

BREVET PROFESSIONNEL PRÉPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2021

SOUS-ÉPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ÉCRIT

Le sujet, documents et annexes compris, comporte 46 pages numérotées de 1/46 à 46/46. Dès la distribution, le candidat doit s'assurer que cet exemplaire est complet.

DOCUMENT 1 – Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française	p. 4/46
DOCUMENT 2 – Monographies du Vidal® GLUCOPHAGE® 500 mg VELMETIA® 50 mg/1000 mg IMODIUM® 2 mg BI-PROFENID® 100 mg ORTHESE DE CHEVILLE	p. 5/46 à 12/46 p. 12/46 à 29/46 p. 30/46 à 35/46 p. 35/46 à 44/46 p. 45/46
ANNEXE 1 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie)	p. 46/46

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 reproduite en (page 3/46), en indiquant les remarques qu'entraîne la prescription sur les six 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 : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 2/46

Docteur DUVAL Laura

42 avenue de la gare
59000 LILLE FRANCE
N° 59 1 06238 3
Tel :(+33) 3 01 20 53 63
drduval.laure@gmail.com

DATE (le jour de l'examen)

Madame MARECHAL SYLVIE
Née le 13/08/1950

- Metformine (GLUCOPHAGE) 500 mg comprimé
1 comprimé 3 fois par jour 3 mois
- Sitagliptine / Metformine (VELMETIA) 50 mg/1000 mg comprimé
1 comprimé matin et soir 3 mois
- Lopéramide (IMODIUM) 2 mg gélule
1 gélule si besoin 1 boîte
- Kétoprofène (BI-PROFENID) LP 100 mg comprimé
1 comprimé matin et soir pendant 7 jours
- 1 orthèse stabilisatrice de cheville, côté droit

 DUVAL

En cas d'urgence vitale appeler le 15
En cas d'urgence pour joindre un médecin, composer le 06.17.39.10.35
Membre d'une association agréée, le règlement des honoraires par chèques est accepté

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 3/46

DOCUMENT 1

Extrait des Doses *Maximales* de la Pharmacopée Française

	DOSE MAXIMALE PAR PRISE	DOSE MAXIMALE PAR 24 HEURES
KETOPROFENE	100 à 200 mg	200 mg
METFORMINE	X	3 g

DOCUMENT 2

GLUCOPHAGE® 500 mg cp pellic

FORMES ET PRESENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg (circulaire, convexe ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 850 mg (circulaire, convexe ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé sécable à 1000 mg (ovale, biconvexe, avec une barre de cassure sur les deux faces, l'une étant gravée « 1000 » ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.*

* Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

Composition

p cp

Metformine (DCI) chlorhydrate 500 mg
ou 850 mg
ou 1000 mg
(soit en metformine : 390 mg/cp à 500 mg ;
662,9 mg/cp à 850 mg ; 780 mg/cp à 1000 mg)
Excipients (communs) : povidone K 30, stéarate de magnésium. Pelliculage : hypromellose ; macrogol 400 et macrogol 8000 (cp à 1000 mg).

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, Glucophage 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, Glucophage 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 (cf Pharmacodynamie).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

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

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux :

- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 2 ou 3 fois par jour, administrée 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.

La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes.

Comprimé à 1000 mg : chez les patients prenant une dose élevée de chlorhydrate de metformine (2 à 3 g par jour), il est possible de remplacer 2 comprimés de Glucophage 500 mg par 1 comprimé de Glucophage 1000 mg.

- Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter le traitement précédent et de le 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 habituelle de chlorhydrate de metformine est de 500 mg ou 850 mg, 2 ou 3 fois par jour, et la dose d'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Sujets âgés :

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 (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 5/46

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.

DFG mL/min Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes) Autres éléments à prendre en compte

60 - 89 3 000 mg Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.

45 - 59 2 000 mg Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.

30 - 44 1 000 mg

< 30 La metformine est contre-indiquée.

Population pédiatrique :

En monothérapie ou en association avec l'insuline :

- Glucophage peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et chez l'adolescent.

- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 1 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 chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises.

CONTRE INDICATIONS

- Hypersensibilité à la metformine 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 (en particulier maladie aiguë ou maladie chronique aggravée) pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS 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 (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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 6/46

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.

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 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (cf Contre-indications).

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 (cf 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, cf Posologie et Mode d'administration, 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.

Population pédiatrique :

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 tolérance de la metformine chez ces enfants ne diffèrent pas de l'efficacité et de la tolérance 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 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 avec d'autres antidiabétiques oraux (comme les sulfamides hypoglycémifiants ou les méglitinides).

INTERACTIONS

Associations 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 : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 7/46

- 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 Posologie et Mode d'administration, 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, 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) peut réduire l'efficacité de la metformine.
- les inducteurs de TCO1 (comme la rifampicine) peut augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- les inhibiteurs de TCO2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole) peut 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) peut 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.

FERTILITE / 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 (cf 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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 8/46

correspond à environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme rapportée à la surface corporelle.

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 du patient 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 INDESIRABLES

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 : $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Très rare : acidose lactique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) ; 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 mégaloblastique.

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 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.signalement-sante.gouv.fr.

SURDOSAGE

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie, même avec des doses de chlorhydrate 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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 9/46

médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antidiabétiques oraux ; biguanides (code ATC : A10BA02).

Mécanisme d'action :

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

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

- en réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse ;
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- 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 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 contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides.

Efficacité et sécurité clinique :

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 metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1000 années-patients), $p = 0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiant et 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 à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiant et 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 1000 années-patients, régime 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 certains patients, 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.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 10/46

PHARMACOCINETIQUE

Absorption :

Après administration par voie orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte en 2,5 heures (T_{max}) environ. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 500 mg ou à 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après 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'un comprimé à 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres 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 litres.

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/min, 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 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 (cf Posologie et Mode d'administration).

Population pédiatrique :

- Étude à dose unique : après une dose unique de chlorhydrate de metformine à 500 mg, le profil pharmacocinétique chez l'enfant 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 enfants et des adolescents, 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.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 11/46

Sécurité préclinique

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

MODALITES DE CONSERVATION

Durée de conservation :

5 ans (comprimés à 500 mg et à 850 mg).

3 ans (comprimé à 1000 mg).

Pas de précautions particulières de conservation.

MODALITES MANIPULATION / ELIMINATION

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

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400935281678 (1959, RCP rév 18.07.2019) 30 cp 500 mg.

3400937204859 (2005, RCP rév 18.07.2019) 90 cp 500 mg.

3400930448021 (1967, RCP rév 16.07.2019) 30 cp 850 mg.

3400937224611 (2005, RCP rév 16.07.2019) 90 cp 850 mg.

3400935601711 (2001, RCP rév 17.07.2019) 30 cp 1000 mg.

3400935602312 (2001, RCP rév 17.07.2019) 90 cp 1000 mg.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé s.a.s.

MERCK SERONO

VELMETIA® 50 mg/1000 mg cp pellic

Mise à jour : 17 Juillet 2020

Synthèse

FORMES ET PRESENTATIONS

Comprimé pelliculé à 50 mg/1 000 mg (en forme de gélule, portant l'inscription « 577 » sur une face ; rouge) : Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

p comprimé

Sitagliptine (DCI) phosphate monohydraté
exprimé en sitagliptine 50 mg

Metformine (DCI) chlorhydrate 1 000 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), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

INDICATIONS

Chez les patients adultes diabétiques de type 2, Velmetia 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 peroxyosomes gamma (PPAR γ) [thiazolidinedione] lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPAR γ ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 12/46

- 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 Velmetia 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 \geq 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) + 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 Velmetia 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 Velmetia 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 γ 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 Velmetia 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, Velmetia est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1 000 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.

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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 13/46

traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de Velmetia 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 :

Velmetia 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, Velmetia 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 Velmetia 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 :

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

Contre-indications

Velmetia 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 que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatique.
- Intoxication éthylique aiguë, alcoolisme.
- Allaitement.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Générales :

Velmetia 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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 14/46

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, Velmetia ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Velmetia ne doit pas être réintroduit. A 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 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 (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 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 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 Velmetia 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, Velmetia doit être arrêté, les autres causes éventuelles doivent être évaluées et un autre traitement pour le diabète doit être instauré (cf Effets indésirables).

Pemphigoïde bulleuse :

Depuis la commercialisation, des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, Velmetia doit être arrêté.

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.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 15/46

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 Velmetia, 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.

Sodium :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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, 1 000 mg deux fois par jour) chez des patients diabétiques de type 2.

Les interactions pharmacocinétiques de Velmetia 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.
- 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 coadministrés.
- 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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 16/46

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 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*.

FERTILITE / 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).

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 17/46

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).

Velmetia 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. Velmetia 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

Velmetia n'a pas d'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 Velmetia est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline.

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec Velmetia comprimés, mais la bioéquivalence de Velmetia 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques avec la sitagliptine et la metformine seules *versus* placebo et depuis la commercialisation

Fréquence

Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare

Thrombopénie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée

Réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques⁽¹⁾⁽²⁾

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent

Hypoglycémie⁽²⁾

Affections du système nerveux

Peu fréquent

Somnolence

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 18/46

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée

Maladie pulmonaire interstitielle⁽¹⁾

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent

Diarrhée, constipation, douleur abdominale haute

Fréquent

Nausées, flatulence, vomissements

Fréquence indéterminée

Pancréatite aiguë⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾, pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale⁽¹⁾⁽²⁾

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent

Prurit⁽¹⁾

Fréquence indéterminée

Angio-œdème⁽¹⁾⁽²⁾, éruption cutanée⁽¹⁾⁽²⁾, urticaire⁽¹⁾⁽²⁾, vascularite cutanée⁽¹⁾⁽²⁾, lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens-Johnson⁽¹⁾⁽²⁾, pemphigoïde bulleuse⁽¹⁾

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée

Arthralgie⁽¹⁾, myalgie⁽¹⁾, douleur des extrémités⁽¹⁾, douleur dorsale⁽¹⁾, arthropathie⁽¹⁾

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée

Altération de la fonction rénale⁽¹⁾, 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 rhino-pharyngites. 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, 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 7 332 patients

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 19/46

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 mL/min/1,73 m²), et 7 339 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 hypoglycémiant 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 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.signalement-sante.gouv.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 hypoglycémiant oraux (code ATC : A10BD07).

Velmetia associe deux médicaments antihyperglycémiant 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 comme en augmentant les taux des incrétines. En inhibant l'enzyme DPP-4, la sitagliptine augmente les taux des deux hormones

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 20/46

incrétines actives connues, le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic 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 peroxyosomes gamma (PPAR γ), 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 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 1 000 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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 21/46

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 γ :

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.

Étude de la sitagliptine en association à la metformine et l'insuline :

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 à de l'insuline (à dose stable pendant au moins 10 semaines) avec ou sans metformine (au moins 1 500 mg). Chez les patients prenant de l'insuline prémélangée, la dose quotidienne moyenne était de 70,9 U/jour. Chez les patients prenant de l'insuline non mélangée (d'action intermédiaire/lente), la dose quotidienne moyenne était de 44,3 U/jour. Les données concernant 73 % des patients ayant pris également de la metformine figurent dans le tableau 2. L'addition de la sitagliptine à l'insuline a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Dans aucun des groupes, il n'y a eu de modification significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial.

Tableau 2 : Taux d'HbA1c dans les études *versus* placebo de l'association de la sitagliptine et de la metformine⁽¹⁾

Étude

Taux d'HbA1c initiaux moyens (%)

Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales (%)

Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) (IC 95 %)

Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par la metformine⁽⁴⁾ (N = 453)

8,0
- 0,7⁽²⁾
- 0,7⁽²⁾ (3)
(- 0,8, - 0,5)

Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine⁽⁴⁾ (N = 115)

8,3
- 0,6⁽²⁾
- 0,9⁽²⁾ (3)
(- 1,1, - 0,7)

Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine⁽⁵⁾ (N = 152)

8,8
- 1,2⁽²⁾
- 0,7⁽²⁾ (3)
(- 1,0 ; - 0,5)

Ajout de 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour à un traitement en cours par insuline + metformine⁽⁴⁾ (N = 223)

8,7
- 0,7⁽⁶⁾
- 0,5⁽³⁾ (6)
(- 0,7 ; - 0,4)

Traitement initial (2 fois/jour)⁽⁴⁾ : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)

8,8
- 1,4⁽²⁾
- 1,6⁽²⁾ (3)
(- 1,8, - 1,3)

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 22/46

Traitement initial (2 fois/jour)⁽⁴⁾ : 50 mg de sitagliptine + 1 000 mg de metformine (N = 178)

8,8

- 1,9⁽²⁾

- 2,1^{(2) (3)}

(- 2,3, - 1,8)

(1) Population de tous les patients traités (analyse en intention de traiter).

(2) Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.

(3) $p < 0,001$ comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

(4) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 24.

(5) Taux d'HbA1c (%) à la semaine 26.

(6) Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du type d'insuline utilisé à la visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale.

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude de 52 semaines comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA1c était similaire pour la sitagliptine et le glipizide (à la semaine 52, variation moyenne de - 0,7 % pour des taux initiaux d'HbA1c de 7,5 % environ dans les 2 groupes). La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ≤ 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial (- 1,5 kg) contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (+ 1,1 kg). Dans cette étude, le rapport pro-insuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été

amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence des hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %).

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines impliquant 660 patients a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité en termes d'épargne insulinaire et de sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1 500 mg) lors du renforcement de l'insulinothérapie. Chez les patients sous metformine, le taux initial d'HbA1c était de 8,70 % et la dose d'insuline initiale était de 37 UI/jour. Il a été demandé aux patients de titrer l'insuline glargine en fonction de leur glycémie à jeun prélevée au doigt par autosurveillance glycémique capillaire. Chez les patients sous metformine, à la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI/jour chez les patients traités par la sitagliptine et de 24 UI/jour chez les patients recevant le placebo. La réduction du taux d'HbA1c chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline était - 1,35 % comparée à - 0,90 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline, soit une différence de - 0,45 % [IC à 95 % : - 0,62 à - 0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 24,9 % chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline et de 37,8 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline. La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,1 vs 19,8 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

Metformine :

Mécanisme d'action :

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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 23/46

La metformine peut agir par 3 mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogénèse 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 1 000 années-patient) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1 000 années-patient ; $p = 0,0023$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémisants ou insuline (40,1 événements pour 1 000 années-patient ; $p = 0,0034$) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine, 7,5 événements pour 1 000 années-patient ; régime seul, 12,7 événements pour 1 000 années-patient ($p = 0,017$) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1 000 années-patient, par rapport au régime

seul, 20,6 événements pour 1 000 années-patient ($p = 0,011$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémisants ou insuline, 18,9 événements pour 1 000 années-patient ($p = 0,021$) ;

- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour 1 000 années-patient ; régime seul 18 événements pour 1 000 années-patient ($p = 0,01$).

L'étude TECOS était une étude randomisée réalisée chez 14 671 patients, dans la population en intention de traiter, avec un taux de HbA1c compris entre $\geq 6,5$ et $8,0$ % et présentant une maladie cardiovasculaire avérée, avec 7 332 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 mL/min/1,73 m²), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements ont été ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients présentant un DFGe < 30 mL/min/1,73 m² n'ont pas été inclus dans cette étude. La population étudiée comprenait 2 004 patients âgés de ≥ 75 ans et 3 324 patients présentant une insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²).

Au cours de l'étude, la différence globale moyenne (ET) estimée des variations du taux de l'HbA1c entre les groupes sitagliptine et placebo était de 0,29 % (0,01), IC 95 % (- 0,32 ; - 0,27) ; $p < 0,001$.

Le critère de jugement cardiovasculaire principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable. Les critères de jugement cardiovasculaires secondaires étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal ; le délai de première survenue de chacun des événements du critère composite principal ; le délai de survenue de décès toutes causes ; et le délai de survenue des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 24/46

Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine, ajoutée au traitement habituel, n'a augmenté ni le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ni le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au traitement habituel sans sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (tableau 3).

Tableau 3 : Taux d'incidence des critères de jugement cardiovasculaires principal et secondaire

Sitagliptine 100 mg	Placebo	
(IC 95 %)	Hazard Ratio	Valeur de p ⁽²⁾

N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années ⁽¹⁾	
	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients-années ⁽¹⁾

Analyse dans la population en intention de traiter

Nombre de patients

7 332	7 339
-------	-------

Critère composite principal

Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable

839 (11,4)	4,1	851 (11,6)
	4,2	0,98 (0,89 - 1,08)
	< 0,001	

Critère composite secondaire

Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal

745 (10,2)	3,6	746 (10,2)
	3,6	0,99 (0,89 - 1,10)
	< 0,001	

Autres critères secondaires

Décès d'origine cardiovasculaire

380 (5,2)	1,7	366 (5,0)
	1,7	1,03 (0,89 - 1,19)
	0,711	

Infarctus du myocarde (fatal ou non fatal)

300 (4,1)	1,4	316 (4,3)
	1,5	0,95 (0,81 - 1,11)
	0,487	

Accident vasculaire cérébral (fatal ou non fatal)

178 (2,4)	0,8	183 (2,5)
	0,9	0,97 (0,79 - 1,19)
	0,760	

Hospitalisation pour angor instable

116 (1,6)	0,5	129 (1,8)
	0,6	0,90 (0,70 - 1,16)
	0,419	

Décès toutes causes

547 (7,5)	2,5	537 (7,3)
	2,5	1,01 (0,90 - 1,14)
	0,875	

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque⁽³⁾

228 (3,1)	1,1	229 (3,1)
	1,1	1,00 (0,83 - 1,20)
	0,983	

⁽¹⁾ Le taux d'incidence pour 100 patients-années est calculé ainsi : 100 x (nombre total de patients avec ≥ 1 événement pendant la période d'exposition éligible par nombre total de patients-années de suivi).

⁽²⁾ Basé sur un modèle de COX stratifié par région. Pour les critères composites, les valeurs *p* correspondent à un test de non-infériorité cherchant à démontrer que le *Hazard Ratio* est inférieur à 1,3. Pour tous les autres critères d'évaluation, les valeurs *p* correspondent à un test de la différence des taux d'incidence.

⁽³⁾ L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée en fonction des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Velmetia 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).

PHARMACOCINETIQUE

Velmetia :

Une étude de bioéquivalence chez des volontaires sains a démontré que l'association composant Velmetia (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 Velmetia.

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 (Tmax 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 Cmax 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 Cmax et de la C_{24h} n'a pas été établie (la Cmax a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la C_{24h} 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 [¹⁴C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. 6 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 [¹⁴C]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 (CI 50 = 160 μM) ou le

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 26/46

transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à 250 µM) 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 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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 27/46

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 (Cmax) 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 (Cmax), une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration maximale (Tmax). 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 (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

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.

SECURITE PRECLINIQUE

Velmetia 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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 28/46

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, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

MODALITES DE CONSERVATION

Durée de conservation :

2 ans.

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

MODALITES MANIPULATION / ELIMINATION

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

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU/1/08/456/010 ; CIP 3400938677973 (RCP rév 28.05.2020), boîte de 56.

Remb Séc soc à 65 % dans les indications suivantes :

Pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes diabétiques de type 2, 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.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT Laboratoires

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 29/46

IMODIUM 2 mg gél

Mise à jour : 21 Juillet 2020

Synthèse

FORMES ET PRESENTATIONS

Gélule.

COMPOSITION

Chlorhydrate de
lopéramide.....2,00 mg

Quantité correspondant à lopéramide
base.....1,86 mg

Pour une gélule n°4 de 180,00 mg

Excipient(s) à effet notoire : une gélule contient 127
mg de lactose.

Excipients :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, talc,
stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine,
dioxyde de titane, érythrosine, oxyde de fer jaune,
bleu patenté V, oxyde de fer noir.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et
chroniques.

Le traitement ne dispense pas de mesures
diététiques et d'une réhydratation si elle est
nécessaire.

L'importance de la réhydratation par soluté de
réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit
être adaptée en fonction de l'intensité de la
diarrhée, de l'âge et des particularités du patient
(maladies associées...).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Les gélules doivent être prises avec un verre d'eau.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 8 ans.

Posologie

- Diarrhée aiguë :

La posologie initiale est de 2 gélules chez l'adulte
et d'une gélule chez l'enfant.

Après chaque selle non moulée, une gélule
supplémentaire sera administrée, sans dépasser 8
gélules par 24 heures chez l'adulte, et 6 gélules par
24 heures chez l'enfant.

- Diarrhée chronique :

1 à 3 gélules par jour chez l'adulte.

1 à 2 gélules par jour chez l'enfant.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Bien qu'il n'existe pas de données
pharmacocinétiques chez les patients insuffisants
hépatiques, le lopéramide doit être utilisé avec
précaution chez ces patients du fait de la réduction
de l'effet de premier passage (voir rubrique [Mises
en garde et précautions d'emploi](#)).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un
des excipients mentionnés à la rubrique
[Composition](#).

- Enfant de moins de 8 ans

- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être
utilisé en traitement de 1ère intention en cas de :

- dysentérie aiguë caractérisée par la présence de
sang dans les selles et par une fièvre importante,

- poussées aiguës de rectocolite hémorragique,

- entérocologie bactérienne due à une bactérie
invasive telle que *Salmonella*, *Shigella* ou
Campylobacter,

- colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation
d'antibiotiques à large spectre.

- Le chlorhydrate de lopéramide ne doit pas être
utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme doit être

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 30/46

évitée en raison du risque de séquelles importantes incluant iléus, mégacôlon et colectasie. Le traitement doit être interrompu rapidement en cas d'apparition d'une constipation, d'une distension abdominale ou d'un iléus.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide est uniquement symptomatique. Chaque fois que l'étiologie de la diarrhée peut être déterminée, un traitement spécifique doit être instauré dans la mesure du possible.

Une déshydratation et une perte électrolytique peuvent survenir chez les patients souffrant de diarrhée et principalement chez les enfants. Dans ce cas, l'administration de liquides adaptés et d'électrolytes est une mesure essentielle.

Le patient devra être informé de la nécessité de :

- se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres),
- s'alimenter le temps de la diarrhée,
- en évitant certains apports et particulièrement le lait, les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés ainsi que les aliments ou boissons glacées,
- en privilégiant les viandes grillées, le riz.

En cas de diarrhée aiguë, si la diarrhée persiste après 2 jours de traitement, il faudra conseiller au patient d'arrêter la prise de ce médicament et de consulter un médecin.

La conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée.

Les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et traités pour une diarrhée par chlorhydrate de lopéramide doivent arrêter le traitement dès les premiers signes de distension abdominale. Des cas isolés de constipation opiniâtre ont été rapportés avec un risque accru de colectasie chez les patients infectés par le VIH ayant une colite infectieuse

bactérienne et virale et traités par le chlorhydrate de lopéramide.

Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients insuffisants hépatiques, le chlorhydrate de lopéramide doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la réduction de l'effet de premier passage. Les patients présentant des troubles hépatiques doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité au niveau du système nerveux central.

Des effets cardiaques incluant un allongement de l'intervalle QT et du complexe QRS ainsi que des torsades de pointes ont été rapportés lors de surdosage. Dans certains cas l'évolution a été fatale (voir rubrique **Surdosage**). Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant. Les patients ne doivent pas dépasser la dose et/ou la durée de traitement recommandées.

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

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 4 mg) et d'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 3 à 4. Dans la même étude, le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP 2C8 a augmenté les concentrations en lopéramide d'un facteur 2. L'association de l'itraconazole et du gemfibrozil a entraîné une augmentation des pics de concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 4 et une augmentation de l'exposition plasmatique totale d'un facteur 13. Ces augmentations n'ont pas été associées à des effets sur le système nerveux central lors de tests psychomoteurs (somnolence subjective et Digit Symbol Substitution Test).

L'administration concomitante de lopéramide (dose unique de 16 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P., a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de lopéramide d'un facteur 5. Cette augmentation

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 31/46

n'a pas été associée à une augmentation des effets pharmacodynamiques lors de mesures par pupillométrie.

L'association avec la desmopressine orale a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de desmopressine d'un facteur 3, sans doute due au ralentissement de la motilité intestinale.

FERTILITE / GROSSESSE / ALLAITEMENT

Grossesse

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

En clinique, l'utilisation du lopéramide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, le bénéfice thérapeutique attendu doit être évalué au regard des risques encourus et l'utilisation du lopéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire, particulièrement lors du 1er trimestre.

En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées pouvant en particulier retentir sur les fonctions digestives du nouveau-né.

Allaitement

Bien que le passage du lopéramide dans le lait maternel soit très faible, de petites quantités de lopéramide peuvent être retrouvées dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par lopéramide.

En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées.

Fertilité

Les études sur la reproduction chez le rat ont montré une diminution de la fertilité mâle et femelle

à la dose de lopéramide de 40 mg/kg/jour (voir rubrique [Sécurité préclinique](#)).

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

Ce médicament peut provoquer une somnolence, des sensations vertigineuses ou de la fatigue.

En conséquence, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

EFFETS INDESIRABLES

Adultes et enfants âgés de 12 ans ou plus

La sécurité d'emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 3076 adultes et enfants âgés de 12 ans ou plus qui ont participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés portant sur le traitement de la diarrhée par le chlorhydrate de lopéramide. Parmi ces essais, 26 concernaient le traitement de la diarrhée aiguë (N=2755) et 5 le traitement de la diarrhée chronique (N=321).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence $\geq 1\%$) dans les essais cliniques au cours d'un traitement par le chlorhydrate de lopéramide dans la diarrhée aiguë ont été la constipation (2,7%), les flatulences (1,7%), les maux de tête (1,2%) et les nausées (1,1%).

Dans les essais cliniques portant sur la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (avec une incidence $\geq 1\%$) ont été les flatulences (2,8%), la constipation (2,2%), les nausées (1,2%) et les sensations vertigineuses (1,2%).

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide au cours des essais cliniques ou lors de l'expérience post-marketing. Les effets indésirables sont classés par système organe et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le procédé de détermination des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation pour le chlorhydrate de

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 32/46

lopéramide ne permet pas de différencier les indications (aigüe ou chronique) ou la population (adulte, enfant).

Quincke, urticaire, prurit

Effets indésirables

Classes de système d'organe

Fréquent Peu fréquent Rare

Fréquence indéterminée

Affections du système immunitaire

Réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (incluant choc anaphylactique), réaction anaphylactoïde

Affections du système nerveux

Céphalées
sa Céphalées
sb
Sensations
vertigineuses
sb
Sensations
vertigineuses
sa

Somnolence, perte de conscience, stupeur, diminution du niveau de conscience, hypertonie, troubles de la coordination

Affections oculaires

Myosis

Affections du rein et des voies urinaires

Rétention urinaire

Affections gastro-intestinales

Douleurs abdominales, gêne abdominale,
Constipation, sécheresse buccale, nausées, flatulences
Douleur abdominale haute, vomissements

Iléus (y compris iléus paralytique) mégacolon (y compris colectasie), glossodynie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fatigue

a : indication diarrhée aiguë
b : indication diarrhée chronique

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée chez 607 patients âgés de 10 jours à 13 ans ayant participé à 13 essais cliniques contrôlés et non contrôlés utilisant le chlorhydrate de lopéramide dans le traitement de la diarrhée aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Dyspepsie b

Rasha

Eruption bulleuse (incluant syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème multiforme), œdème de

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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 33/46

nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

SURDOSAGE

En cas de surdosage (y compris de surdosage lié à une insuffisance hépatique), une dépression du système nerveux central (diminution de la vigilance, stupeur, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice), une rétention urinaire et un iléus peuvent être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le système nerveux central.

Des effets cardiaques, tels qu'un allongement de l'intervalle QT et du complexe QRS ainsi que des torsades de pointes, d'autres arythmies ventriculaires graves, un arrêt cardiaque et une syncope, ont été observés chez des personnes ayant ingéré des doses excessives de chlorhydrate de lopéramide (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#)). Des cas d'issue fatale ont également été rapportés. Le surdosage peut révéler un syndrome de Brugada existant.

Procédure d'urgence, antidote

En cas de surdosage, l'allongement de l'intervalle QT et du complexe QRS doivent être surveillés par ECG.

En cas de troubles du système nerveux central associés à un surdosage, la naloxone peut être utilisée comme antidote. La durée d'action du lopéramide étant plus longue que celle de la naloxone (1 à 3 heures), il peut être nécessaire de renouveler l'administration de cette dernière. En conséquence, le patient doit être maintenu sous surveillance médicale pendant au moins 48 heures pour déceler toute dépression du système nerveux central.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-DIARRHEIQUE, code ATC : A07 DA 03 (A : Appareil digestif et métabolisme).

○ Anti-diarrhéique analogue structurel des opiacés.
○ Activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le

pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse.

- Ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.
- Effets rapides et durables.
- Respecte les caractères bactériologiques et parasitologiques des selles.

PHARMACOCINETIQUE

Le lopéramide est peu résorbé par voie digestive. Il subit un important effet de premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques sont faibles (2 ng/ml après l'administration d'environ 8 mg de lopéramide par jour).

Chez l'homme, le pic plasmatique se situe entre 2 et 4 heures.

Le lopéramide est principalement métabolisé par le foie et sa demi-vie d'élimination est de 10,8 heures avec des variations allant de 9 à 14 heures. Les études de distribution chez le rat montrent une forte affinité pour la paroi intestinale, le lopéramide se liant préférentiellement aux récepteurs de la couche musculaire longitudinale. Chez l'homme, le lopéramide est bien absorbé par l'intestin, mais il est pratiquement complètement métabolisé par le foie où il est conjugué et excrété par la bile. Du fait du très grand effet de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques en lopéramide restent extrêmement faibles. Son élimination se fait principalement dans les fèces.

SECURITE PRECLINIQUE

Les études de toxicologie chronique en administrations répétées de lopéramide jusqu'à 12 mois chez le chien et jusqu'à 18 mois chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet toxique autres qu'une réduction ou une augmentation du poids corporel, et de la consommation alimentaire à des doses quotidiennes allant jusqu'à 5 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale chez l'homme de 16 mg/jour, sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²)) chez le chien et 40 mg/kg/jour (20 fois la dose maximale chez l'homme sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²)) chez le rat. La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) dans ces études était de 0,3 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose maximale chez l'homme, sur la base de la comparaison des doses en

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 34/46

fonction de la surface corporelle (mg/m²) et 2,5 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la dose maximale chez l'homme, sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²) chez le chien et le rat, respectivement.

Des études non cliniques in vitro et in vivo avec le chlorhydrate de lopéramide n'indiquent aucun effet significatif sur l'électrophysiologie cardiaque à des concentrations correspondantes à la marge thérapeutique et pour d'importants multiples de cette marge (jusqu'à 47 fois). Cependant, à des concentrations extrêmement élevées associées à un surdosage, le lopéramide agit sur l'électrophysiologie cardiaque en inhibant les canaux potassiques (hERG) et sodiques, et provoque des arythmies.

Cancérogénicité et mutagénicité : Il n'y a pas eu de potentiel cancérogène. Les résultats des études de génotoxicité in vivo et in vitro montrent que le lopéramide n'est pas génotoxique.

Toxicologie de la reproduction

Des études de reproduction chez le rat ont montré à de fortes doses de lopéramide (40 mg/kg/jour, soit 20 fois la dose maximale chez l'homme sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²)) une toxicité maternelle, une diminution de la fertilité mâle et femelle, et une diminution de la survie fœtale. Des doses plus faibles (10 mg/kg, soit 5 fois la dose maximale humaine sur la base de la comparaison des doses en fonction de la surface corporelle (mg/m²)) n'ont pas révélé d'effet toxique chez la mère ou le fœtus et n'affectent pas le développement péri et postnatal.

DUREE DE CONSERVATION : 5 ans

Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne présente pas de précautions particulières de conservation.

UTILISATION / MANIPULATION

Pas d'exigences particulières. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE

Liste II

BI PROFENID® LP 100 mg cp séc LP

Mise à jour : 28 Avril 2020

Synthèse

FORMES ET PRESENTATIONS

Comprimé sécable à libération prolongée (blanc et jaune) : Boîte de 20, sous plaquettes.

Modèle hospitalier : Boîte de 100.

COMPOSITION

	<i>p cp*</i>
Kétoprofène	100 mg

Excipients : Couche blanche : lactose monohydraté, amidon de blé, silice colloïdale hydratée, gélatine, stéarate de magnésium.

Couche jaune : hydroxyéthylcellulose, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, phosphate sodique de riboflavine (E 106), stéarate de magnésium.

Excipients à effet notoire : lactose, amidon de blé (gluten).

* Formé de 2 couches superposées : blanche (à libération immédiate) et jaune (à libération retardée) contenant chacune 50 mg de kétoprofène.

INDICATIONS

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

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :

Traitement symptomatique au long cours :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiechter-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique) ;
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 35/46

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :

- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites ;
- arthrites microcristallines ;
- arthroses ;
- lombalgies ;
- radiculalgies ;
- affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

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

La dose maximale journalière est de 200 mg par jour. Le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué avant de commencer un traitement à une dose quotidienne de 200 mg et l'utilisation de doses supérieures n'est pas recommandée (cf également Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Traitement symptomatique au long cours : 1 à 2 comprimés à 100 mg par jour, soit 100 à 200 mg par jour.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës : 2 comprimés à 100 mg par jour, soit 200 mg par jour.

Fréquence d'administration :

La posologie quotidienne est à répartir en 1 à 2 prises par jour.

Populations à risque :

- Insuffisants rénaux et sujets âgés : il est recommandé de réduire la posologie initiale puis d'adapter si nécessaire celle-ci en fonction de la tolérance rénale.
- Patients hypovolémiques : cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

Mode d'administration :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau, si possible au cours d'un repas ou à défaut avec une collation.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients (cf Effets indésirables).
- Grossesse, à partir du début du 6^e mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Ulcère peptique évolutif ou tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation concomitante de Bi-Profénid LP avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie et Mode d'administration et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux », « Effets

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 36/46

cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner la survenue de crise d'asthme ou de bronchospasme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie et Mode d'administration et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux :

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

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

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

susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous, et Interactions).

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

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

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

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

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

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

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

Comme pour tous les AINS, les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 37/46

(y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.

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

Une augmentation du risque d'évènements thrombotiques artériels a été rapportée chez les patients traités par les AINS (hors aspirine) pour les douleurs péri-opératoires dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien.

Réactions cutanées :

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

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

Insuffisance rénale fonctionnelle :

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

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

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,

- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique.

Rétention hydrosodée :

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

Une hyperkaliémie peut survenir, en particulier chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux, et/ou en cas de traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémians (cf Interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

L'utilisation d'AINS peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les patientes souhaitant concevoir un enfant. Chez les patientes ayant des difficultés pour procréer ou étant en cours d'exploration pour infertilité, l'arrêt du traitement par AINS doit être considéré.

Comme les autres AINS, le kétoprofène, en présence d'une infection, peut masquer les signes de progression de l'infection tels que la fièvre.

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

Chez les patients présentant un bilan hépatique perturbé ou ayant des antécédents de maladie hépatique, un suivi régulier des transaminases est recommandé, en particulier lors de traitement prolongé.

De rares cas d'ictère et d'hépatites ont été décrits avec le kétoprofène.

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

Si des troubles visuels tels qu'une vision floue surviennent, le traitement doit être arrêté.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 38/46

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

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

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

INTERACTIONS

Risque lié à l'hyperkaliémie :

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

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mis en œuvre les précautions recommandées.

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

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

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

Associations déconseillées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) et les doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants : antivitamine K (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs direct du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban) : augmentation du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses > 20 mg par semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 39/46

- Pémétréxed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pémétréxed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet anti hypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant le traitement.
- Diurétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet anti hypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses ≤ 20 mg par semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pémétréxed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pémétréxed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Ténofovir disoproxil : risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance

rénale. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

- Glycosides cardiaques : une interaction pharmacocinétique entre le kétoprofène et la digoxine n'a pas été démontrée. Cependant, la prudence est conseillée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale car les AINS peuvent réduire la fonction rénale et diminuer la clairance rénale des glycosides cardiaques.

Associations à prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en une ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque hémorragique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).
- Pentoxifylline : augmentation du risque de saignement. Surveillances cliniques et du temps de saignement plus fréquentes nécessaires.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Nicorandil : chez les patients recevant concomitamment du nicorandil et des AINS, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d'ulcérations gastro-intestinales,

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 40/46

de perforations et d'hémorragies (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

FERTILITE / GROSSESSE / ALLAITEMENT

Grossesse :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1^{er} trimestre :

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation.

Risques associés à l'utilisation à partir de la 12^e semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

A partir de la 12^e semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance, tous les AINS, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le fœtus à une atteinte fonctionnelle rénale :

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

d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

Risques associés à l'utilisation au-delà de la 24^e semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

Au-delà de la 24^e semaine d'aménorrhée, les AINS peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir du début du 6^e mois (au-delà de la 24^e semaine d'aménorrhée) et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence :

- Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- A partir du début du 6^e mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette date justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 41/46

Allaitement :

Les AINS passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

Fertilité :

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

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

EFFETS INDESIRABLES

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

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

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

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

AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, douleurs gastriques, vomissements.
- Peu fréquent : diarrhée, constipation, flatulence, gastrite.
- Rare : stomatite, ulcère peptique, colite.
- Fréquence indéterminée : exacerbation de colite et maladie de Crohn, hémorragie gastro-intestinale et perforation, pancréatite.

A la dose de 200 mg par jour, le kétoprofène par voie orale provoque une augmentation des pertes de sang digestives occultes : celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (incluant le choc anaphylactique).

Affections de la peau et du tissu sous cutané :

- Peu fréquent : éruption, rash, prurit.
- Fréquence indéterminée : urticaire, aggravation d'urticaire chronique, photosensibilité, alopecie et dermatoses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : crise d'asthme.
- Fréquence indéterminée : bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS, rhinites.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 42/46

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : céphalées, étourdissements, somnolence.
- Rare : paresthésies.
- Fréquence indéterminée : méningite aseptique, convulsions, vertige, troubles du goût.

Affections psychiatriques :

- Fréquence indéterminée : confusion, troubles de l'humeur.

Affections oculaires :

- Rare : flou visuel

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Rare : acouphènes

Affections du rein et des voies urinaires :

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Rare : anémie due à une hémorragie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, thrombocytopenie, insuffisance médullaire, anémie hémolytique, leucopénie.

Affections hépatobiliaires :

- Rare : augmentation du taux des transaminases, hépatite, augmentation de la bilirubine liée à des troubles hépatiques.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : œdème.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :

- Fréquence indéterminée : hypertension, vasodilatation, vascularite (dont la vascularite leucocytoclasique).

Affections générales et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : fatigue.
- Rare : prise de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée : hyperkaliémie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, et Interactions)

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.signalement-sante.gouv.fr.

SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés pour des doses allant jusqu'à 2,5 g de kétoprofène.

Chez l'adulte, les principaux signes de surdosage sont des céphalées, des vertiges, une somnolence, une léthargie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales ou épigastriques. En cas d'intoxication grave, hypotension, dépression respiratoire et hémorragie gastro-intestinale ont été observées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le patient doit être transféré immédiatement en milieu hospitalier spécialisé où un traitement symptomatique sera instauré pour compenser une déshydratation, surveiller la fonction rénale et corriger une acidose éventuelle.

Si une insuffisance rénale survient, l'hémodialyse pourra être utilisée afin d'éliminer le médicament.

Un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peuvent être pratiqués afin de limiter l'absorption du kétoprofène.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 43/46

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens, (code ATC : M01AE03 ; M : Muscle et Squelette).

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide aryl carboxylique, du groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique périphérique et centrale,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

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

Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène à l'instar d'autres AINS une composante antalgique centrale.

PHARMACOCINETIQUE

Absorption :

Les mesures successives des taux sériques après administration d'une dose thérapeutique montrent que le kétoprofène est très rapidement absorbé.

Dans une étude de pharmacocinétique effectuée chez des volontaires sains avec Bi-Profénid LP 100 mg, le délai d'obtention du taux sérique maximal était de 0,5 à 3 heures, respectivement après dose unique et doses répétées.

Distribution :

La demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures. Le kétoprofène est lié à 99 % aux protéines plasmatiques. Le kétoprofène passe dans le liquide synovial et y persiste à des taux supérieurs aux concentrations sériques après la 4^e heure suivant une prise orale. Il traverse la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique. Le volume de distribution est d'environ 7 l.

Biotransformation :

La biotransformation du kétoprofène s'effectue selon deux processus : l'un mineur (hydroxylation), l'autre largement prédominant (conjugaison à l'acide glucuronique).

Moins de 1 % de la dose de kétoprofène administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines, alors que le glucuroconjugué représente environ 65 à 75 %.

Élimination :

Dans les 5 jours suivant l'administration orale, 75 à 90 % de la dose sont excrétés par le rein et 1 à 8 % dans les fèces.

L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide, puisque 50 % de la dose administrée sont éliminés au cours des 6 heures suivant la prise, quelle que soit la voie d'administration.

Variations physiopathologiques :

- Sujets âgés : chez le sujet âgé, l'absorption du kétoprofène n'est pas modifiée, par contre la demi-vie d'élimination est allongée.
- Insuffisants rénaux : chez ces patients, la clairance totale est allongée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400939980225 (2010, RCP rév 06.03.2020) 20 cp.

3400939980454 (2010, RCP rév 06.03.2020) 100 cp.

sanofi-aventis France

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 44/46

AIRCAST CLASSIQUE II ORTHESE STABILISATRICE DE CHEVILLE

Présentation

L'orthèse stabilisatrice de cheville Aircast Classique II se compose de 2 coques latérales de forme anatomique avec des cellules pneumatiques brevetées Duplex™. Ce concept exclusif procure le maintien ainsi que la compression de la cheville, favorisant ainsi la réduction des œdèmes et un rétablissement accéléré.

Taille	Standard (large)	Training (medium)	Small
Taille du patient	> 1,67 m	1,57-1,67 m	< 1,57 m
Cheville gauche Code ACL	3401098387795	3401098387627	3401098387566
Cheville droite Code ACL	3401098387337	3401098387276	3401098387108

Propriétés

Coques anatomiques, pied gauche ou droit, pour assurer la protection, le confort et la prévention des inversions et éversions de la cheville. Cellules pneumatiques (pré gonflées pour une pose facile) pour diminuer l'œdème et la douleur grâce à l'amélioration de la circulation. Maintien optimal dans la chaussure permettant une reprise d'appui précoce et contrôlée. A porter impérativement au-dessus d'une chaussette absorbante.

Indications

Traumatismes et entorses de cheville graves ou de gravité moyenne (en phase aiguë). Instabilités et laxités chroniques.

Renseignements administratifs

Marquage CE.

Remb Séc soc conformément à la LPPR 2107972. Site web : www.DJOglobal.fr

Site web : www.DJOselect.fr

BP Préparateur en Pharmacie	Code : NC21SP-BP PP U32	Session 2021	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 45/46

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

PAGE AU FORMAT A3

ANNEXE 1 (A RENDRE AVEC LA COPIE)

TABLEAU DES SPÉCIALITÉS

NOM DCI DOSAGE FORME GALENIQUE	LISTE ET/OU LEGISLATION PARTICULIERE	CLASSE PHARMACOLOGIQUE ET/OU THERAPEUTIQUE PRECISE	INDICATION THERAPEUTIQUE SUCCINCTE (DANS LE CADRE DE L'ORDONNANCE)	UTILISATION ET/OU MODE D'EMPLOI
GLUCOPHAGE® Metformine 500 mg comprimé pelliculé	Liste I			
VELMETIA® Sitagliptine 50 mg Metformine 1000 mg Comprimé pelliculé	Liste I			
IMODIUM® Lopéramide 2 mg gélule	Liste II			
BI-PROFENID® Kétoprofène 100 mg Comprimé sécable LP	Liste II			