrusion] tels que la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine) peut augmenter l'exposition systémique à la metformine et le risque d'acidose lactique. Les bénéfices et les risques de ces associations doivent être pris en considération. Il convient de contrôler étroitement la glycémie, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique lorsque de tels produits sont co-administrés.
- Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine :

Les données *in vitro* et cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives, en cas d'association avec d'autres médicaments, est faible.

- Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4 avec une contribution du CYP2C8. Chez les patients ayant une fonction

rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont pas été évalués dans les études cliniques.

- Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et du système de transport anionique organique 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par l'intermédiaire du système anionique organique OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs du système de transport anionique organique OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo*.
- Ciclosporine : une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration simultanée d'une dose unique par voie orale de 100 mg de sitagliptine et d'une dose unique par voie orale de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la C_{max} de la sitagliptine, respectivement d'environ 29 % et 68 %. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme étant cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments :

- Digoxine : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration simultanée de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la C_{max} plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.
- Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 8/37

n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves in vivo d'une faible capacité à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et du système de transport cationique organique (OCT). La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P in vivo.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sitagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (cf Sécurité préclinique).

Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformation congénitale. Les études réalisées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (cf également Sécurité préclinique).

Janumet ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou découvre qu'elle est enceinte, il convient d'arrêter le traitement et de traiter la patiente par insuline le plus tôt possible.

Allaitement :

Aucune étude n'a été menée chez des animaux allaitants avec l'association des substances actives de ce médicament. Les études réalisées avec chacune des substances actives ont montré que la sitagliptine et la metformine sont excrétées dans le lait chez la rate allaitante. La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Janumet ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

Fertilité :

Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la sitagliptine sur la fertilité mâle et femelle. Il n'existe pas de données chez l'homme.

CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Janumet n'a pas effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Janumet est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline.

EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec Janumet comprimés, mais la bioéquivalence de Janumet avec la sitagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée (cf Pharmacocinétique).

Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés.

Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %).

Sitagliptine et metformine :

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau :

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après selon les termes MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (1/10) ; fréquent (1/100, < 1/10) ; peu fréquent (1/1000, < 1/100) ; rare (1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	
Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques (1)(2)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Fréquent	Hypoglycémie (1)(2)
<i>Affections du système nerveux</i>	
Peu fréquent	Somnolence
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquence indéterminée	Maladie pulmonaire interstitielle (1)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Peu fréquent	Diarrhée
Fréquent	Nausées
Fréquent	Flatulence
Peu fréquent	Constipation
Peu fréquent	Douleur abdominale haute
Fréquent	Vomissements
Fréquence indéterminée	Pancréatite aiguë (1)(2)(3)
Fréquence indéterminée	Pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale (1)(2)

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 9/37

<i>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	
Peu fréquent	Prurit (1)
Fréquence indéterminée	Angio-œdème (1)(2)
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée (1)(2)
Fréquence indéterminée	Urticaire (1)(2)
Fréquence indéterminée	Vascularite cutanée (1)(2)
Fréquence indéterminée	Lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens-Johnson(1)(2)
Fréquence indéterminée	Pemphigoïde bulleuse (1)
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	
Fréquence indéterminée	Arthralgie (1)
Fréquence indéterminée	Myalgie (1)
Fréquence indéterminée	Douleur des extrémités (1)
Fréquence indéterminée	Douleur dorsale (1)
Fréquence indéterminée	Arthropathie (1)
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Fréquence indéterminée	Altération de la fonction rénale (1)
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë (1)

(1) Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

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

(3) Voir étude de sécurité cardiovasculaire TECOS ci-après.

Description des effets indésirables sélectionnés :

Lors des études sur l'utilisation de l'association de la sitagliptine et de la metformine en coadministration avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment, par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine et la metformine seules. Ces effets incluent l'hypoglycémie, (très fréquent, en cas de coadministration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), la constipation (fréquent, en cas de coadministration avec un sulfamide hypoglycémiant), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de coadministration avec le pioglitazone), ainsi que les céphalées et la bouche sèche (rare, en cas de coadministration avec l'insuline).

Sitagliptine :

Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, *versus* placebo, les effets

indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.

Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhinopharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle).

Metformine :

Les symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et après la commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent lors de l'initiation du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. D'autres effets indésirables associés à la metformine comprennent un goût métallique (fréquent) ; acidose lactique, les troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 pouvant très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B12 (anémie mégaloblastique, par exemple). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union européenne.

Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS :

L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était > 30 et $< 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), et 7339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémians à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 10/37

patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

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.

SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets indésirables dose-dépendants lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut provoquer une acidose lactique, qui constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si cela est cliniquement approprié. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale. En cas de surdosage, les mesures habituelles seront mises en œuvre, si nécessaire : par exemple l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, associations d'agents hypoglycémisants oraux (code ATC : A10BD07).

Janumet associe deux médicaments antihyperglycémisants ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.

Sitagliptine :

Mécanisme d'action :

Le phosphate de sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), actif par voie orale, indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une classe d'agents qui agissent en augmentant les taux des incrétines. En inhibant l'enzyme DPP-4, la sitagliptine augmente les taux des deux hormones incrétines actives connues, le GLP-1 (glucacon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide). Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. De plus, le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. Lorsque la glycémie est basse, la libération d'insuline n'est pas stimulée et la sécrétion de glucagon n'est pas supprimée. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et très sélectif de l'enzyme DPP-4 et elle n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques. La sitagliptine possède une structure chimique et une action pharmacologique différentes de celles des analogues du GLP-1, de l'insuline, des sulfamides hypoglycémisants ou des méglitinides, des biguanides, des agonistes des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyssomes gamma (PPAR?), des inhibiteurs de l'alphaglucosidase et des analogues de l'amyline.

Dans une étude de 2 jours réalisée chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine.

Efficacité et sécurité clinique :

En résumé de ce qui suit, la sitagliptine, utilisée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie.

Dans les études cliniques, la sitagliptine en monothérapie a amélioré le contrôle glycémique avec des réductions significatives de l'hémoglobine A1c (HbA1c) et de la glycémie à jeun et postprandiale. La diminution de la glycémie à jeun (GAJ) a été observée dès le premier dosage effectué en semaine 3. L'incidence des hypoglycémies observée chez les patients traités par la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Le poids corporel n'a pas augmenté par rapport au poids initial au cours du traitement par la sitagliptine. Une amélioration des marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA β (Homeostasis model

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 11/37

assessment β), le rapport pro-insuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés a été observée.

Études de la sitagliptine en association avec la metformine :

Dans une étude clinique de 24 semaines *versus* placebo menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour au traitement en cours par la metformine, la sitagliptine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques par rapport au placebo. La modification de poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par la sitagliptine et chez ceux recevant le placebo. Dans cette étude, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

Dans une étude factorielle de 24 semaines *versus* placebo, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1000 mg deux fois par jour), en traitement initial, a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie.

La réduction du poids corporel avec l'association sitagliptine/metformine était similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; aucune modification du poids corporel par rapport aux valeurs initiales n'a été observée chez les patients traités par la sitagliptine seule. L'incidence des hypoglycémies était similaire entre les groupes de traitement.

Étude de la sitagliptine en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant :

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride seul ou au glimépiride associé à la metformine. L'ajout de la sitagliptine au glimépiride et à la metformine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine (+ 1,1 kg) par rapport à ceux sous placebo.

Étude de la sitagliptine en association à la metformine et un agoniste des récepteurs PPAR? :

Une étude de 26 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association pioglitazone et metformine. L'ajout de la sitagliptine à l'association pioglitazone et metformine a entraîné une amélioration significative des paramètres glycémiques. La modification du poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux recevant le placebo. L'incidence des hypoglycémies a également été similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux traités par placebo.

Metformine :

Mécanisme d'action :

La metformine est un biguanide qui a des effets antihyperglycémiants, en faisant baisser la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse,
- dans les muscles, en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose,
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Efficacité et sécurité clinique :

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients ; $p = 0,0023$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiant ou insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients ; $p = 0,0034$) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine, 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul, 12,7 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,017$) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime seul, 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,011$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiant ou insuline, 18,9 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,021$) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 12/37

1000 années-patients, régime seul, 18 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,01$).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Janumet dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (cf Posologie et Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PHARMACOCINÉTIQUE

Janumet :

Une étude de bioéquivalence chez des volontaires sains a démontré que l'association composant Janumet (sitagliptine/chlorhydrate de metformine) est bioéquivalente au phosphate de sitagliptine et au chlorhydrate de metformine coadministrés sous forme de comprimés séparés.

Les données ci-dessous présentent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Janumet.

Sitagliptine :

Absorption :

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques (T_{max} médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine étant de $8,52 \mu\text{M} \times \text{h}$, la C_{max} de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses et de sitagliptine n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être administrée au cours ou en dehors des repas.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la C_{max} et de la $C_{24 \text{ h}}$ n'a pas été établie (la C_{max} a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la $C_{24 \text{ h}}$ a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

Distribution :

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Biotransformation :

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée ; la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Après administration d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été

éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine.

Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

Élimination :

Après administration d'une dose orale de [^{14}C]sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine qui a suivi l'administration. La $t_{1/2}$ apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 ml/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence clinique du système hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliquée dans son élimination rénale. Toutefois, la ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat du système de transport cationique organique OCT2 ou du système de transport anionique organique OAT1 ou des transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système de transport anionique organique OAT3 ($\text{CI } 50 = 160 \mu\text{M}$) ou le transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à $250 \mu\text{M}$) à des concentrations plasmatiques significatives d'un point de vue thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

Populations particulières :

La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

• Insuffisance rénale :

Une étude en ouvert à dose unique a été effectuée afin d'évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients avec divers degrés d'insuffisance rénale chronique comparativement à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 13/37

rénale légère, modérée et sévère, ainsi que des patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse. De plus, les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la sitagliptine chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (y compris l'insuffisance rénale terminale) ont été évalués par rapport aux données pharmacocinétiques de la population. Comparé aux sujets témoins sains, l'ASC plasmatique de la sitagliptine a été augmentée respectivement d'environ 1,2 fois chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (DFG > 60 et < 90 mL/min) et de 1,6 fois chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG > 45 et < 60 mL/min). Dans la mesure où des augmentations de cette ampleur ne sont pas cliniquement pertinentes, l'ajustement posologique chez ces patients n'est pas nécessaire.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a été environ doublée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (DFG > 30 et < 45 mL/min) et a été environ multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) y compris chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration).

- **Insuffisance hépatique :**

Aucune adaptation posologique de sitagliptine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh < 9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh > 9). Toutefois, comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.

- **Sujets âgés :**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19 % à celles observées chez les sujets plus jeunes.

- **Population pédiatrique :**

Aucune étude n'a été réalisée avec la sitagliptine chez des enfants.

- **Autres groupes de patients :**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont

eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

Metformine :

Absorption :

Après administration d'une dose orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de metformine n'ont pas excédé 5 µg/mL, même aux posologies maximales.

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}), une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}). La pertinence clinique de cette diminution est inconnue.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V_d) moyen est compris entre 63 et 276 l.

Biotransformation :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination :

La clairance rénale de la metformine est > 400 mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 14/37

Janumet n'a pas été étudié chez l'animal.

Dans des études de 16 semaines au cours desquelles les chiens étaient traités soit par de la metformine seule, soit par l'association metformine/sitagliptine, aucune toxicité supplémentaire n'a été observée avec l'association. La dose sans effet observé (NOEL) dans ces études représentait 6 fois environ l'exposition humaine pour la sitagliptine et 2,5 fois environ l'exposition humaine pour la metformine.

Les données ci-dessous ont été observées dans les études menées avec la sitagliptine ou la metformine séparément.

Sitagliptine :

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez des rongeurs pour des valeurs d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet au regard de cette toxicité a été supérieure de 58 fois à la dose humaine sur la base d'une étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces observations pour l'homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs d'une neurotoxicité, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition d'environ 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée. De plus, une dégénérescence des muscles squelettiques, qualifiée de très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses produisant une exposition systémique d'environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet au regard de ces toxicités a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.

La sitagliptine n'a pas été génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Une corrélation ayant été mise en évidence entre l'hépatotoxicité et l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez le rat est probablement secondaire à l'hépatotoxicité chronique observée à cette dose élevée. Compte tenu de la marge de sécurité élevée (19 fois la dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'homme.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.

Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez des rats, la sitagliptine n'a produit aucun effet indésirable.

Les études de reproduction ont mis en évidence une légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) dans la descendance de rats à des niveaux d'exposition systémique plus de 29 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapins à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4/1).

Metformine :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Remb Séc soc à 65 % dans les indications suivantes :

Chez les patients adultes diabétiques de type 2, pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine ;
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Collect.

Modèle hospitalier : Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : <http://www.msd-france.com>

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 15/37

METFORMINE MYLAN[®] PHARMA

850 mg, comprimé pelliculé

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond, convexe, sans gravure, d'un diamètre d'environ 13,5 mm.

COMPOSITION

Chlorhydrate de metformine..... 850 mg

Quantité correspondant à 662,9 mg de metformine base.

Pour un comprimé pelliculé

Excipients :

Noyau du comprimé : povidone K30, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, hydroxypropyl cellulose, macrogol 400 et macrogol 8000

INDICATIONS

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Chez l'adulte, METFORMINE MYLAN PHARMA, comprimé pelliculé peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.

Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, METFORMINE MYLAN PHARMA peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire (voir rubrique Pharmacodynamie)

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG > 90 ml/min)

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux

La posologie initiale usuelle est de 500 mg ou 850 mg de metformine 2 à 3 fois par jour, administrés au cours ou à la fin des repas.

Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Chez les patients recevant une dose élevée de metformine (2 à 3 grammes par jour), il est possible de remplacer deux comprimés de METFORMINE MYLAN PHARMA 500 mg par un comprimé de METFORMINE MYLAN PHARMA 1000 mg.

La dose maximale recommandée de metformine est de 3 grammes par jour, en trois prises distinctes.

Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter la thérapeutique hypoglycémisante précédente, et de la substituer par la metformine à la posologie indiquée ci-dessus.

En association avec l'insuline

La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale usuelle est de 500 mg ou 850 mg de metformine 2 à 3 fois par jour, et l'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Insuffisance rénale :

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois. (...)

Personnes âgées

Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Population pédiatrique

En monothérapie et en association avec l'insuline METFORMINE MYLAN PHARMA peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et chez l'adolescent.

La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou de 850 mg de metformine une fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas.

Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises.

CONTRE-INDICATIONS

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- précoma diabétique ;
- insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - déshydratation,
 - infection grave,
 - choc ;
- maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 16/37

- choc ;
- insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques Contre-indications et Interactions).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ($<7,35$), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (>5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

En cas de suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le patient d'urgence (voir rubrique Surdosage).

Fonction rénale :

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique Posologie et mode d'administration). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG <30 ml/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique Contre-indications).

Chez le sujet âgé, une diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique,

ainsi qu'au début d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Fonction cardiaque :

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont un plus grand risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique stable, la metformine peut être utilisée si un contrôle régulier de la fonction cardiaque et rénale est réalisé.

La metformine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë et instable (voir rubrique Contre-indications).

Administration de produits de contraste iodés :

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Interactions).

Intervention chirurgicale :

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Enfants et adolescents :

Le diagnostic d'un diabète de type 2 doit être confirmé avant d'initier le traitement par la metformine.

Aucun effet de la metformine sur la croissance et la puberté n'a été détecté au cours des études cliniques contrôlées d'une durée d'un an, mais aucune donnée à long terme sur ces points spécifiques n'est disponible. De ce fait, chez les enfants traités, et particulièrement chez les enfants prépubères, une surveillance attentive des effets de la metformine sur ces paramètres est recommandée.

Enfants âgés de 10 à 12 ans :

Seulement 15 sujets âgés de 10 à 12 ans ont été inclus dans les études cliniques contrôlées menées chez l'enfant et l'adolescent. Bien que l'efficacité et la sécurité de la metformine chez ces enfants ne diffèrent pas de l'efficacité et de la sécurité chez les enfants plus âgés et chez les adolescents, une attention particulière est recommandée lors de la prescription chez un enfant de 10 à 12 ans.

Autres précautions :

- Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime alimentaire hypocalorique.
- Les analyses biologiques recommandées pour la

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 17/37

surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.

- La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou d'autres antidiabétiques oraux (comme les sulfamides hypoglycémisants ou les méglitinides).

Les patients doivent être informés du risque et des symptômes de l'acidose lactique.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Associations déconseillées

+ Alcool

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque majoré d'acidose lactique, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Produits de contraste iodés

Survenue éventuelle d'une insuffisance rénale, liée à l'injection intravasculaire de produits de contraste iodés, pouvant entraîner une accumulation de metformine et exposer à un risque augmenté d'acidose lactique.

La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de, l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde et précautions d'emploi).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

+ Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque (par ex, les glucocorticoïdes (en utilisation locale ou par voie systémique) et les sympathomimétiques)

Il peut être nécessaire de contrôler plus fréquemment la glycémie, spécialement au début du traitement. Ajustez si nécessaire la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci.

+ Les transporteurs de cations organiques (TCO)

La metformine est un substrat des deux transporteurs TCO1 et TCO2.

La co-administration de metformine avec :

- les inhibiteurs de TCO1 (comme le vérapamil) peuvent réduire l'efficacité de la metformine.

- les inducteurs de TCO1 (comme la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- les inhibiteurs de TCO2 (tels que la cimétidine, le dolutegravir, la ranolazine, le triméthoprim, le vandetanib, l'isavuconazole) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.
- les inhibiteurs de TCO1 et de TCO2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peuvent altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc recommandée, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont co-administrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de metformine peut augmenter. Si nécessaire, l'ajustement posologique de la metformine peut être considéré car les inhibiteurs/inducteurs des TCO peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse

Un diabète non contrôlé pendant la grossesse (gestationnel ou permanent) est associé à un risque accru d'anomalies congénitales et de mortalité périnatale.

Le nombre limité de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas une augmentation du risque d'anomalies congénitales. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique Sécurité préclinique).

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter le diabète par la metformine mais d'utiliser l'insuline pour maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible, afin de réduire les risques de malformations fœtales.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le nouveau-né et le nourrisson allaité. Cependant, les données disponibles étant limitées, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la metformine. La décision de poursuivre ou non l'allaitement doit être prise en tenant compte des bénéfices de l'allaitement et du risque potentiel d'effets indésirables pour l'enfant.

Fertilité

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par l'administration de doses de metformine allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'Homme rapportée à la surface corporelle.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 18/37

CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

La metformine en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie et n'a donc pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Par contre, il convient d'attirer l'attention des patients sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres antidiabétiques (comme les sulfamides hypoglycémifiants, l'insuline, les méglitinides)

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents au début du traitement sont les suivants : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces effets indésirables, il est recommandé de fractionner la dose de metformine en 2 ou 3 prises quotidiennes et d'augmenter progressivement les doses.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par la metformine. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; très rare : $< 1/10\,000$. Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : Diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégalo-blastique.

Acidose lactique (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Affections du système nerveux

Fréquent : Perturbation du goût

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer la metformine en deux ou trois prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections hépatobiliaires

Très rare : Cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : Réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire

Population pédiatrique

Dans les données publiées et post-marketing ainsi que dans les études cliniques contrôlées menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16

ans et traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en termes de nature et de sévérité.

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.

SURDOSAGE

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de metformine atteignant 85 g bien que dans de telles conditions une acidose lactique soit survenue. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ANTIDIABETIQUES ORAUX.BIGUANIDES, code ATC : A10BA02

La metformine est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémifiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie.

Mécanisme d'action

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- (1) en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse ;
- (2) au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- (3) enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène synthase.

La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine était associée à une stabilité pondérale ou à une modeste perte de poids.

Chez l'Homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études cliniques contrôlées à moyen ou long terme. La metformine réduit le cholestérol total, le LDL cholestérol ainsi que les taux de triglycérides.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 19/37

Efficacité clinique et sécurité

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez des patients adultes présentant un diabète de type 2.

L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe chlorhydrate de metformine (29,8 événements pour 1 000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1 000 années-patients), $p = 0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline (40,1 événements pour 1 000 années-patients), $p = 0,0034$;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1 000 années-patients, régime alimentaire seul 12,7 événements pour 1 000 années-patients, $p=0,017$;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1 000 années-patients, par rapport au régime alimentaire seul 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline 18,9 événements pour 1 000 années-patients ($p = 0,021$) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : chlorhydrate de metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 18 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,01$).

Lorsque la metformine a été utilisée en seconde intention en association avec un sulfamide hypoglycémiant, le bénéfice clinique n'a pas été démontré.

Dans le diabète de type 1, l'association de la metformine avec l'insuline a été utilisée chez des patients sélectionnés, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement démontré.

Population pédiatrique

Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, ont montré une réponse glycémique similaire à celle observée chez l'adulte.

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption

Après administration par voie orale d'un comprimé de la metformine, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte en 2,5 heures (t_{max}) environ.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de la metformine de 500 mg ou de 850 mg est d'environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale,

la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures et restent généralement inférieures à 1 $\mu\text{g/ml}$. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 5 $\mu\text{g/ml}$, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'ASC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La pertinence clinique de ces résultats reste inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V_d) moyen est compris entre 63 et 276 l.

Biotransformation

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/mn, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit donc à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

Caractéristiques des groupes de patients particuliers

Insuffisance rénale

Les données disponibles chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée étant rares, aucune estimation fiable de l'exposition systémique à la metformine n'a pu être réalisée dans ce sous-groupe par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Par conséquent, l'adaptation posologique devra être effectuée en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Population pédiatrique

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 20/37

Étude à dose unique : après une dose unique de metformine 500 mg, le profil pharmacocinétique chez le patient pédiatrique était similaire à celui observé chez des adultes sains.

Étude à doses répétées : les données sont réduites à une étude. Après administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des patients pédiatriques, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (AUC_{0-t}) ont été réduites d'environ 33 % et 40 % respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Comme les posologies sont adaptées de façon individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée.

SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

Liste I

Remb Séc soc à 65% (Plq/30, Plq/90).
Remb Séc soc à 65% (FI/30) dans les indications :

- Indication(s) figurant dans l'AMM à la date de publication du présent arrêté (FI/30)

Collect.

Mylan

117 ALLEE DES PARCS

69792 SAINT PRIEST CEDEX

Tél : 04 37 25 75 00 contact@mylan.fr

www.mylan.fr

ONE TOUCH® VERIO® bandelettes

Présentation

Boîte de 100 bandelettes réactives OneTouch Verio :
2 flacons de 50 (ACL 3401097399423).

Propriétés

- Aspiration instantanée par capillarité.
- Échantillon : 0,4 µl.
- Échantillon de sang pouvant être appliqué sur l'un ou l'autre côté latéral de la bandelette.
- Fenêtre de confirmation pour savoir si la quantité de sang est suffisante.
- Aucune réaction, excepté le D-xylose et l'iodure de pralidoxime (PAM).
- Fiable dans des conditions climatiques variées (humidité relative : sans condensation 10 à 90 % ; température de fonctionnement : 6 à 44 °C).
- Plage d'hématocrite : 20 à 60 %.
- Résultat en 5 secondes.
- S'utilise avec les lecteurs de glycémie OneTouch Verio, OneTouch Verio IQ et OneTouch Verio Flex.

Conditions de conservation

Durée de conservation après la 1^{re} ouverture :
6 mois.

Lire attentivement la notice.

Renseignements administratifs
(code LPPR 1186722).

LIFESCAN France SAS

1, rue Camille-Desmoulins

92130 Issy-les-Moulineaux

Tél : 01 55 00 34 20. Fax : 01 55 00 28 01

Tél Vert : 0 800 459 459

Site web : www.lifescan.fr

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 21/37

ZELITREX®

valaciclovir

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg (biconvexe et allongé, doté d'un noyau blanc à blanc cassé, portant la mention « GX CF1 » gravée sur une face ; blanc) : Boîtes de 10, de 42 et de 112, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	<i>p cp</i>
Valaciclovir (DCI) chlorhydrate exprimé en valaciclovir	500 mg

Excipients : cellulose microcristalline, crospovidone, povidone K 90, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Pelliculage* : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400, polysorbate 80, cire de carnauba.

INDICATIONS

Infections à virus varicelle-zona (VZV) :

- Traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Infections à virus Herpes simplex (HSV) :

- Traitement et prévention des infections cutanées et muqueuses à HSV, incluant :
 - Traitement du premier épisode d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé.
 - Traitement des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé.
 - Prévention des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé.
- Traitement et prévention des infections récurrentes oculaires à HSV chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les études cliniques n'ont été réalisées que chez des patients immunodéprimés infectés par le HSV, dont l'immunodépression était due au VIH (cf Pharmacodynamie).

Infections à cytomégalo virus (CMV) :

Prophylaxie des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Infections à virus varicelle-zona (VZV) - zona et zona ophtalmique :

Une fois le diagnostic de zona établi, les patients doivent être informés de la nécessité de débiter le traitement le plus tôt possible. Aucune donnée n'est disponible concernant un traitement instauré plus de 72 heures après l'apparition des manifestations cutanées.

Adulte immunocompétent :

Chez le patient immunocompétent, la posologie est de 1000 mg 3 fois par jour pendant 7 jours (soit une dose journalière totale de 3000 mg). Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après).

Coût du traitement journalier : 6,35 euro(s) (boîte de 42 comprimés).

Adulte immunodéprimé :

Chez le patient immunodéprimé, la posologie est de 1000 mg 3 fois par jour (soit une dose journalière totale de 3000 mg) pendant au moins 7 jours et pendant 2 jours suivant la formation des croûtes. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après).

Chez le patient immunodéprimé, un traitement antiviral est recommandé dans la semaine suivant l'apparition de vésicules, ou alors à n'importe quel moment avant formation complète des croûtes.

Coût du traitement journalier : 6,35 euro(s) (boîte de 42 comprimés).

Traitement des infections à virus Herpes simplex (HSV) chez l'adulte et l'adolescent (> 12 ans) :

Adulte et adolescent (> 12 ans) immunocompétents :

La posologie est de 500 mg 2 fois par jour (soit une dose journalière totale de 1000 mg). Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après).

Dans le cas des épisodes récurrents, la durée du traitement sera de 3 à 5 jours. Dans le cas des premiers épisodes, lesquels peuvent être parfois plus sévères, il peut s'avérer nécessaire de prolonger la durée de traitement jusqu'à 10 jours. Le patient doit débiter le traitement aussitôt que possible. De préférence, le traitement des épisodes récurrents doit débiter durant la phase prodromique ou dès l'apparition des premiers signes ou symptômes. Lorsqu'il est pris dès les premiers signes et symptômes d'une infection récurrente à HSV, Zelitrex peut empêcher la formation de lésions.

Coût du traitement journalier : 2,34 euro(s) (boîte de 10 comprimés).

Herpès labial :

Le valaciclovir administré à la dose de 2000 mg 2 fois par jour pendant 1 jour constitue un traitement efficace de l'herpès labial (boutons de fièvre) chez l'adulte et l'adolescent. La seconde dose doit être prise environ 12 heures (mais jamais moins de 6 heures) après la première dose. Cette posologie devra être diminuée en

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 22/37

fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après).

Le recours à ce schéma posologique impose une durée de traitement n'excédant pas 1 jour dans la mesure où il a été démontré que la prolongation du traitement au-delà de cette période n'apporte aucun bénéfice clinique supplémentaire. Le traitement doit être instauré dès la survenue du tout premier symptôme de bouton de fièvre (par exemple : picotement, démangeaison ou sensation de brûlure).

Coût du traitement journalier : 9,34 euro(s) (boîte de 10 comprimés).

Adulte immunodéprimé :

La posologie recommandée dans le cadre du traitement des infections à HSV chez les adultes immunodéprimés est de 1000 mg 2 fois par jour pendant au moins 5 jours, après évaluation de la sévérité de l'état clinique et du statut immunologique du patient. Dans le cas des premiers épisodes, lesquels peuvent être parfois plus sévères, il peut s'avérer nécessaire de prolonger la durée de traitement jusqu'à 10 jours. Le patient doit débuter le traitement aussitôt que possible. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après). Pour un bénéfice clinique maximal, le traitement doit être instauré dans les 48 heures. Il est recommandé de surveiller étroitement l'évolution des lésions.

Coût du traitement journalier : 4,67 euro(s) (boîte de 10 comprimés).

Prévention des infections récurrentes à virus Herpes simplex (HSV) chez l'adulte et l'adolescent (> 12 ans) :

Adulte et adolescent (> 12 ans) immunocompétents :

La posologie est de 500 mg 1 fois par jour. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après). Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation 6 à 12 mois après son initiation.

Coût du traitement journalier : 1,17 euro(s) (boîte de 10 comprimés).

Adulte immunodéprimé :

La posologie est de 500 mg 2 fois par jour. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après). Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation 6 à 12 mois après son initiation.

Coût du traitement journalier : 2,34 euro(s) (boîte de 10 comprimés).

Prophylaxie des infections et maladies à Cytomégalovirus (CMV) chez l'adulte et l'adolescent (> 12 ans) :

Zelitrex doit être administré à la dose de 2000 mg 4 fois par jour et ce traitement doit être instauré dès que possible après la transplantation. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (cf « Populations particulières : Insuffisance rénale » ci-après).

La durée du traitement sera généralement de 90 jours, mais sera susceptible d'être prolongée chez les patients à haut risque.

Coût du traitement journalier : 16,84 euro(s) (boîte de 112 comprimés).

Populations particulières :

Enfants :

L'efficacité de Zelitrex chez l'enfant de moins de 12 ans n'a pas été évaluée.

Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, la possibilité d'une insuffisance rénale doit être envisagée et la posologie ajustée en conséquence (cf « Insuffisance rénale » ci-après). Un apport hydrique suffisant doit être maintenu.

Insuffisance rénale :

La prudence s'impose lors de l'administration de Zelitrex chez des patients présentant une altération de la fonction rénale. Un apport hydrique suffisant doit être maintenu. Chez ces patients, la posologie de Zelitrex doit être diminuée comme indiqué dans le tableau 1 ci-dessous. Chez les patients sous hémodialyse intermittente, la dose de Zelitrex doit être administrée une fois la séance de dialyse terminée. La clairance de la créatinine doit être fréquemment contrôlée, en particulier lors des périodes de modification rapide de la fonction rénale, par exemple immédiatement après transplantation rénale ou prise du greffon. La posologie de Zelitrex devra être ajustée en conséquence.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 23/37

Tableau 1 : Adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal

Indication thérapeutique	Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie de valaciclovir *
Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV)		
Traitement du zona chez l'adulte immunocompétent ou immunodéprimé	> 50	1000 mg 3 fois/jour
	30 à 49	1000 mg 2 fois/jour
	10 à 29	1000 mg 1 fois/jour
	< 10	500 mg 1 fois/jour
Infections à Virus Herpes Simplex (HSV)		
Traitement des infections à HSV :		
- Adultes et adolescents immunocompétents	> 30	500 mg 2 fois/jour
	< 30	500 mg 1 fois/jour
- Adulte immunodéprimé	> 30	1000 mg 2 fois/jour
	< 30	1000 mg 1 fois/jour
Traitement de l'herpès labial (boutons de fièvre) chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (schéma posologique sur 1 jour)	> 50	2000 mg 2 fois/jour, sur une seule journée
	30 à 49	1000 mg 2 fois/jour, sur une seule journée
	10 à 29	500 mg 2 fois/jour, sur une seule journée
	< 10	500 mg en une seule prise
Prévention des infections à HSV :		
- Adultes et adolescents immunocompétents	> 30	500 mg 1 fois/jour
	< 30	250 mg 1 fois/jour
- Adulte immunodéprimé	> 30	500 mg 2 fois/jour
	< 30	500 mg 1 fois/jour
Infections à Cytomégalo­virus (CMV)		
Prophylaxie des infections à CMV chez l'adulte et l'adolescent transplantés	? 75	2000 mg 4 fois/jour
	50 à < 75	1500 mg 4 fois/jour
	25 à < 50	1500 mg 3 fois/jour
	10 à < 25	1500 mg 2 fois/jour
	< 10 ou sous dialyse	1500 mg 1 fois/jour

* Chez les patients sous hémodialyse intermittente, le traitement doit être pris les jours de dialyse après la séance.

Insuffisance hépatique :

Les études ayant évalué le valaciclovir administré à la dose de 1000 mg chez des patients adultes montrent qu'aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une cirrhose légère ou modérée (fonctions de synthèse hépatique normale). Les données pharmacocinétiques obtenues chez des patients adultes présentant une cirrhose avancée (altération des fonctions de synthèse hépatique et signes de shunt porto-systémique) n'indiquent pas la nécessité d'un ajustement posologique ; cependant, les données cliniques restent limitées. Pour des informations concernant l'administration de doses plus élevées (4000 mg ou plus par jour), cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au valaciclovir, à l'aciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

État d'hydratation :

Chez les patients à risque de déshydratation, en particulier le sujet âgé, des précautions doivent être prises pour assurer un apport hydrique suffisant.

Utilisation chez l'insuffisant rénal et chez le sujet âgé :

L'aciclovir étant éliminé par voie rénale, la dose de valaciclovir devra être diminuée chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie et Mode d'administration). Les patients âgés sont susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée ; par conséquent, la nécessité d'une réduction de la dose doit être envisagée dans cette population de patients. Les patients âgés et les patients ayant une insuffisance rénale sont exposés à un risque accru de survenue d'effets indésirables d'ordre neurologique et doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe évocateur de ces effets. Dans les cas rapportés, ces réactions étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (cf Effets indésirables).

Administration de doses plus élevées de valaciclovir chez l'insuffisant hépatique et le transplanté hépatique :

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de doses plus élevées de valaciclovir (4000 mg ou plus par jour) chez les patients atteints d'une maladie hépatique. Aucune étude spécifique sur l'utilisation du valaciclovir n'ayant été menée chez les transplantés hépatiques, la prudence s'impose en cas d'administration de doses quotidiennes supérieures à 4000 mg chez ces patients.

Utilisation dans le traitement du zona :

La réponse clinique doit faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier chez les patients immunodéprimés. Un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 24/37

envisagé lorsque la réponse au traitement oral est jugée insuffisante.

Chez les patients présentant une forme compliquée de zona, c'est-à-dire avec atteinte viscérale, zona disséminé, neuropathies motrices, encéphalites et complications cérébrovasculaires, un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être administré.

De plus, chez les patients immunodéprimés présentant un zona ophtalmique ou chez les patients à risque élevé de dissémination de la maladie et d'atteinte viscérale, un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être administré.

Transmission de l'herpès génital :

Il faut recommander aux patients, même s'ils sont déjà sous traitement antiviral, de ne pas avoir de rapports sexuels en cas de symptômes. Pendant le traitement antiviral préventif, bien que la fréquence de l'excrétion virale soit significativement réduite, le risque de transmission reste toujours possible. Par conséquent, il est recommandé aux patients, en plus du traitement par valaciclovir, d'avoir des relations sexuelles protégées.

Utilisation dans les infections oculaires à HSV :

La réponse clinique doit faire l'objet d'une surveillance étroite chez ces patients. Un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être envisagé lorsque la réponse au traitement oral est jugée insuffisante.

Utilisation dans les infections à CMV :

Les données sur l'efficacité du valaciclovir issues de patients transplantés (~ 200) à risque élevé de maladie à CMV (par exemple, donneurs CMV positif/receveur CMV négatif ou utilisation d'un traitement d'induction par globuline antithymocyte) indiquent que valaciclovir ne doit être utilisé chez ces patients que si l'utilisation du valganciclovir ou du ganciclovir est exclue pour des raisons de sécurité.

Les doses élevées de valaciclovir nécessaires dans la prophylaxie du CMV peuvent entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables, incluant des anomalies neurologiques, comparativement à des doses plus faibles administrées dans d'autres indications (cf Effets indésirables).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter d'éventuelles modifications de la fonction rénale et d'ajuster les doses en conséquence (cf Posologie et Mode d'administration).

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

L'administration concomitante de valaciclovir et de médicaments néphrotoxiques doit faire l'objet d'une attention particulière, notamment chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, et justifie une surveillance régulière de la fonction rénale. Cela s'applique pour l'administration concomitante avec les aminosides, les organoplatines, les produits de contraste iodés, le méthotrexate, la pentamidine, le foscarnet, la ciclosporine et le tacrolimus.

L'aciclovir est éliminé principalement sous forme inchangée dans les urines, par sécrétion tubulaire rénale active. Après administration de 1000 mg de valaciclovir, la cimétidine et le probénécide, via l'inhibition de la sécrétion rénale active de l'aciclovir, diminuent la clairance rénale de l'aciclovir et augmentent l'ASC de l'aciclovir d'environ 25 % et 45 %, respectivement. L'administration concomitante de cimétidine et de probénécide en association avec le valaciclovir induit une augmentation de l'ASC de l'aciclovir de l'ordre de 65 %. La coadministration d'autres médicaments (dont le ténofovir) ayant une action compétitive ou inhibitrice sur la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations d'aciclovir de par ce mécanisme. De même, l'administration de valaciclovir peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés en association. Chez les patients exposés à des doses plus élevées d'aciclovir, à partir du valaciclovir (comme par exemple aux doses utilisées dans le traitement du zona ou dans la prophylaxie des infections à CMV), la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de traitements inhibant la sécrétion tubulaire rénale active. Une augmentation des ASC plasmatiques d'aciclovir et du métabolite inactif du mycophénolate mofétil, un agent immunosuppresseur utilisé chez les patients transplantés, a été mise en évidence lorsque ces deux médicaments sont coadministrés. Aucune modification des concentrations maximales ou des ASC n'a été observée lors d'une coadministration de valaciclovir et de mycophénolate mofétil chez des volontaires sains. L'expérience clinique concernant cette association reste limitée.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Un nombre limité de données sur l'utilisation de valaciclovir et un nombre modéré sur l'utilisation de l'aciclovir pendant la grossesse sont disponibles à partir des registres de grossesse (ayant documenté les issues de grossesse chez des femmes exposées au valaciclovir et à l'aciclovir oral ou intraveineux (métabolite actif du valaciclovir) ; 111 et 1246 issues de grossesse (29 et 756 cas exposés pendant le premier trimestre de grossesse, respectivement) et les données post-commercialisation n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né). Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité du valaciclovir sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le valaciclovir ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels.

Allaitement :

L'aciclovir, qui constitue le principal métabolite du valaciclovir, est excrété dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de valaciclovir, aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu puisque la

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 25/37

dose ingérée par ce dernier représente moins de 2 % de la dose thérapeutique d'aciclovir intraveineux utilisée dans le traitement de l'herpès néonatal (cf Pharmacocinétique). Le valaciclovir doit être utilisé avec précaution lors de l'allaitement et uniquement si nécessaire.

Fertilité :

Le valaciclovir n'a pas affecté la fertilité chez des rats traités par voie orale. A des doses élevées d'aciclovir par voie parentérale, une atrophie testiculaire et une aspermatogenèse ont été observées chez les rats et les chiens. Aucune étude sur la fertilité humaine n'a été réalisée, mais chez 20 patients après 6 mois de traitement quotidien par 400 à 1000 mg d'aciclovir, aucune modification n'a été observée, au niveau de la numération, de la mobilité ou encore de la morphologie des spermatozoïdes.

CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Les effets du valaciclovir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il convient de tenir compte de l'état clinique du patient et du profil d'effets indésirables de Zelitrex lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire et à utiliser des machines. Cependant, la pharmacologie de la substance active ne permet pas de prédire l'existence d'effets délétères sur ces activités.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients traités par le valaciclovir dans les études cliniques étaient les céphalées et les nausées. Des effets indésirables plus graves, tels qu'un purpura thrombopénique thrombotique/syndrome hémolytique urémique, une insuffisance rénale aiguë et des troubles neurologiques, sont présentés plus en détail dans d'autres rubriques de ce document.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par classe de système d'organe et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées pour classer ces effets indésirables sont les suivantes : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1000 à < 1/100), rare (? 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000).

La catégorie de fréquence associée à chaque effet indésirable a été établie d'après les données issues des essais cliniques, lorsque l'existence d'une association avec valaciclovir était démontrée. Les données de sécurité d'emploi issues des études cliniques sont basées sur 5855 patients exposés au valaciclovir dans de multiples indications (traitement du zona, traitement/prévention de l'herpès génital et traitement de l'herpès labial).

Données issues des essais cliniques :

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées.

Données depuis la commercialisation :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : leucopénie, thrombopénie.

Les cas de leucopénie ont été rapportés principalement chez des patients immunodéprimés.

Affections du système immunitaire :

- Rare : anaphylaxie.

Affections psychiatriques et affections du système nerveux :

- Fréquent : sensations de vertiges.
 - Peu fréquent : confusion, hallucinations, altération de la conscience, tremblements, agitation.
 - Rare : ataxie, dysarthrie, convulsions, encéphalopathie, coma, symptômes psychotiques, délire.
- Les troubles neurologiques, parfois sévères, peuvent être liés à une encéphalopathie et comprennent une confusion mentale, une agitation, des convulsions, des hallucinations et un coma. Ces événements sont généralement réversibles et observés habituellement chez des patients présentant une insuffisance rénale ou d'autres facteurs prédisposants (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Chez les patients ayant une transplantation d'organe, traités à des doses élevées de valaciclovir (8000 mg par jour) dans le cadre d'une prophylaxie des infections à CMV, des réactions neurologiques ont été observées plus fréquemment que chez les patients recevant des doses plus faibles, utilisées dans d'autres indications.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : vomissements, diarrhées.
- Peu fréquent : inconfort abdominal.

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : augmentations réversibles des résultats des tests du bilan hépatique (par exemple : bilirubine et enzymes hépatiques).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : éruptions cutanées incluant photosensibilité, prurit.
- Peu fréquent : urticaire.
- Rare : angioedème.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : douleur rénale, hématurie (souvent associée à d'autres événements rénaux).
- Rare : altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë (notamment chez les sujets âgés ou chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, recevant des doses supérieures aux doses recommandées).

La douleur rénale peut être associée à une insuffisance rénale.

La survenue de précipitation intratubulaire de cristaux d'aciclovir dans le rein a également été rapportée. Un

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 26/37

apport hydrique adéquat doit être assuré tout au long du traitement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Informations supplémentaires pour des populations particulières :

Des cas d'insuffisance rénale, d'anémie hémolytique microangiopathique et de thrombopénie (parfois observés en association) ont été rapportés chez des adultes sévèrement immunodéprimés, en particulier chez ceux qui présentaient une maladie VIH à un stade avancé, traités à des doses élevées de valaciclovir (8000 mg par jour) pendant une période de temps prolongée dans des essais cliniques. Ces événements ont également été observés chez des patients non traités par le valaciclovir et présentant les mêmes pathologies sous-jacentes et concomitantes.

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.

SURDOSAGE

Signes et symptômes :

Une insuffisance rénale aiguë ainsi que des symptômes neurologiques, parmi lesquels une confusion, des hallucinations, une agitation, une altération de la conscience et un coma, ont été rapportés chez les patients avec un surdosage en valaciclovir. Des nausées et des vomissements peuvent également survenir. La prudence est de rigueur afin d'éviter tout surdosage accidentel. De nombreux cas rapportés concernaient des patients insuffisants rénaux et des patients âgés recevant des surdosages répétés, en raison de l'absence d'adaptation posologique appropriée.

Traitement :

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter tout signe de toxicité.

L'hémodialyse accroît de façon significative l'élimination de l'aciclovir de la circulation sanguine et pourra, de ce fait, être envisagée comme option de prise en charge en cas de surdosage symptomatique.

PHARMACODYNAMIE

Antiviral à usage systémique.

Classe pharmacothérapeutique : Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus (code ATC : J05AB11).

Mécanisme d'action :

Le valaciclovir, qui est un antiviral, est l'ester L-valine de l'aciclovir. L'aciclovir est un analogue nucléosidique purinique (guanine).

Chez l'homme, le valaciclovir est rapidement et presque entièrement métabolisé en aciclovir et en valine, vraisemblablement par l'enzyme appelée l'hydrolase valaciclovir.

L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpès-virus, avec une activité in vitro sur les virus Herpes simplex (HSV) de type 1 et de type 2, virus varicelle-zona (VZV), cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr (EBV) et herpès-virus humain de type 6 (HHV-6).

L'aciclovir, une fois phosphorylé en aciclovir triphosphate actif, inhibe la synthèse de l'ADN viral. La première étape de la phosphorylation de l'aciclovir est assurée par une enzyme virale spécifique. Pour les virus HSV, VZV et EBV, il s'agit d'une thymidine kinase (TK) virale qui n'est présente que dans les cellules infectées par le virus. Pour le CMV, cette sélectivité est conservée, tout au moins partiellement, puisque la phosphorylation est assurée par une activité phosphotransférase dépendante du gène viral UL97. L'activation de l'aciclovir par une enzyme spécifique du virus explique en grande partie sa sélectivité.

La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di et triphosphate est assurée par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif de l'ADN polymérase virale, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse de l'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.

Effets pharmacodynamiques :

La résistance à l'aciclovir est due à un phénotype déficient en thymidine kinase, donnant lieu à un virus défavorisé chez l'hôte naturel. Une sensibilité diminuée à l'aciclovir liée à de légères modifications soit de la thymidine kinase virale, soit de l'ADN polymérase virale, a été décrite. La virulence de ces mutants est similaire à celle du virus sauvage.

La surveillance d'un grand nombre d'isolats cliniques d'HSV et de VZV issus de patients recevant aciclovir en traitement ou en prophylaxie a montré que l'existence de virus à sensibilité diminuée à l'aciclovir est extrêmement rare chez le sujet immunocompétent, et occasionnelle chez les patients sévèrement immunodéprimés, comme par exemple les patients avec transplantation d'organe, les patients sous chimiothérapie anticancéreuse et les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Études cliniques :

Infection par le virus varicelle-zona :

Zelitrex accélère la disparition de la douleur : il réduit la proportion de patients souffrant de douleurs associées au zona ainsi que la durée de ces douleurs, dont la névralgie aiguë, et également chez les patients de plus de 50 ans, la névralgie postzostérienne. Zelitrex réduit le risque de complications oculaires du zona ophtalmique.

Le traitement intraveineux est généralement considéré comme le traitement standard du zona chez le sujet immunodéprimé ; cependant, des données limitées

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 27/37

indiquent un bénéfice clinique du valaciclovir dans le traitement de l'infection par le VZV (zona) chez certains types de patients immunodéprimés, parmi lesquels les patients atteints d'un cancer d'organe solide, d'une infection par le VIH, de maladies auto-immunes, de lymphome, de leucémie, et les patients ayant reçu une greffe de cellules souches.

Infection par le virus Herpes simplex :

Le valaciclovir dans le traitement des infections oculaires à HSV doit être prescrit conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

Des études avec le valaciclovir dans le traitement et la prévention de l'herpès génital ont été réalisées chez des patients co-infectés VIH/HSV avec un taux médian de CD4 > 100 cellules/mm³. Le valaciclovir à la dose de 500 mg 2 fois par jour était plus efficace qu'à la dose de 1000 mg 1 fois par jour dans la prévention des récurrences symptomatiques. L'efficacité du valaciclovir à la dose de 1000 mg 2 fois par jour dans le traitement des récurrences était comparable, du point de vue de la durée de l'épisode d'herpès, à celle de l'aciclovir oral à la dose de 200 mg 5 fois par jour. Le valaciclovir n'a pas été évalué chez les patients présentant un déficit immunitaire sévère.

L'efficacité du valaciclovir a été documentée dans le traitement d'autres infections cutanées à HSV.

Le valaciclovir a montré une efficacité dans le traitement de l'herpès labial (boutons de fièvre), des mucites induites par la chimiothérapie ou la radiothérapie, dans la réactivation du HSV après abrasion cutanée du visage et dans l'Herpes gladiatorum. Sur la base des données historiques sur l'aciclovir, le valaciclovir est susceptible d'être aussi efficace que l'aciclovir dans le traitement de l'érythème polymorphe, de l'eczéma herpétiforme et du panaris herpétique.

Il a été prouvé que le valaciclovir diminue le risque de transmission de l'herpès génital chez les adultes immunocompétents lorsqu'il est pris comme traitement préventif et associé à des relations sexuelles protégées. Une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo a été conduite chez 1484 couples adultes hétérosexuels, immunocompétents et sérodiscordants pour l'infection HSV-2.

Les résultats ont montré des diminutions significatives du risque de transmission : 75 % (acquisition de HSV-2 symptomatique), 50 % (séroconversion HSV-2) et 48 % (acquisition globale de HSV-2) pour le valaciclovir comparé au placebo. Parmi les sujets participant à une sous-étude de diffusion virale, le valaciclovir a réduit significativement la diffusion de 73 % comparé au placebo (cf Mises en garde et Précautions d'emploi pour des informations complémentaires sur la diminution de la transmission).

Infection à Cytomégalo virus (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) :

La prophylaxie du CMV par le valaciclovir chez les patients ayant subi une transplantation d'organe (rein ou cœur) réduit le taux de survenue de rejet aigu de greffe, d'infections opportunistes et d'infections par d'autres herpès-virus (HSV ou VZV). Aucune étude comparative directe versus le valganciclovir n'a été menée afin de définir la stratégie de prise en charge thérapeutique optimale chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide.

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le valaciclovir est une prodrogue de l'aciclovir. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est environ 3,3 à 5,5 fois plus élevée que celle de l'aciclovir oral telle que décrite par les données historiques. Après administration orale, le valaciclovir est bien absorbé et métabolisé rapidement et presque intégralement en aciclovir et en valine.

Cette conversion est vraisemblablement médiée par une enzyme retrouvée dans le foie humain et appelée l'hydrolase valaciclovir. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir de 1000 mg de valaciclovir est de 54 % et n'est pas diminuée par la prise de nourriture.

La pharmacocinétique du valaciclovir n'est pas proportionnelle à la dose. La vitesse et le taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose, donnant lieu à une augmentation inférieure et non proportionnelle à la C_{max} dans l'intervalle des doses thérapeutiques et à une biodisponibilité réduite aux doses supérieures à 500 mg.

L'existence d'un zona, d'une infection à Herpes simplex ou d'une infection par le VIH n'induit pas de modification significative de la pharmacocinétique du valaciclovir et de l'aciclovir suite à l'administration de valaciclovir par voie orale en comparaison à celle des adultes sains. Chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe et traités par le valaciclovir à la dose de 2000 mg 4 fois par jour, les concentrations maximales d'aciclovir sont similaires ou supérieures à celles observées chez des volontaires sains ayant reçu la même dose. Les estimations des ASC journalières sont sensiblement supérieures.

Distribution :

La liaison du valaciclovir aux protéines plasmatiques est très faible (15 %). La diffusion dans le LCR, évaluée par le ratio des ASC LCR/plasma, n'est pas influencée par l'état de la fonction rénale et est d'environ 25 % pour l'aciclovir et le métabolite 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV), et d'environ 2,5 % pour le métabolite 9(carboxyméthoxy)méthylguanine (CMMG).

Biotransformation :

Après administration par voie orale, le valaciclovir est métabolisé en aciclovir et en L-valine par effet de premier passage intestinal et/ou hépatique. L'aciclovir est,

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 28/37

dans une moindre mesure, métabolisé en 9(carboxyméthoxy)méthylguanine (CMMG) par l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase et en 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) par l'aldéhyde oxydase. Environ 88 % de l'exposition plasmatique totale combinée est imputable à l'aciclovir, 11 % au CMMG et 1 % au 8-OH-ACV. Le valaciclovir et l'aciclovir ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450.

Élimination :

Le valaciclovir est éliminé dans les urines, principalement sous forme d'aciclovir (plus de 80 % de la dose décelable) et du métabolite de l'aciclovir, le CMMG (environ 14 % de la dose décelable). Le métabolite 8-OHACV est détecté seulement en faible quantité dans les urines (< 2 % de la dose décelable). Moins de 1 % de la dose administrée de valaciclovir est détecté sous forme inchangée dans les urines. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'aciclovir observée après administration d'une dose unique ou de doses répétées de valaciclovir est de 3 heures environ.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

L'élimination de l'aciclovir est corrélée à l'état de la fonction rénale ; l'exposition à l'aciclovir augmentera par conséquent avec l'aggravation de l'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, la demi-vie moyenne d'élimination de l'aciclovir après administration de valaciclovir est de 14 heures environ, par rapport aux 3 heures environ pour une fonction rénale normale (cf Posologie et Mode d'administration).

L'exposition à l'aciclovir et à ses métabolites, le CMMG et le 8-OH-ACV, dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien (LCR), a été évaluée à l'état d'équilibre suite à l'administration de doses répétées de valaciclovir chez 6 patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine moyenne : 111 ml/min ; intervalle : 91 à 144 ml/min) et traités à la dose de 2000 mg toutes les 6 heures et chez trois patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr moyenne : 26 ml/min ; intervalle : 17 à 31 ml/min) traités à la dose de 1500 mg toutes les 12 heures. Dans le plasma comme dans le LCR, les concentrations d'aciclovir, de CMMG et de 8-OH-ACV étaient en moyenne 2, 4 et 5 à 6 fois plus élevées, respectivement, en cas d'insuffisance rénale sévère par rapport à une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique :

Les données pharmacocinétiques indiquent que l'insuffisance hépatique réduit la vitesse de métabolisation du valaciclovir en aciclovir, mais qu'elle ne réduit pas son taux. La demi-vie de l'aciclovir n'est pas modifiée.

Grossesse :

Une étude ayant évalué la pharmacocinétique du valaciclovir et de l'aciclovir lors de l'exposition en fin de

grossesse indique que la grossesse n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique du valaciclovir.

Passage dans le lait maternel :

Après administration de valaciclovir à la dose de 500 mg par voie orale, des concentrations maximales (C_{max}) d'aciclovir de 0,5 à 2,3 fois supérieures aux concentrations sériques maternelles correspondantes ont été observées dans le lait maternel. La concentration médiane d'aciclovir dans le lait maternel était de 2,24 µg/ml (soit 9,95 µmol/l). L'administration de valaciclovir à la dose de 500 mg deux fois par jour chez la mère exposerait l'enfant allaité à une dose quotidienne d'aciclovir oral de l'ordre de 0,61 mg/kg/jour. La demi-vie d'élimination de l'aciclovir à partir du lait maternel est similaire à celle de l'aciclovir sérique. La présence de valaciclovir non métabolisé, que ce soit dans le sérum maternel, dans le lait maternel ou dans les urines de l'enfant allaité, n'a pas été détectée.

SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'administration de valaciclovir par voie orale n'a eu aucune incidence sur la fertilité, que ce soit chez le rat mâle ou femelle.

Le valaciclovir n'est tératogène ni chez le rat, ni chez le lapin. Il est métabolisé presque entièrement en aciclovir. L'administration sous-cutanée d'aciclovir au cours de tests reconnus à l'échelle internationale n'a induit aucun effet tératogène, que ce soit chez le rat ou le lapin. D'autres études menées chez le rat ont mis en évidence des anomalies fœtales et une toxicité maternelle suite à l'administration de doses sous-cutanées ayant généré des concentrations plasmatiques d'aciclovir de l'ordre de 100 µg/ml (soit plus de 10 fois supérieures aux concentrations atteintes suite à l'administration de valaciclovir à la dose unique de 2000 mg chez l'homme en présence d'une fonction rénale normale).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François-Jacob. 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 29/37

TOPALGIC®

Tramadol

FORMES et PRÉSENTATIONS

Gélule à 50 mg : Boîte de 30, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

Solution buvable à 100 mg/ml : Flacon de 10 ml (soit 400 gouttes), avec embout compte-gouttes et bouchon de fermeture de sécurité enfant.

Solution injectable à 100 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

<i>Gélule :</i>	<i>p gélule</i>
Tramadol (DCI) chlorhydrate	50 mg

Excipients : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. *Enveloppe de la gélule* (jaune) : gélatine, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171).

<i>Solution buvable :</i>	<i>p flacon</i>
Tramadol (DCI) chlorhydrate	1 g

Excipients : sorbate de potassium, glycérol à 85 %, propylèneglycol, saccharose, cyclamate de sodium, saccharine sodique, hydroxystéarate de macrogolglycérol (dérivé de l'huile de ricin), huile essentielle de menthe poivrée, arôme anis (87122 Givaudan : anéthole, anisaldéhyde, huile essentielle d'anis, carvomenthénol, terpinéol, paracymène, camphre, huile essentielle d'estrageon, eucalyptol, limonène, linalol, alpha-terpinène, alpha-pinène, bêta-pinène, alpha-terpinéol, terpinolène), eau purifiée.

Excipients à effet notoire : hydroxystéarate de macrogolglycérol (dérivé de l'huile de ricin), saccharose.

<i>Solution injectable :</i>	<i>p ampoule</i>
Tramadol (DCI) chlorhydrate	100 mg

Excipients : acétate de sodium, eau purifiée ppi.

INDICATIONS

Gélule :

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte.

Solution buvable :

Traitement des douleurs modérées à intenses.

Solution injectable :

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte, notamment douleurs postchirurgicales.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La posologie minimale efficace doit généralement être utilisée.

Gélule :

Ce médicament ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par ce médicament est nécessaire, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant si nécessaire des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire.

Douleurs aiguës :

La dose d'attaque est de 100 mg (2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

Douleurs chroniques :

La dose d'attaque est de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

Population pédiatrique :

Ce médicament ne convient pas aux enfants de moins de 15 ans (cf Contre-indications).

Solution buvable :

Réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent.

La dose dépend du poids du patient.

Des cas de surdosage accidentel et des cas de métaboliseurs rapides ont été rapportés chez des enfants (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : « Enfants et métaboliseurs rapides » et Surdosage).

La posologie **habituelle** par prise est de 1 mg/kg de tramadol, soit :

- **0,4 × Poids (kg)** = Nombre de gouttes par prise.
- A renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 à 8 heures entre les prises).

La posologie **maximale** par prise est de 2 mg/kg de tramadol, soit :

- **0,8 × Poids (kg)** = Nombre de gouttes par prise.
- Ne pas dépasser 40 gouttes par prise (soit 100 mg de chlorhydrate de tramadol).
- A renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 à 8 heures entre les prises).

Lors de la prescription, indiquer la dose en nombre de gouttes par prise. Arrondir à l'unité inférieure (en cas de décimales).

Solution injectable :

Le tramadol peut être injecté par voie intraveineuse lente (2-3 minutes) ou encore mis en solution pour administration par perfusion ou par un dispositif d'analgésie contrôlée par le patient.

Douleurs intenses :

La dose d'attaque est de 100 mg. Au cours de la première heure après la dose d'attaque, des doses complémentaires de 50 mg peuvent être administrées toutes les 10-20 minutes sans dépasser une dose totale de 250 mg (en comptant la dose d'attaque). Ultérieurement, administrer 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser une dose totale quotidienne de 600 mg.

Douleurs modérées :

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 30/37

Administrer 50 ou 100 mg durant la 1^{re} heure.

Patients âgés (gélule et solution injectable) :

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique (toutes les formes) :

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Chez ces patients, une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée en fonction des besoins du patient.

Mode d'administration :

Gélule :

Voie orale.

Solution buvable :

Voie orale.

A prendre avec un peu de liquide (eau, lait, jus de fruit...) ou sur un morceau de sucre.

Solution injectable :

Voie intraveineuse.

CONTRE-INDICATIONS

Topalgic est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes ;
- chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO, notamment avec le linézolide et le bleu de méthylène (cf Interactions) ;
- en cas d'insuffisance respiratoire sévère ;
- chez l'enfant de moins de 15 ans (gélule et solution injectable) ;
- chez l'enfant de moins de 3 ans (solution buvable) ;
- en cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) ;
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes.
- Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :
- pendant la grossesse.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- Topalgic doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients prédisposés aux convulsions ou chez les patients présentant un traumatisme crânien, un état de choc, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles centraux ou périphériques de la fonction

respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

- Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.

- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.

- Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (cf Posologie et Mode d'administration). Des cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (cf Effets indésirables).

- Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (cf Effets indésirables). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes de traitement.

- Une attention particulière devra être portée lors du traitement des patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou traités par dépresseurs centraux (cf Interactions), ou si la dose recommandée est largement dépassée (cf Surdosage) : un risque de dépression respiratoire ne peut être exclu dans ces situations.

- L'association du tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), et la carbamazépine sont déconseillés (cf Interactions).

- La prise d'alcool pendant le traitement est déconseillée.

- Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg de chlorhydrate de tramadol). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (cf Interactions). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

Solution buvable :

Enfants et métaboliseurs rapides :

- L'entourage de l'enfant devra être informé que cette solution buvable doit être mise hors de portée des enfants (sous clé) afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel pouvant avoir des conséquences potentiellement fatales (cf Surdosage).

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 31/37

- Des cas de patients métaboliseurs ultra-rapides ont été rapportés, notamment chez l'enfant.
- Les parents doivent être informés, particulièrement lors de la première administration, de la nécessité de surveiller leur enfant, et d'appeler un médecin ou un service d'urgence en cas de signe inhabituel, notamment troubles de la conscience, myosis, vomissements, convulsions ou dépression respiratoire (cf Surdosage).
- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
- Ce médicament contient 0,0425 mg de sodium par goutte. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.
- 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.

Précautions d'emploi :

- Le tramadol ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient (cf Sécurité préclinique).
- Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez le patient âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes.

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique :

Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

L'utilisation concomitante de tramadol et de produits sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO (cf Contre-indications), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma. L'interruption des produits sérotoninergiques conduit généralement à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

D'autres médicaments, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études (cf Effets indésirables).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène :

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol et les fluoroquinolones.

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- IMAO irréversibles (iproniazide) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par tramadol, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du traitement par tramadol et le début de l'IMAO.

Déconseillées :

- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Carbamazépine : risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol. L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 32/37

effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.

- IMAO réversibles A, y compris linérolide et bleu de méthylène : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.
- Morphiniques antagonistes partiels : risque de diminution de l'effet antalgique.
- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique.
- Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Antivitamine K : risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

A prendre en compte :

- Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine) : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : risque accru de convulsions.
- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- IMAO-B : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
- Venlafaxine : risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
- Bupropion : augmentation des concentrations plasmatiques du tramadol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. De plus, risque de convulsions par addition des effets des deux médicaments.
- Ondansétron : diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique du tramadol et risque de diminution de l'effet antiémétique de l'ondansétron.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Des effets tératogènes n'ont pas été mis en évidence. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Topalgic ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement :

Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait maternel. Ainsi, après administration par voie orale dans l'immédiat *post-partum* de doses jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée sur le poids. Par conséquent, le tramadol ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas d'une prise unique de tramadol.

Fertilité :

Les études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Même pris en respectant les recommandations, Topalgic peut entraîner des effets à type de somnolence, vision floue, vertige, et peut, par conséquent, diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquent : 1/10.
- Fréquent : 1/100 à < 1/10.
- Peu fréquent : 1/1000 à < 1/100.
- Rare : 1/10 000 à < 1/1000.
- Très rare : < 1/10 000.
- Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Affections du système immunitaire :

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 33/37

Rare : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie.

Affections psychiatriques :

Rare : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de Topalgic, différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). On peut aussi observer des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception).

Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés ainsi que des cas de syndrome de sevrage.

Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

D'autres symptômes de sevrage ont été très rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Affections du système nerveux :

Très fréquent : vertiges.

Fréquent : céphalées, somnolence.

Rare : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, trouble de l'élocution.

Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions).

Fréquence indéterminée : pertes de connaissance.

Affections du métabolisme et de la nutrition :

Rare : modification de l'appétit.

Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections visuelles :

Rare : myosis, vision floue, mydriase.

Affections cardiaques :

Peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Rare : bradycardie.

Affections vasculaires :

Peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration

intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Rare : dépression respiratoire, dyspnée.

Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments déprimeurs centraux sont administrés de façon concomitante (cf Interactions).

L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : nausées.

Fréquent : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.

Peu fréquent : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhée.

Affections hépato-biliaires :

Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Affections cutanées et des tissus sous-cutanés :

Fréquent : hyperhidrose.

Peu fréquent : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).

Affections musculosquelettique et systémique :

Rare : faiblesse musculaire.

Affections urinaires et rénales :

Rare : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Affections générales et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie.

Investigations :

Rare : augmentation de la pression artérielle.

SURDOSAGE

Symptômes :

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Traitement :

Prendre les mesures d'urgence générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé ce délai, une décontamination

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 34/37

gastro-intestinale peut-être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.

Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au Topalgic à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

Solution buvable :

Attention, le flacon contenant une dose totale de 1 g de chlorhydrate de tramadol, l'ingestion accidentelle d'une quantité importante du flacon représente un risque grave pour le jeune enfant (cf également Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi).

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes antalgiques, code ATC : N02AX02.

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , κ , et δ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépressur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Population pédiatrique :

Les effets d'une administration orale ou parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclus plus de 2000 enfants (du nouveau-né à l'âge de 17 ans). Les indications étudiées au cours de ces essais comprenaient le traitement des douleurs post-opératoires (principalement chirurgie abdominale), des douleurs post-chirurgie dentaire, ou suite à des fractures, des brûlures ou des traumatismes ainsi que d'autres situations douloureuses pouvant nécessiter un traitement antalgique pendant au moins 7 jours.

A des posologies allant jusqu'à 2 mg/kg en dose unique ou 8 mg/kg par jour en doses multiples (sans dépasser la dose maximale de 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été supérieure à celle du placebo, et supérieure ou égale à celle du paracétamol, de la nalbuphine, de la péthidine ou de la morphine à faible dose. Ces essais ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de tolérance du tramadol était similaire chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de plus de 1 an (cf Posologie et Mode d'administration).

PHARMACOCINÉTIQUE

Chez l'adulte :

- Gélule et solution buvable :

Après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %. Après administration orale, répétée toutes les 6 heures, de 50 à 100 mg, l'état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures environ et la biodisponibilité augmente, dépassant 90 %.

Le pic sérique après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml (C_{max}) et est atteint après environ 2 heures (T_{max}).

- Solution injectable : après administration intraveineuse, la décroissance des concentrations plasmatiques suit une phase initiale de distribution brève puis une phase de distribution plus lente dans les tissus appartenant au compartiment périphérique. Une heure après injection de 100 mg de tramadol, les concentrations sériques se situent entre 400 et 500 ng/ml.

- Pour toutes les formes :

La liaison aux protéines plasmatiques est de 20 %, et le volume de distribution est important (3 à 4 l/kg).

Le tramadol traverse la barrière placentaire et passe en très faible quantité dans le lait maternel (environ 0,1 % de la dose maternelle administrée).

La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 heures chez le volontaire sain ; 90 % du tramadol est métabolisé, principalement au niveau du foie ; un des métabolites déméthylés possède un effet analgésique ; sa demi-vie est du même ordre que celle du tramadol.

Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %). Le reste est éliminé dans les fèces.

La pharmacocinétique du tramadol n'est que très peu modifiée par l'âge du patient ; chez le sujet âgé de plus de 75 ans, la demi-vie est légèrement augmentée.

Chez l'insuffisant rénal, la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine ; la demi-vie est en moyenne de 12 heures.

Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique :

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples à des patients âgés de 1 à 16 ans sont généralement similaires à ceux observés chez l'adulte après ajustement de la dose au poids corporel, mais avec une variabilité interindividuelle plus élevée chez les patients âgés de moins de 8 ans.

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol ont été étudiés chez les enfants âgés de moins de 1 an, mais n'ont pas été entièrement caractérisés. Les données pour ce groupe d'âge issues des études cliniques indiquent que le taux de formation de l'O-desméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 35/37

augmente de manière continue chez le nouveau-né pour atteindre les niveaux d'activité du CYP2D6 de l'adulte à l'âge de 1 an environ. En outre, l'immaturité des systèmes de glucuronidation et de la fonction rénale peuvent entraîner une élimination lente et l'accumulation de l'O-desméthyltramadol chez les enfants de moins de 1 an.

INCOMPATIBILITÉS

La solution injectable de tramadol présente des incompatibilités physicochimiques avec les solutions injectables suivantes :

- diclofénac,
- indométacine,
- diazépam,
- piroxicam,
- phénylbutazone,
- acétylsalicylate de lysine.

Il conviendra d'en tenir compte lors de perfusion chez des patients polymédicamentés.

MODALITÉS DE CONSERVATION

Gélule :

Durée de conservation :

3 ans.

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

Solution buvable :

Durée de conservation avant ouverture :

3 ans en zones I, II, III et IV.

Durée de conservation après ouverture :

12 mois.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

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

Solution injectable :

Durée de conservation :

3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Solution buvable :

Le flacon compte-gouttes est pourvu d'une fermeture à vis avec sécurité enfant. Pour ouvrir, il faut dévisser le bouchon en exerçant une forte pression vers le bas. Pour la prise, tenir le flacon vertical jusqu'à ce que les gouttes tombent. Revisser fermement le bouchon après usage.

Gélule et solution injectable :

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Solution injectable :

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.

Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la Santé publique).

AMM

3400930002278 (1995, RCP rév 03.04.2018) 30 gél.

3400955000938 (1995, RCP rév 03.04.2018) 100 gél.

3400936206779 (2003, RCP rév 27.03.2018) sol buv.

3400955888192 (1995, RCP rév 07.03.2018) sol inj.

Mis sur le marché en 1997 (gélule et solution injectable).

Prix :

Remb Séc soc à 65 %. (solution buvable).

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 3,55 euros (30 gélules).

Collect.

Modèle hospitalier (gélule) et solution injectable :

Collect.

sanofi-aventis France

82, av Raspail. 94250 Gentilly

Info médic et pharmacovigilance :

Fax : 01 57 62 06 62

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 36/37

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

PAGE AU FORMAT A3

ANNEXE 1 (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
JANUMET® Sitagliptine 50 mg et Metformine chlorhydrate 1000 mg Comprimés pelliculés	Liste I			
METFORMINE MYLAN® Metformine 850 mg Comprimés pelliculés	Liste I			
ZELITREX® Valaciclovir 500 mg Comprimés pelliculés	Liste I			
TOPALGIC® Tramadol 50 mg Gélules	Liste I			