

# BREVET PROFESSIONNEL PRÉPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2022

SOUS-ÉPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

---

Le sujet, documents et annexes compris, comporte 25 pages numérotées de 1/25 à 25/25. Dès la distribution, le candidat doit s'assurer que cet exemplaire est complet.

|  |                         |
|--|-------------------------|
| <b>DOCUMENT 1 – Monographies du Vidal®</b>                         |                         |
| <b>PYLERA® 140 mg / 125 mg / 125 mg gélule</b>                     | <b>p. 4/25 à 11/25</b>  |
| <b>MOPRAL® 20 mg gélule gastrorésistante</b>                       | <b>p. 12/25 à 20/25</b> |
| <b>LOMEXIN® 600 mg capsule molle vaginale</b>                      | <b>p. 20/25 à 22/25</b> |
| <b>LOMEXIN® 2 % crème</b>  | <b>p. 22/25 à 23/25</b> |
| <b>ROGE CAVAILLES INTIME MYCOLEA+ gel</b>                          | <b>p. 24/25</b>         |
| <b>ANNEXE 1 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie)</b> | <b>p. 25/25</b>         |

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.

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 1/25    |

**Rédiger le commentaire technique écrit** de l'ordonnance reproduite en page 3/25 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 (illustrés ou justifiés) au patient :
  - indiquer deux conseils pour PYLERA® et deux conseils pour LOMEXIN®.
  - indiquer cinq conseils pour chaque pathologie.

**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 : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 2/25    |

Le test HELIKIT de madame DURAND étant positif, le médecin lui remet l'ordonnance suivante :

Docteur MARTIN Bruno  
Généraliste  
3 rue du printemps  
59000 LILLE  
France  
(+ 33) 0320302265  
[bruno.martin@apicrypt.fr](mailto:bruno.martin@apicrypt.fr)  
591162223

LILLE (date du jour)

Madame Martine DURAND  
40 ans

Bismuth 140 mg / Métronidazole 125 mg / Tétracycline 125 mg  
(PYLERA) gélules  
3 gélules matin, midi, soir et au coucher pendant 10 jours

Oméprazole 20 mg (MOPRAL) gélules gastrorésistantes  
1 gélule 2 fois par jour pendant 10 jours

Fenticonazole 600 mg (LOMEXIN) capsule molle  
1 capsule le soir 1 boîte

Fenticonazole 2% (LOMEXIN) crème  
1 application le matin pendant 10 jours 1 tube petit modèle

ROGE CAVAILLES INTIME MYCOLEA + gel lavant : 1 flacon

*En cas d'urgence vitale appeler le 15*

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

*Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté*

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 3/25    |

## DOCUMENT 1

### PYLERA® 140 mg/125 mg/125 mg gél

#### Formes et présentations

Gélule à 140 mg/125 mg/125 mg (oblongue, opaque comportant une impression du logo Aptalis Pharma sur le corps et la mention « BMT » imprimée en rouge sur la coiffe ; blanche) renfermant une poudre blanche et une gélule opaque blanche plus petite contenant une poudre jaune : Flacon de 120, avec fermeture de sécurité-enfant.

#### Composition

|   | p gélule |
|---|----------|
| Sous-citrate de bismuth potassique      | 140 mg   |
| (équivalent à 40 mg d'oxyde de bismuth) |          |
| Métronidazole                           | 125 mg   |
| Tétracycline chlorhydrate               | 125 mg   |

*Excipients* : stéarate de magnésium (E572), talc (E553b), lactose monohydraté. *Enveloppe de la gélule* : dioxyde de titane (E171), gélatine. *Encre d'impression* : oxyde de fer rouge (E172), gomme laque, propylèneglycol.

*Excipients à effet notoire* : lactose monohydraté (61 mg/gélule) ; potassium (32 mg/gélule).

#### Indications

En association à l'oméprazole, Pylera est indiqué dans l'éradication de *Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *Helicobacter pylori*.

#### Posologie et mode d'administration

##### Posologie :

3 gélules de Pylera sont à prendre à chaque prise, et quatre prises quotidiennes sont nécessaires : une prise de 3 gélules après le petit déjeuner, une prise de 3 gélules après le déjeuner, une prise de 3 gélules après le dîner et une prise de 3 gélules au coucher (de préférence après une collation), soit un total de 12 gélules par jour sur une période de 10 jours.

Le traitement s'accompagne de la prise d'une gélule ou d'un comprimé d'oméprazole 20 mg 2 fois par jour, simultanément à la prise de Pylera, au petit déjeuner et au dîner, au cours des 10 jours de traitement.

| Heure de la prise                              | Nbre de gélules de Pylera par prise | Nbre de gélules/comprimés d'oméprazole par prise |
|--|-------------------------------------|--|
| Après le petit déjeuner                        | 3                                   | 1  |
| Après le déjeuner                              | 3                                   | 0  |
| Après le dîner                                 | 3                                   | 1  |
| Au coucher (de préférence après une collation) | 3                                   | 0  |

En cas d'oubli, il est possible de prolonger le schéma posologique au-delà des 10 jours recommandés jusqu'à la prise totale de tous les médicaments prévus dans ce traitement.

Ne jamais prendre de dose double.

Si plus de 4 prises consécutives (1 jour de traitement) ont été oubliées, le médecin prescripteur devra être contacté.

#### Patients insuffisants hépatiques ou rénaux :

Pylera est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi). La sécurité d'emploi et l'efficacité de Pylera chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux n'ont pas été évaluées.

#### Sujets âgés :

L'expérience chez le sujet âgé est limitée. En général, il convient d'être prudent lors de la prescription de Pylera chez les patients âgés compte tenu de la fréquence accrue de l'altération des fonctions hépatique, cardiaque et rénale chez ces patients, de la présence de pathologies concomitantes ou de la prise concomitante d'autres médicaments.

#### Population pédiatrique :

Pylera est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (cf Contre-indications) et est déconseillé chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans.

#### Mode d'administration :

Voie orale.

Les gélules de Pylera et les gélules/comprimés d'oméprazole doivent être avalés après un repas, et avec un grand verre d'eau (250 ml) en particulier au moment du coucher afin de réduire le risque d'ulcération œsophagienne lié au chlorhydrate de tétracycline (cf Effets indésirables).

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 4/25    |

## Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Population pédiatrique (jusqu'à 12 ans).
- Insuffisance rénale ou hépatique.
- Hypersensibilité aux substances actives, aux autres dérivés nitro-imidazolés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

## Mises en garde et précautions d'emploi

De rares cas d'encéphalopathies associées à des doses excessives de produits contenant du bismuth en traitement prolongé, et réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés. A ce jour, aucun cas d'encéphalopathie n'a été rapporté avec l'utilisation de Pylera (cf Effets indésirables).

Des cas de neuropathies périphériques ont été rapportés chez des patients traités par métronidazole, en général au long cours. Bien que peu probable, la survenue de signes neurologiques anormaux nécessite un arrêt immédiat du traitement par Pylera. Pylera devra être administré avec prudence chez les patients atteints de troubles du système nerveux central (cf Effets indésirables).

La survenue d'une candidose buccale, d'une vulvovaginite ou d'un prurit anal, principalement dus à une prolifération de *Candida albicans*, est possible au cours d'un traitement par tétracycline et peut nécessiter le recours à un antifongique. Une prolifération de micro-organismes coliformes résistants, tels *Pseudomonas* spp et *Proteus* spp, à l'origine de diarrhées, peut être associée. Des cas plus graves à type d'entérocologie due à une surinfection à staphylocoque résistant ou de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* ont parfois été rapportés avec la tétracycline. En cas de surinfection, le traitement par Pylera doit être interrompu et un traitement adéquat doit être instauré (cf Effets indésirables).

Une photosensibilité se manifestant par une réaction cutanée excessive suite à une exposition au soleil a été observée chez certains patients sous tétracyclines. Il convient d'informer les patients susceptibles d'être exposés au soleil ou aux ultraviolets de la possibilité d'une telle réaction avec les tétracyclines. Le traitement devra être interrompu dès les premiers signes d'érythème cutané.

La prise avec une quantité suffisante de boisson est recommandée, en particulier lors de la prise au coucher de Pylera (Pylera ayant comme composant le chlorhydrate de tétracycline), afin de réduire le risque d'œsophagite et d'ulcération œsophagienne (cf Effets indésirables).

Le métronidazole doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des signes ou des antécédents de dyscrasie sanguine. De rares cas de leucopénie de faible intensité ont été mis en évidence lors d'une

utilisation prolongée de métronidazole (cf Effets indésirables).

Une diminution de la posologie des anticoagulants oraux, comme la warfarine, peut être nécessaire au cours du traitement par Pylera (le métronidazole peut prolonger le temps de prothrombine). Il convient de surveiller le temps de prothrombine. Aucune interaction avec l'héparine n'a été mise en évidence (cf Interactions). L'oméprazole étant susceptible de retarder l'élimination de la warfarine, une diminution de la posologie de la warfarine peut être nécessaire.

La consommation d'alcool doit être évitée pendant un traitement par Pylera et jusqu'à 24 heures au moins après la fin du traitement (cf Interactions).

Des cas de pseudotumeurs cérébrales (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) observées chez l'adulte ont été associés à l'utilisation des tétracyclines, lesquelles se manifestent habituellement par des céphalées et une vision trouble. Même si une résolution rapide des signes et symptômes associés est observée à l'arrêt du traitement, des séquelles permanentes sont cependant possibles (cf Effets indésirables, Interactions : Interactions avec les rétinoïdes).

De rares cas de syndromes myasthéniques ont été mis en évidence avec les tétracyclines. La prudence s'impose chez les patients atteints de myasthénie en raison d'un risque d'aggravation de leur état (cf Effets indésirables).

L'usage concomitant de tétracycline et de méthoxyflurane provoquent une toxicité rénale d'évolution fatale. En conséquence, l'utilisation du méthoxyflurane doit être évitée chez les patients prenant Pylera.

Pylera contient environ 96 mg de potassium par dose (3 gélules contenant 32 mg de potassium chacune). A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.

Pylera contient également du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

L'absorption des rayons X par le bismuth peut interagir avec les procédures diagnostiques des voies digestives utilisant des rayons X.

Le bismuth peut occasionner une coloration noire des selles. Cette coloration est passagère, sans gravité et n'entrave pas les résultats des tests standards de recherche de sang occulte.

Le métronidazole peut interférer avec certaines méthodes de dosages sériques biochimiques, comme l'aspartate aminotransférase (ASAT, SGOT), l'alanine aminotransférase (ALAT, SGPT), la lactate déshydrogénase (LDH), les triglycérides et la glucose hexokinase. Des résultats nuls peuvent être observés. Tous les dosages lors desquels des interférences ont

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 5/25    |

été rapportées, impliquent un couplage enzymatique du dosage avec l'oxydoréduction de la nicotinamide (NAD). L'interférence est due à la similarité entre le pic d'absorbance du NADH (340 nm) et celui du métronidazole (322 nm) à pH 7.

Des cas d'hépatotoxicité sévère/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas entraînant une issue fatale avec une survenue très rapide après l'initiation du traitement chez des patients atteints du syndrome de Cockayne, ont été rapportés avec des produits contenant du métronidazole destinés à une utilisation systémique. Dans cette population, le métronidazole doit donc être utilisé après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque et uniquement si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue.

Il faut informer les patients atteints du syndrome de Cockayne de rapporter immédiatement tous les symptômes de lésions hépatiques potentielles à leur médecin et d'arrêter la prise de métronidazole.

## Interactions

### Interactions médicamenteuses :

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite avec Pylera. Par conséquent, la rubrique suivante présente les interactions observées avec les divers composants de Pylera, telles que rapportées dans les Résumés des caractéristiques des produits respectifs et dans la littérature.

Le recours à d'autres traitements concomitants administrés chez les patients recevant Pylera devra faire l'objet d'une évaluation avant toute instauration du traitement. Bien qu'aucune interaction spécifique avec cette association n'ait été mise en évidence, les patients recevant un nombre élevé de traitements concomitants présentent généralement un risque accru de survenue d'effets indésirables et doivent par conséquent faire l'objet d'une attention particulière.

### Interactions avec le bismuth :

La ranitidine améliore l'absorption du bismuth.

L'oméprazole augmente l'absorption du bismuth.

Par conséquent, il est recommandé de prendre Pylera et l'oméprazole après les repas, afin de réduire l'absorption du bismuth.

### Interactions avec le métronidazole :

- Lithium : d'après les quelques cas observés, le métronidazole peut favoriser des signes de toxicité au

lithium chez les patients recevant de fortes doses de lithium. Un suivi strict des concentrations en lithium est recommandé chez de tels patients.

- Alcool/disulfirame : il est bien établi que le métronidazole occasionne une réaction de type disulfirame avec l'alcool (crampes abdominales, nausées, vomissements, céphalées, rougeurs faciales). Des réactions psychotiques ont été rapportées chez les patients alcooliques prenant du métronidazole et étant sous disulfirame dans les 2 semaines précédentes.

- Anticoagulants : le métronidazole peut potentialiser l'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres anticoagulants oraux dérivés de la coumarine, entraînant un allongement du temps de prothrombine. Par conséquent, un suivi des patients avec un ajustement posologique approprié des anticoagulants est justifié au cours du traitement par Pylera.

- Phénytoïne, phénobarbital : l'administration concomitante de médicaments responsables d'une induction des enzymes microsomaux hépatiques, comme la phénytoïne ou le phénobarbital, peut accélérer l'élimination du métronidazole et entraîner une diminution des concentrations plasmatiques. Une altération de la clairance de la phénytoïne a également été mise en évidence dans de telles situations. La pertinence clinique d'une diminution de l'exposition systémique au métronidazole est inconnue dans la mesure où la contribution relative de son activité antimicrobienne au niveau systémique et local à l'égard de *Helicobacter pylori* n'a pas été établie.

- 5-Fluoro-uracile : le métronidazole diminue la clairance du 5-fluoro-uracile et peut de ce fait augmenter la toxicité du 5-fluorouracile.

- Ciclosporine : les patients sous Pylera recevant de la ciclosporine présentent un risque d'augmentation des concentrations sériques en ciclosporine. Si l'administration concomitante est nécessaire, il convient de surveiller attentivement les taux sériques de ciclosporine et de créatinine.

- Busulfan : les taux plasmatiques de busulfan peuvent être augmentés par le métronidazole, d'où la possibilité d'une toxicité sévère du busulfan.

### Interactions avec la tétracycline :

- Méthoxyflurane : une toxicité rénale d'évolution fatale due à l'utilisation concomitante de tétracycline et de méthoxyflurane a été rapportée.

- Anticoagulants : il a été démontré que la tétracycline diminuait l'activité de la prothrombine plasmatique. Par conséquent, un suivi fréquent du traitement par anticoagulants, associé à un ajustement posologique approprié des anticoagulants, est justifié lors de l'instauration du traitement par Pylera.

- Pénicilline : étant donné que les antibiotiques bactériostatiques, tels que ceux de la classe des tétracyclines, peuvent interférer avec l'action bactéricide

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 6/25    |



de la pénicilline, il n'est pas conseillé d'administrer ces médicaments de manière concomitante.

- Antiacides, supplémentation en fer et produits laitiers : l'absorption de la tétracycline est réduite par les antiacides contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium, les suppléments à base de fer, de zinc ou de bicarbonate de sodium ou les produits laitiers. La signification clinique d'une diminution de l'exposition systémique à la tétracycline est inconnue dans la mesure où la contribution relative de son activité antimicrobienne au niveau systémique et local à l'égard de *Helicobacter pylori* n'a pas été établie. Par conséquent, ces médicaments et produits ne doivent pas être utilisés avec Pylera.

- Rétinoïdes : étant donné l'incidence accrue d'hypertension intracrânienne bénigne rapportée avec l'utilisation concomitante de rétinoïdes et de tétracyclines, une telle association doit être évitée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Une interruption du traitement par rétinoïdes pendant la courte période de traitement par Pylera doit être envisagée.

- Atovaquone : la tétracycline peut diminuer la concentration plasmatique en atovaquone.

## Fertilité / grossesse / allaitement

### Grossesse :

Compte tenu des données cliniques disponibles, le chlorhydrate de tétracycline (un composant de Pylera) a des effets sur le développement des dents et du squelette, lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Pylera est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Pylera chez la femme enceinte.

Il n'existe pas de données chez l'animal sur les effets du sous-citrate de bismuth potassique.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour qualifier la toxicité des fonctions de reproduction du sous-citrate de bismuth colloïdal (les propriétés physicochimiques, structurales, biologiques [*in vitro*] et pharmacocinétiques du sous-citrate de bismuth colloïdal sont similaires à celles du sous-citrate de bismuth potassique), de même que pour celle du métronidazole.

### Allaitement :

Le métronidazole est excrété dans le lait maternel en concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma.

On ne sait pas si le sous-citrate de bismuth potassique ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Le chlorhydrate de tétracycline est excrété dans le lait maternel et des malformations dentaires ont été mises

en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités alors que leur mère reçoit du chlorhydrate de tétracycline. Pylera est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

### Fertilité :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une réduction de la fertilité masculine sous métronidazole et sous chlorhydrate de tétracycline (composants de Pylera).

Il n'existe pas de données chez l'animal concernant les effets du sous-citrate de bismuth potassique.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour qualifier la toxicité de reproduction du sous-citrate de bismuth colloïdal (les propriétés physicochimiques, structurales, biologiques [*in vitro*] et pharmacocinétiques du sous-citrate de bismuth colloïdal sont similaires à celles du sous-citrate de bismuth potassique), de même que pour celle du métronidazole (cf Sécurité préclinique).

## Conduite et utilisation de machines

Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques connues des composants de Pylera, aucun effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'est attendu avec ce traitement. Toutefois, aucune étude clinique pour documenter l'absence de tels effets n'a été menée.

Des crises convulsives et des étourdissements ont été rapportés chez des patients traités par métronidazole. Des pseudotumeurs cérébrales (hypertension intracrânienne bénigne) observées chez l'adulte, comportant notamment la survenue d'une vision trouble transitoire, ont été associées à l'usage des tétracyclines (cf Effets indésirables). Il convient d'informer les patients de la possibilité de tels effets indésirables et de leur recommander de ne pas conduire ou utiliser des machines en cas de survenue de ces symptômes.

## Effets indésirables

### a. Résumé du profil de sécurité d'emploi :

Les effets indésirables rapportés avec la prise concomitante de Pylera et d'oméprazole au cours des études cliniques contrôlées, étaient cohérents avec les profils de sécurité d'emploi connus du sous-citrate de bismuth potassique, du métronidazole et du chlorhydrate de tétracycline lorsqu'ils sont administrés séparément.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (très fréquents) avec Pylera sont, par ordre décroissant de fréquence : des selles anormales, une diarrhée, des nausées et une dysgueusie (avec goût métallique).

Des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell : potentiellement fatal) ont été rapportées lors de l'utilisation de Pylera et de ses composants individuels, le métronidazole et la tétracycline. En cas

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 7/25    |

d'apparition d'effets indésirables cutanés sévères, le traitement par Pylera doit être immédiatement arrêté.

**b. Résumé des effets indésirables :**

Les effets indésirables proviennent de données issues de trois études cliniques contrôlées de phase III (540 patients exposés au Pylera) et de données postcommercialisation (incluant notifications spontanées, rapports réglementaires et données de la littérature).

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie comme suit : 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).

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

| Classe de systèmes d'organes : Terme préféré      |   |
|---|---|
| Fréquence   | Effets indésirables   |
| <i>Infections et infestations</i>                 |   |
| Fréquent  | Infection vaginale  |
| Peu fréquent                                      | Candidose, candidose buccale, candidose vaginale  |
| <i>Affections du système immunitaire</i>          |   |
| Peu fréquent                                      | Hypersensibilité médicamenteuse   |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> |   |
| Fréquent  | Anorexie, diminution de l'appétit   |
| <i>Affections psychiatriques</i>                  |   |
| Peu fréquent                                      | Anxiété, dépression, insomnie   |
| <i>Affections du système nerveux</i>              |   |
| Très fréquent                                     | Dysgueusie (incluant goût métallique*)  |
| Fréquent  | Céphalées, sensations vertigineuses, somnolence   |
| Peu fréquent                                      | Hypoesthésie, paresthésie, amnésie, tremblements  |
| Fréquence indéterminée                            | Méningite aseptique   |
| <i>Affections oculaires</i>                       |   |
| Peu fréquent                                      | Vision trouble  |
| <i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>   |   |
| Peu fréquent                                      | Vertige   |
| <i>Affections gastro-intestinales</i>             |   |
| Très fréquent                                     | Diarrhée, nausée, selles anormales (incluant selles noires*)  |
| Fréquent  | Vomissements, douleurs abdominales (incluant douleurs abdominales hautes), dyspepsie, constipation, sécheresse buccale, flatulences |
| Peu fréquent                                      | Œdème de la langue, ulcération buccale, stomatite, distension abdominale, éructations, décoloration de la langue                    |
| <i>Affections hépatobiliaires</i>                 |   |

|  |  |
|--|--|
| Fréquent   | Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase   |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>           |  |
| Fréquent   | Éruption cutanée (incluant éruption maculopapuleuse, rash prurigineux)   |
| Peu fréquent   | Urticaire, prurit  |
| Fréquence indéterminée   | Vésicule/bulle cutanée, exfoliation cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), syndrome DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) |
| <i>Affections du rein et des voies urinaires</i>               |  |
| Fréquent   | Chromaturie  |
| <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> |  |
| Fréquent   | États asthéniques**  |
| Peu fréquent   | Douleur thoracique, gêne thoracique  |

MedDRA Version 11.0.

\* Terme du plus bas niveau (LLT).

\*\* Terme du plus haut niveau (HLT).

**c. Description de quelques effets indésirables :**

Des selles noires et une décoloration de la langue peuvent survenir avec les composants bismuthés, en raison d'une transformation en sulfure de bismuth dans l'appareil digestif ; la stomatite a été attribuée aux sels de bismuth, mais a également été rapportée avec l'utilisation du métronidazole.

Comme les autres antimicrobiens, la tétracycline peut conduire au développement de surinfections. Les candidoses (buccales et vaginales) sont probablement dues à la tétracycline.

La somnolence, la dysgueusie, les céphalées et la chromaturie (coloration sombre des urines) sont probablement dues au métronidazole.

Des élévations réversibles et transitoires des transaminases ont été observées au cours des études cliniques de Pylera.

**Événements indésirables rapportés avec les composants bismuthés mais n'ayant pas été observés avec Pylera :**

L'encéphalopathie a été associée à l'utilisation de fortes doses de divers sels de bismuth sur des périodes prolongées.

**Événements indésirables rapportés avec le métronidazole :**

- Une leuconéutropénie réversible en cas de traitement prolongé ; dans de rares cas, une thrombocytopénie réversible.
- Des crises convulsives ont été associées à un traitement par métronidazole (en général à de fortes doses ou chez l'insuffisant rénal).
- Une neuropathie périphérique a été rapportée chez des patients traités par métronidazole, en général sur de longues périodes. L'arrêt du métronidazole ou une



diminution de la posologie permettent généralement une résolution complète ou une amélioration de la neuropathie ; chez certains patients toutefois, une persistance des symptômes est possible en dépit de ces mesures.

- Anaphylaxie, dysurie, cystite, incontinence, pancréatite et entérocolite pseudomembraneuse.
- De très rares cas d'encéphalopathie, d'hépatite cholestatique et d'ictère ont été observés avec le métronidazole.

**Événements indésirables rapportés avec le chlorhydrate de tétracycline mais n'ayant pas été observés avec Pylera :**

- La colite pseudomembraneuse causée par une prolifération excessive de *Clostridium difficile* est une possible complication des traitements par tétracycline ; comme avec les autres antibiotiques, d'autres surinfections sont possibles.
- Certains cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés chez des patients recevant de fortes doses de tétracycline et chez des patients insuffisants rénaux.
- Avec la tétracycline, une altération de la fonction rénale a été rapportée, celle-ci étant majorée en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Ces effets sont proportionnels à la dose. De rares cas d'insuffisance rénale et de néphrite interstitielle aiguë ont été observés.
- Une décoloration dentaire permanente peut survenir au cours du développement dentaire. Une hypoplasie de l'émail a également été rapportée.
- Une ulcération œsophagienne a été rapportée avec la tétracycline, en particulier après ingestion de gélules ou de comprimés administrés avec une quantité insuffisante de boisson au moment du coucher.
- Bien que rares, des cas d'anémie hémolytique, de thrombocytopénie, de purpura thrombocytopénique, de neutropénie et d'éosinophilie ont été observés avec l'utilisation des tétracyclines.
- Des cas de pseudotumeurs cérébrales (hypertension intracrânienne bénigne) ont été rapportés chez l'adulte traité par tétracyclines ; la survenue d'un bombement des fontanelles a été mise en évidence chez des nourrissons traités par tétracyclines.
- Occasionnellement, une augmentation de la faiblesse musculaire (syndrome myasthénique) a été rapportée sous tétracycline chez les patients atteints de myasthénie.
- La photosensibilité, rapportée avec la plupart des cyclines, se produit très rarement avec la tétracycline et semble de nature phototoxique plutôt que photoallergique. La paresthésie peut être un signe précoce de phototoxicité imminente.
- Pharyngite, anaphylaxie, dermatite exfoliative et pancréatite.

**d. Population pédiatrique :**

Pylera est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans et ne doit pas être utilisé chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.

**e. Autres populations particulières :**

**Sujets âgés :**

L'expérience chez le patient âgé est limitée. Aucun problème de sécurité d'emploi particulier n'a été identifié.

**Insuffisants hépatiques :**

Au cours des études cliniques avec Pylera, des augmentations transitoires d'intensité légère à modérée des enzymes hépatiques ont été observées. Pylera est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques (cf Contre-indications).

**Insuffisants rénaux :**

Pylera est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf Contre-indications). Aucune insuffisance rénale n'a été imputée à Pylera au cours des études cliniques.

**Surdosage**

En cas de surdosage, il convient de contacter un médecin, un centre antipoison ou le service des urgences le plus proche.

**Pharmacodynamie**

Classe pharmacothérapeutique : Associations pour l'éradication de *Helicobacter pylori* (code ATC : A02BD08).

Pylera est une association triple, fixe, disponible sous forme de gélule, contenant du sous-citrate de bismuth potassique, du métronidazole et du chlorhydrate de tétracycline, et indiqué dans l'éradication de *Helicobacter pylori* en association avec l'oméprazole (quadrithérapie).

**Mécanisme d'action :**

**Bismuth :**

L'effet exact du bismuth dans le traitement des infections à *Helicobacter pylori* reste inconnu. Il semble être lié à une toxicité directe sur la fonction membranaire, à une inhibition de la synthèse des protéines et de la paroi cellulaire, à une inhibition de l'activité de l'enzyme uréase, à une prévention du mécanisme de cyto-adhérence, à une synthèse d'ATP et à une action compétitive non spécifique avec le transport du fer.

**Métronidazole :**

Le mécanisme d'action antimicrobien du métronidazole dépend de la réduction de son groupement nitro par la nitroréductase et d'autres réductases, en radicaux nitro anioniques. Ces radicaux altèrent l'ADN bactérien et entraînent l'apoptose.

**Tétracycline :**

La tétracycline se lie spécifiquement au ribosome 30S et bloque l'accès de l'ARNt au complexe ARNm-ribosome, ce qui interfère avec la synthèse protéique.

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 9/25    |

## **Relation entre les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) :**

### **Bismuth :**

La relation PK/PD du sous-citrate de bismuth n'a pas été établie.

### **Métronidazole :**

Son efficacité est principalement liée au rapport  $C_{max}$  (concentration sérique maximale)/CMI (concentration minimale inhibitrice) du pathogène et au rapport ASC (aire sous la courbe)/CMI du pathogène, respectivement.

### **Tétracycline :**

Son efficacité est principalement liée au rapport ASC (aire sous la courbe)/CMI du pathogène.

### **Mécanisme(s) de résistance :**

#### **Bismuth :**

Il a été montré que la résistance au bismuth des bactéries à Gram négatif est liée à la capture et l'utilisation du fer. La résistance à l'action inhibitrice du bismuth est inversement proportionnelle à la concentration en fer et dépend fortement des mécanismes de transport du fer.

#### **Métronidazole :**

Pour *Helicobacter pylori*, la résistance est due aux mutations du gène qui code pour la NADPH-nitroréductase. Ces mutations empêchent la réduction du groupement nitro du métronidazole par la nitroréductase.

#### **Tétracycline :**

Les trois principaux mécanismes de résistance décrits sont les suivants :

- Diminution de l'accumulation de la tétracycline générée soit par une diminution de la pénétration des antibiotiques, soit par l'hyperexpression d'un système d'efflux actif.
- Diminution de l'accès de la tétracycline au ribosome en raison de la présence de protéines protégeant le ribosome.
- Inactivation enzymatique des tétracyclines.

Il existe une résistance croisée totale entre le métronidazole et d'autres imidazolés, et entre la tétracycline et les autres cyclines.

### **Population pédiatrique :**

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de conduire des études avec Pylera dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, compte tenu des problèmes de sécurité d'emploi probables dans cette population (cf Posologie et Mode d'administration pour plus d'informations sur l'utilisation de Pylera dans la population pédiatrique).

## **Pharmacocinétique**

### **Sous-citrate de bismuth potassique (bismuth) :**

Le sous-citrate de bismuth potassique a une demi-vie d'élimination plasmatique et sanguine relativement longue ; par conséquent, une accumulation est observée suite à l'administration répétée de 4 prises de Pylera associées à de l'oméprazole 20 mg 2 fois

par jour pendant 10 jours. L'état d'équilibre plasmatique et sanguin était généralement atteint au jour 4. Les moyennes des concentrations plasmatique et sanguine en bismuth obtenues à l'état d'équilibre au jour 10 étaient inférieures à 50 µg/l chez tous les patients. Toutefois, des concentrations plasmatique et sanguine en bismuth supérieures à 50 µg/l ont été sporadiquement observées chez un nombre limité de patients (12 et 8 sur 28 patients, pour les concentrations plasmatique et sanguine respectivement), avec des concentrations supérieures à 100 µg/l chez 2 patients (concentration sanguine et plasmatique chez l'un et uniquement concentration plasmatique chez l'autre), bien que ces taux élevés étaient transitoires et observés pendant moins de 1 heure dans chaque cas.

Il n'existait pas de différence significative entre les concentrations plasmatique et sanguine en bismuth lors de tous les échantillonnages effectués jusqu'au jour 10 de traitement et à l'état d'équilibre atteint au jour 10, ce qui révèle une distribution du bismuth dans le compartiment sanguin. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale apparente ( $T_{1/2}$ ) du bismuth a été estimée entre 21 et 90 heures. En revanche, en raison d'une liaison possible entre le bismuth et les cellules sanguines, la  $T_{1/2}$  sanguine du bismuth était plus longue (estimée entre 192 et 605 heures selon les patients).

#### **Métronidazole :**

Après administration orale, le métronidazole est bien absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales observées entre 1 et 2 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques du métronidazole sont proportionnelles à la dose administrée, avec une dose orale de 500 mg donnant une concentration plasmatique maximale d'environ 12 µg/ml.

Le métronidazole est retrouvé dans le plasma principalement sous forme inchangée en quantités inférieures à celles du métabolite 2-hydroxyméthyl également présent. Moins de 20 % du métronidazole circulant est lié aux protéines plasmatiques. Le métronidazole est également retrouvé dans le liquide cébrospinal, la salive et le lait maternel en concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma.

La demi-vie moyenne d'élimination du métronidazole chez les volontaires sains est de 8 heures. La voie d'élimination principale du métronidazole et de ses métabolites est la voie urinaire (60 à 80 % de la dose), avec une excrétion fécale comptant pour 6 à 15 % de la dose. Les métabolites présents dans les urines sont principalement issus de l'oxydation des chaînes latérales [1-(β-hydroxyéthyl) 2-hydroxyméthyl-5-nitroimidazole et 2 méthyl-5-nitro-imidazole-1-yl-acide acétique] et d'une glucuroconjugaison, et le métronidazole retrouvé sous forme inchangée compte pour environ 20 % de la dose totale. La clairance rénale du métronidazole est d'environ 10 ml/min/1,73 m<sup>3</sup>.

Une diminution de la fonction rénale n'altère pas les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de métronidazole. Chez les patients insuffisants

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 10/25   |

hépatiques, la clairance plasmatique du métronidazole est diminuée.

#### **Chlorhydrate de tétracycline :**

La tétracycline est absorbée (60 %-90 %) dans l'estomac et dans la partie supérieure de l'intestin grêle. La présence d'aliments, de lait ou de cations peut diminuer de manière significative l'ampleur de l'absorption. Dans le plasma, la tétracycline se lie aux protéines plasmatiques à des degrés différents. La tétracycline se concentre au niveau hépatique dans la bile et est éliminée par les urines et les selles en concentrations élevées sous une forme biologiquement active.

La tétracycline est distribuée dans la plupart des tissus et des liquides corporels. Elle est éliminée dans la bile et subit divers degrés de recirculation entérohépatique. La tétracycline a tendance à se localiser dans les tumeurs, les tissus nécrotiques et ischémiques, le foie et la rate, et forme des complexes orthophosphates tétracycline-calcium au niveau des sites de néoformation osseuse et de développement dentaire. La tétracycline passe facilement la barrière placentaire et est excrétée en grandes quantités dans le lait maternel.

#### **Pylera gélules :**

La traduction clinique de l'activité antimicrobienne contre *Helicobacter pylori* des concentrations sanguines des composants actifs de Pylera, par rapport aux concentrations locales, n'a pas été établie. Une étude comparative de biodisponibilité du métronidazole (375 mg), de la tétracycline (375 mg) et du sous-citrate de bismuth potassique (420 mg, équivalent à 120 mg d'oxyde de bismuth [Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]) administrés soit sous la forme de Pylera, soit en trois présentations distinctes sous la forme de gélules administrées simultanément, a été conduite chez des volontaires sains de sexe masculin. Les paramètres pharmacocinétiques de chaque substance active, qu'elles aient été administrées sous forme de gélules distinctes ou sous la forme de Pylera, étaient similaires.

Les paramètres pharmacocinétiques du métronidazole, du chlorhydrate de tétracycline et du bismuth ont également été évalués suite à l'administration de Pylera à jeun ou après un repas. L'ingestion d'aliments réduisait l'absorption systémique des trois composants de Pylera, avec des valeurs d'ASC pour le métronidazole, le chlorhydrate de tétracycline et le bismuth diminuées de 6 %, 34 % et 60 %, respectivement. La baisse de l'absorption des trois composants de Pylera en présence d'aliments n'est pas considérée comme cliniquement significative. L'augmentation du temps de rétention gastrique est probablement bénéfique, dans la mesure où elle prolonge l'exposition de *Helicobacter pylori* au bismuth, au métronidazole et au chlorhydrate de tétracycline. Il convient d'administrer Pylera après les repas (petit déjeuner, déjeuner et dîner) et au coucher (de préférence avec un en-cas), en association avec l'oméprazole deux fois par jour (au petit déjeuner et au dîner) : cf Posologie et Mode d'administration.

#### **Oméprazole gélules :**

L'effet de l'oméprazole sur l'absorption du bismuth a été évalué chez 34 volontaires sains prenant du Pylera (quatre fois par jour), avec ou sans oméprazole (20 mg deux fois par jour), pendant 6 jours.

En présence d'oméprazole, l'absorption du bismuth présent dans Pylera était significativement augmentée, par rapport à une administration sans oméprazole.

En l'absence d'oméprazole, la C<sub>max</sub> et l'ASC sont respectivement de 8,1 (CV 84 %) et de 48,5 (CV 28 %), tandis qu'en présence d'oméprazole, la C<sub>max</sub> et l'ASC sont respectivement de 25,5 (CV 69 %) et de 140,9 (CV 42 %).

Une neurotoxicité dépendante de la concentration est associée à une utilisation à long terme du bismuth, et sa survenue est peu probable avec une administration à court terme ou à des concentrations sanguines à l'état d'équilibre inférieures à 50 ng/ml. Un patient a présenté de manière transitoire une concentration maximale en bismuth (C<sub>max</sub>) supérieure à 50 ng/ml (73 ng/ml) suite à des doses répétées de Pylera associées à de l'oméprazole. Le patient n'a pas présenté de symptômes de neurotoxicité au cours de l'étude. Il n'existe aucune preuve clinique suggérant qu'une exposition à court terme à des concentrations C<sub>max</sub> supérieures à 50 ng/ml soit associée à une neurotoxicité.

L'influence d'une insuffisance rénale ou hépatique sur l'exposition de Pylera n'a pas été évaluée, bien que l'exposition au métronidazole et au chlorhydrate de tétracycline ait été étudiée (cf Posologie et Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables).

### **Modalités de conservation**

#### **Durée de conservation :**

3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **Prescription / délivrance / prise en charge**

LISTE I

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 11/25   |

# MOPRAL® 20 mg gél gastrorésis

## Formes et présentations

Gélule gastrorésistante à 10 mg (corps rose opaque portant la mention « 10 » et tête rose opaque marquée « A/OS ») contenant des granulés gastrorésistants : Flacons de 14 et de 30.  
Gélule gastrorésistante à 20 mg (corps rose opaque portant la mention « 20 » et tête marron rouge opaque marquée « A/OM ») contenant des granulés gastrorésistants : Flacons de 7, de 14 et de 30.

## Composition

|                  |          |
|------------------|----------|
|                  | p gélule |
| Oméprazole (DCI) | 10 mg    |
| ou               | 20 mg    |

**Excipients (communs) :** phosphate disodique dihydraté, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, mannitol, acide méthacrylique-copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1) dispersion 30 %, cellulose microcristalline, macrogol (polyéthyléneglycol 400), laurilsulfate de sodium. **Enveloppe des gélules :** oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171), gélatine, stéarate de magnésium, laurilsulfate de sodium, encre (contenant de la laque, de l'ammoniaque, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde de fer noir (E 172)), silice colloïdale anhydre, paraffine liquide. **Calibrage :** n° 3 (gél 10 mg) ; n° 2 (gél 20 mg).

**Excipient à effet notoire :** chaque gélule contient : 4 mg de lactose (gél 10 mg) ou 8 mg de lactose (gél 20 mg).

## Indications

### Adultes :

- Traitement des ulcères duodénaux.
- Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux.
- Traitement des ulcères gastriques.
- Prévention des récurrences d'ulcères gastriques.
- En association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque.
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux.
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

### Utilisation pédiatrique :

Enfant à partir de 1 an et ≥ 10 kg :

- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

### Enfant de plus de 4 ans et adolescent :

- En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H pylori*.

## Posologie et mode d'administration

### Posologie :

#### Adultes :

##### Traitement des ulcères duodénaux :

La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodéal évolutif est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 2 semaines. Chez les patients avec une cicatrisation incomplète après le traitement initial, la cicatrisation sera généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose de 40 mg de Mopral une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines. Coût du traitement journalier : 0,21 à 0,79 euro(s).

##### Prévention des récurrences des ulcères duodénaux :

Pour la prévention des récurrences de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par *H pylori* ou lorsque l'éradication de *H pylori* n'est pas possible, la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez certains patients, une dose journalière de 10 mg peut être suffisante. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée à 40 mg. Coût du traitement journalier : 0,19 à 0,79 euro(s).

##### Traitement des ulcères gastriques :

La dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 40 mg de Mopral une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines. Coût du traitement journalier : 0,21 à 0,79 euro(s).

##### Prévention des récurrences des ulcères gastriques :

Pour la prévention de la récurrence chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg de Mopral une fois par jour. Coût du traitement journalier : 0,21 à 0,79 euro(s).

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 12/25   |



### **Éradication de *H pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale :**

Pour l'éradication de *H pylori*, le choix des antibiotiques devra prendre en compte la tolérance individuelle du patient et devra tenir compte des profils de résistance locaux, régionaux et nationaux, ainsi que des recommandations en vigueur.

- Mopral 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Mopral 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Mopral 40 mg une fois par jour avec l'amoxicilline 500 mg et le métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun des deux trois fois par jour pendant une semaine.

Si le patient présente encore *H pylori* après cette trithérapie, le traitement peut être répété.  
Coût du traitement journalier : 0,41 à 0,79 euro(s).

### **Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS :**

Pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS, la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement.  
Coût du traitement journalier : 0,21 à 0,39 euro(s).

### **Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque :**

Pour la prévention des ulcères gastriques ou duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent d'hémorragie digestive haute), la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour.  
Coût du traitement journalier : 0,21 à 0,39 euro(s).

### **Traitement de l'œsophagite par reflux :**

La dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients ayant une œsophagite sévère, la dose recommandée est 40 mg de Mopral une fois par jour, et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.  
Coût du traitement journalier : 0,21 à 0,79 euro(s).

### **Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux :**

Après cicatrisation des œsophagites par reflux, le traitement d'entretien recommandé est 10 mg de Mopral une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20-40 mg de Mopral une fois par jour.  
Coût du traitement journalier : 0,19 à 0,79 euro(s).

### **Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique :**

La dose recommandée est 20 mg de Mopral par jour. Certains patients répondent à la dose de 10 mg par jour et, par conséquent, la posologie peut être ajustée individuellement. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement par 20 mg de Mopral par jour, des investigations supplémentaires sont recommandées.  
Coût du traitement journalier : 0,19 à 0,39 euro(s).

### **Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison :**

Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg de Mopral. Tous les patients ayant une maladie sévère et une réponse inadaptée aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 90 % d'entre eux ont été maintenus à des doses comprises entre 20 et 120 mg de Mopral par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.  
Coût du traitement journalier : 0,21 à 2,37 euro(s).

### **Population pédiatrique :**

#### **Chez l'enfant à partir de 1 an et ≥ 10 kg :**

#### **Traitement de l'œsophagite par reflux, traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien :**

Les posologies recommandées sont les suivantes :

| Age     | Poids      | Posologie  |
|---------|------------|--|
| ≥ 1 an  | 10 à 20 kg | 10 mg une fois par jour<br>La posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour si nécessaire<br>Coût du traitement journalier : 0,19 à 0,39 euro(s) |
| ≥ 2 ans | > 20 kg    | 20 mg une fois par jour<br>La posologie peut être augmentée à 40 mg une fois par jour si nécessaire<br>Coût du traitement journalier : 0,21 à 0,79 euro(s) |

#### **Œsophagite par reflux :**

La durée du traitement est de 4 à 8 semaines.

#### **Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien :**

La durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 2 à

4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées.

### Adolescent et enfant de plus de 4 ans :

#### Traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H pylori* :

Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles locales, régionales et nationales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques. Le traitement devra être surveillé par un spécialiste. Les posologies recommandées sont les suivantes :

| Poids      | Posologie  |
|------------|--|
| 15 - 30 kg | Association avec deux antibiotiques : Mopral 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine Coût du traitement journalier : 0,39 euro(s) |
| 31 - 40 kg | Association avec deux antibiotiques : Mopral 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine Coût du traitement journalier : 0,41 à 0,79 euro(s)              |
| > 40 kg    | Association avec deux antibiotiques : Mopral 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine Coût du traitement journalier : 0,41 à 0,79 euro(s)                                      |

#### Populations particulières :

##### Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf Pharmacocinétique).

##### Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire (cf Pharmacocinétique).

##### Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf Pharmacocinétique).

#### Mode d'administration :

Il est recommandé de prendre les gélules de Mopral le matin et de les avaler en entier avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées ni croquées.

#### Chez les patients ayant des difficultés de déglutition et chez les enfants capables de boire ou d'avalier des aliments semi-liquides :

Les patients peuvent ouvrir les gélules et avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou après mélange avec un aliment légèrement acide comme, par

exemple : jus de fruit, compote de pomme ou eau non gazeuse. On doit conseiller aux patients de prendre le mélange immédiatement (ou dans les 30 minutes) et de toujours remuer le mélange juste avant de le boire, puis de rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire.

Les patients peuvent également sucer la gélule et avaler les granulés avec un demi-verre d'eau. Les granulés gastrorésistants ne doivent pas être mâchés.

#### Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (cf Interactions).

#### Mises en garde et précautions d'emploi

- En présence de tout symptôme alarmant (tel que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématurie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être écartée car le traitement peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.
- L'association concomitante d'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (cf Interactions). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite (ex : surveillance de la charge virale) est recommandée associée à une augmentation de la dose de l'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'oméprazole ne doit pas être dépassée.
- L'oméprazole, comme tous les médicaments antisécrétoires gastriques acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypo ou achlorhydrie. Ceci devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12.
- L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et à la fin d'un traitement avec l'oméprazole, le risque d'interactions avec les produits métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée (cf Interactions). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.
  - Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 14/25   |



inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'oméprazole pendant au moins 3 mois, et dans la plupart des cas pendant 1 an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP. Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

- Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.
- Lupus érythémateux cutané Subaigu (LECS) : Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à de très rares cas de LECS. Si des lésions surviennent, en particulier sur les zones de la peau exposées au soleil, et si elles sont accompagnées d'arthralgies, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de la santé devrait envisager l'arrêt de Mopral. L'apparition d'un LECS après un traitement antérieur avec un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.
- Interférence avec les tests de laboratoire : L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par l'oméprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (cf Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.
- Population pédiatrique :

Certains enfants atteints d'affections chroniques peuvent nécessiter un traitement à long terme bien que cela ne soit pas recommandé.

- Mopral contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'une déficience en LAPP lactase ou d'une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales, comme une infection par *Salmonella* et par *Campylobacter* et possiblement par *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés (cf Pharmacodynamie).
- Comme dans tous les traitements à long terme, en particulier lorsque la période de traitement est supérieure à un an, une surveillance régulière des patients est nécessaire.

### Interactions

#### Interactions médicamenteuses :

#### **Effets de l'oméprazole sur la pharmacocinétique des autres substances actives :**

#### **Substances actives dont l'absorption est dépendante du pH :**

La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement par l'oméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH.

- Nelfinavir, atazanavir :  
Les concentrations plasmatiques de l'atazanavir et du nelfinavir diminuent en cas de coadministration avec l'oméprazole.  
L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).  
L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 de 75-90 %.  
L'interaction pourrait également entraîner une inhibition du CYP2C19.  
L'administration concomitante d'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).  
L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 15/25   |

en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour.

- Digoxine : un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine chez des sujets sains augmente la biodisponibilité de la digoxine de 10 %. La toxicité de la digoxine est rarement rapportée. Cependant, il faut être prudent chez les patients âgés lorsque l'oméprazole est administré à de fortes doses. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.
- Clopidogrel : les résultats des études menées chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/ pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (pour une dose de charge de 300 mg/suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) et l'oméprazole (80 mg par jour par voie orale) entraînant une diminution moyenne de 46 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et entraînant une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 16 % en moyenne. Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'oméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées à la fois dans les études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Autres substances actives : l'absorption du posaconazole, de l'erlotinib, du kétoconazole et de l'itraconazole est significativement diminuée et l'efficacité clinique peut donc être affaiblie. L'association concomitante du posaconazole et de l'erlotinib avec l'oméprazole doit être évitée.

#### **Substances actives métabolisées par le CYP2C19 :**

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'oméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des substances actives métabolisées par le CYP2C19, la métabolisation peut être diminuée et l'exposition systémique de ces substances augmentée. Des exemples de tels médicaments sont la R-warfarine et les autres antivitamines K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.

- Cilostazol : l'oméprazole administré à la dose de 40 mg à des sujets sains dans une étude en cross-over a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC pour le cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et pour l'un de ses métabolites actifs de 28 % et 69 % respectivement.
- Phénytoïne : il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne durant les deux premières semaines qui suivent l'initiation d'un traitement par oméprazole. Si un ajustement de

dose de phénytoïne est réalisé, une surveillance et des ajustements de doses successifs peuvent être nécessaires jusqu'à la fin du traitement par oméprazole.

#### **Mécanisme inconnu :**

##### **Saquinavir :**

Il résulte de l'administration concomitante d'oméprazole avec du saquinavir/ritonavir une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 70 % pour le saquinavir, ceci associé à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.

##### **Tacrolimus :**

L'administration concomitante d'oméprazole augmente les concentrations sériques du tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus, si nécessaire.

##### **Méthotrexate :**

Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par oméprazole peut être nécessaire.

#### **Effets des autres substances actives sur la pharmacocinétique de l'oméprazole :**

##### **Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4 :**

Comme l'oméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4, des substances actives connues pour inhiber le CYP2C19 ou le CYP3A4 (telles que la clarithromycine et le voriconazole) peuvent conduire à une augmentation des taux sériques d'oméprazole par diminution de sa métabolisation. L'administration concomitante du voriconazole a entraîné plus d'un doublement de l'exposition à l'oméprazole. L'oméprazole à forte dose a été bien toléré, l'ajustement des doses d'oméprazole n'est généralement pas nécessaire. Cependant, un ajustement de dose peut être nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

##### **Inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4 :**

Des substances actives connues pour être inductrices du CYP2C19 ou du CYP3A4 ou des deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'oméprazole par augmentation de sa métabolisation.

#### **Fertilité / grossesse / allaitement**

##### **Grossesse :**

Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1000 résultats d'expositions) indiquent qu'il n'y a aucun effet indésirable de l'oméprazole lors de la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. L'oméprazole peut être utilisé lors de la grossesse.

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 16/25   |

## Allaitement :

L'oméprazole est excrété dans le lait maternel, mais n'a probablement pas d'influence sur l'enfant s'il est utilisé à dose thérapeutique.

## Fertilité :

Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

## Conduite et utilisation de machines

Mopral n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (cf Effets indésirables). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

## Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 % des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

### Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classe de systèmes d'organes                               |   |
|--|---|
| Fréquence  | Effet indésirable   |
| <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> |   |
| Rare   | Leucopénie, thrombocytopénie  |
| Très rare  | Agranulocytose, pancytopénie  |
| <i>Affections du système immunitaire</i>                   |   |
| Rare   | Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique   |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>          |   |
| Rare   | Hyponatrémie  |
| Indéterminée   | Hypomagnésémie ; une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie |
| <i>Affections psychiatriques</i>                           |   |
| Peu fréquent   | Insomnie  |
| Rare   | Agitation, confusion, dépression  |

|  |  |
|--|--|
| Très rare  | Agressivité, hallucinations  |
| <i>Affections du système nerveux</i>                           |  |
| Fréquent   | Céphalées  |
| Peu fréquent   | Étourdissements, paresthésie, somnolence   |
| Rare   | Troubles du goût   |
| <i>Affections oculaires</i>                                    |  |
| Rare   | Vision trouble   |
| <i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>                |  |
| Peu fréquent   | Vertiges   |
| <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>  |  |
| Rare   | Bronchospasme  |
| <i>Affections gastro-intestinales</i>                          |  |
| Fréquent   | Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins) |
| Rare   | Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale  |
| Indéterminée   | Colite microscopique   |
| <i>Affections hépatobiliaires</i>                              |  |
| Peu fréquent   | Augmentation des enzymes hépatiques  |
| Rare   | Hépatite avec ou sans ictère   |
| Très rare  | Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante                |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>           |  |
| Peu fréquent   | Dermatite, prurit, rash, urticaire   |
| Rare   | Alopécie, photosensibilité   |
| Très rare  | Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique  |
| Indéterminée   | Lupus érythémateux cutané subaigu (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)  |
| <i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>          |  |
| Peu fréquent   | Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres   |
| Rare   | Arthralgies, myalgies  |
| Très rare  | Faiblesses musculaires   |
| <i>Affections du rein et des voies urinaires</i>               |  |
| Rare   | Néphrite interstitielle  |
| <i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>       |  |
| Très rare  | Gynécomastie   |
| <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> |  |
| Peu fréquent   | Malaise, œdème périphérique  |
| Rare   | Augmentation de la sudation  |

### **Population pédiatrique :**

La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 310 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant de maladies liées à l'acidité gastrique. Les données sur l'usage à long terme sont limitées et proviennent de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'œsophagite érosive sévère pendant une durée allant jusqu'à 749 jours. Le profil des événements indésirables a été généralement identique à celui observé chez les adultes, aussi bien dans les traitements à court et long terme. Il n'existe pas de données à long terme concernant les effets d'un traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance.

### **Surdosage**

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses uniques orales d'oméprazole allant jusqu'à 2400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée) ont été rapportées de façon occasionnelle. Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. De même, des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés. Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec l'augmentation des doses. Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

### **Pharmacodynamie**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC01).

### **Mécanisme d'action :**

L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

### **Effets pharmacodynamiques :**

Tous les effets pharmacodynamiques observés peuvent être expliqués par l'effet de l'oméprazole sur la sécrétion acide.

### **Effet sur la sécrétion acide gastrique :**

Une prise orale d'oméprazole une fois par jour entraîne une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide gastrique sur 24 heures avec un maximum d'effet obtenu après 4 jours de traitement. Avec l'oméprazole 20 mg, une diminution moyenne d'au moins 80 % de l'acidité intragastrique sur 24 heures est alors maintenue chez les patients ayant un ulcère duodéal, avec une diminution moyenne de 70 % environ du pic de débit acide après stimulation par la pentagastrine 24 heures après la prise.

Une prise orale d'oméprazole 20 mg maintient un pH intragastrique  $\geq 3$  pendant en moyenne 17 heures sur une période de 24 heures chez les patients ayant un ulcère duodéal.

La réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique a pour conséquence la réduction/la normalisation de manière dose-dépendante de l'exposition acide de l'œsophage chez les patients ayant du reflux gastro-œsophagien. L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'oméprazole (ASC), et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné.

Il n'a pas été observé de tachyphylaxie lors du traitement par oméprazole.

### **Effet sur *H pylori* :**

*H pylori* est associé à la maladie ulcéreuse gastroduodénale incluant l'ulcère gastrique et l'ulcère duodéal. *H pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H pylori* et l'acide gastrique sont des facteurs importants dans le développement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. *H pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite atrophique, associée à une augmentation du risque de développer un cancer gastrique.

L'éradication de *H pylori* par l'oméprazole associé à des antimicrobiens est associée à des taux élevés de cicatrisation et de rémission à long terme des ulcères gastroduodéaux.

Les bithérapies ont été testées et se sont révélées moins efficaces que les trithérapies. Les bithérapies peuvent cependant être envisagées lors d'une hypersensibilité connue empêchant l'utilisation des trithérapies.

### **Autres effets liés à l'inhibition acide :**

Lors d'un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intra-gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 18/25   |



intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et *Campylobacter* et possiblement par *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée chez certains patients (à la fois des adultes et des enfants) traités au long cours avec l'oméprazole. Les résultats sont considérés comme étant non cliniquement significatifs.

#### **Population pédiatrique :**

Dans une étude non contrôlée menée chez des enfants (1 à 16 ans) atteints d'œsophagite sévère par reflux, l'oméprazole à des doses comprises entre 0,7 et 1,4 mg/kg a amélioré le stade de l'œsophagite dans 90 % des cas et a diminué de manière significative les symptômes de reflux. Au cours d'une étude en simple aveugle, des enfants âgés de 0 à 24 mois ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique de reflux gastro-œsophagien ont été traités avec 0,5 mg, 1 mg ou 1,5 mg d'oméprazole/kg. La fréquence des épisodes de vomissements/régurgitation a diminué de 50 % après 8 semaines de traitement, quelle que soit la dose.

#### **Éradication de *H pylori* chez l'enfant :**

Une étude clinique en double aveugle randomisée (étude Hélot) a conclu à l'efficacité et à la bonne tolérance de l'oméprazole associé à deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) dans le traitement des infections à *H pylori* chez les enfants âgés de 4 ans et plus souffrant de gastrite : taux d'éradication de *H pylori* : 74,2 % (23/31 patients) avec oméprazole + amoxicilline + clarithromycine versus 9,4 % (3/32 patients) avec amoxicilline + clarithromycine. Néanmoins, aucune preuve n'a été apportée quant au bénéfice clinique sur les symptômes dyspeptiques. Cette étude n'apporte aucune information concernant les enfants de moins de 4 ans.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption :**

L'oméprazole et le magnésium d'oméprazole sont instables en milieu acide, et de ce fait l'administration orale se fait sous forme de granulés gastrorésistants en gélules ou comprimés. L'absorption de l'oméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. L'absorption de l'oméprazole se situe au niveau de l'intestin grêle et

est habituellement totale en 3 à 6 heures. La prise concomitante d'aliments n'influence pas la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après l'administration répétée de doses quotidiennes uniques, la biodisponibilité s'élève jusqu'à environ 60 %.

#### **Distribution :**

Le volume de distribution apparent chez le sujet sain est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel. La liaison de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

#### **Biotransformation :**

L'oméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4. De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.

Environ 3 % de la population caucasienne et 15-20 % de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents à celle des sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.

#### **Élimination :**

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Près de 80 % de l'administration d'une dose orale d'oméprazole est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

#### **Linéarité/non-linéarité :**

L'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation non linéaire dose-ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 19/25   |

de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (ex : sulfone). Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

#### **Populations spécifiques :**

##### **Insuffisance hépatique :**

Le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

##### **Insuffisance rénale :**

La pharmacocinétique de l'oméprazole, incluant la biodisponibilité systémique et le taux d'élimination, n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

##### **Sujets âgés :**

Le métabolisme de l'oméprazole est légèrement réduit chez le sujet âgé (75-79 ans).

##### **Population pédiatrique :**

Au cours du traitement à la posologie recommandée chez l'enfant à partir de 1 an, les concentrations plasmatiques ont été similaires à celles observées chez l'adulte. Chez les enfants de moins de 6 mois, la clairance de l'oméprazole est faible en raison de la faible capacité à métaboliser l'oméprazole.

#### **Sécurité préclinique**

Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide. Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du récepteur H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

#### **Modalités de conservation**

**Durée de conservation :** 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

#### **Modalités manipulation / élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

#### **Prescription / délivrance / prise en charge**

LISTE II

## **LOMEXIN® 600 mg caps molle vagin**

### **Formes et présentations**

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

### **Composition**

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

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

*Excipients à effet notoire :* parahydroxybenzoate d'éthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217), lécithine de soja.

### **Indications**

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

### **Posologie et mode d'administration**

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

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

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

Conseils pratiques :

- Toilette avec un savon à pH neutre ou alcalin.
- Le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter les douches vaginales...) et, dans la mesure du possible, de la suppression de facteurs favorisants.
- Pour traiter les extensions vulvaires ou périanales de la mycose, il est recommandé d'associer aux capsules vaginales un lait ou une crème antifongique appliqué(e) localement.
- Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.

### **Contre-indications**

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

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 20/25   |



## Mises en garde et précautions d'emploi

### Mises en garde :

- En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.
- La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du champignon. Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable.
- Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à candida, reconnu pathogène, associé.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient de la lécithine de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticairre, choc anaphylactique).

### Précautions d'emploi :

- En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu.
- Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des candidoses) : cf Posologie et Mode d'administration (Conseils pratiques).

## Interactions

### Interactions médicamenteuses :

### Contre-indiquées :

Préservatifs et diaphragmes en latex : risque de rupture du préservatif ou du diaphragme.

### Déconseillées :

Spermicides : tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.

## Fertilité / grossesse / allaitement

### Grossesse :

Les études par voie orale chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont montré une fœtotoxicité (cf Sécurité préclinique). 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, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au fenticonazole est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nitrate de fenticonazole pendant la grossesse.

### Allaitement :

Chez la femme, l'absorption du nitrate de fenticonazole par la muqueuse vaginale est très faible. Le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel à partir de cette forme topique est a priori négligeable.

## Conduite et utilisation de machines

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

## Effets indésirables

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

## Déclaration des effets indésirables suspectés :

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

## Pharmacodynamie

Le nitrate de fenticonazole est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne.

- L'activité antifongique a été démontrée *in vitro* et s'exerce sur les agents responsables de mycoses cutanéomuqueuses :
  - dermatophytes (trichophyton, épidermophyton, microsporum),
  - candida et autres levures.

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

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 21/25   |

- L'activité antibactérienne a été démontrée *in vitro* vis-à-vis des bactéries Gram +. Son mécanisme d'action, différent de celui des antibiotiques, se situe à plusieurs niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique (inhibition des processus oxydatifs, au niveau des mitochondries), nucléaire (inhibition de la synthèse de l'ARN).

### Pharmacocinétique

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

### Sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administrations répétées conduites par voie orale et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité pour la reproduction réalisées par voie orale n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni de tératogénicité, mais une embryofœtotoxicité chez le rat à partir de 40 mg/kg et chez le lapin à toutes les doses testées.

### Modalités de conservation

*Durée de conservation* : 3 ans.

### Prescription / délivrance / prise en charge

## LOMEXIN® 2 % crème

### Formes et présentations

Crème à 2 % : Tubes de 15 g et de 30 g.

### Composition

|   | p tube  |         |
|---|---------|---------|
|   | de 15 g | de 30 g |
| Fenticonazole (DCI) nitrate             | 300 mg  | 600 mg  |
| (soit en fenticonazole : 1,757 g/100 g) |         |         |

*Excipients* : propylène glycol, lanoline hydrogénée, huile d'amande, esters polyglycoliques d'acides gras (Xalifin 15), alcool cétylique, monostéarate de glycérol, édétate de sodium (E 385), eau purifiée.

*Excipients à effet notoire* : lanoline, alcool cétylique, propylène glycol.

### Indications

#### *Candidoses* :

Les candidoses rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans*.

Cependant, la mise en évidence d'un candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

- Traitement des intertrigos, en particulier génito-cruraux, anaux et périanaux, perlèche. Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.
- Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis.

#### *Dermatophyties* :

- dermatophyties de la peau glabre,
- intertrigos génitaux et cruraux,
- intertrigos des orteils.

#### *Pityriasis versicolor*.

### Posologie et mode d'administration

#### Posologie :

Le produit doit être appliqué après une toilette soigneuse et séchage des lésions à traiter. Après application, masser doucement et régulièrement.

En général, une application par jour est suffisante. En fonction de la sévérité de l'infection, 2 applications par jour peuvent s'avérer nécessaires.

La durée du traitement est fonction du type de micro-organisme et du siège de la mycose ; à titre indicatif :

#### *Candidoses* :

- intertrigos : 2 à 3 semaines,
- onyxis et périonyxis : 2 mois.

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 22/25   |

### **Dermatophyties :**

- dermatophyties de la peau glabre et intertrigos des grands plis : 2 à 4 semaines,
- intertrigos des orteils : 3 à 6 semaines.

### **Pityriasis versicolor :** 2 à 4 semaines.

### **Contre-indications**

Intolérance ou sensibilisation aux dérivés imidazolés (ou aux excipients : lanoline hydrogénée, propylèneglycol).

### **Mises en garde et précautions d'emploi**

- Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication de candida).
- Éviter le contact avec les yeux.
- Ce médicament contient de la lanoline et de l'alcool cétylique, et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
- Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

### **Interactions**

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

### **Fertilité / grossesse / allaitement**

#### **Grossesse :**

Les études par voie orale chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont montré une fœtotoxicité (cf Sécurité préclinique). 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 des malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au fenticonazole est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nitrate de fenticonazole pendant la grossesse.

#### **Allaitement :**

Chez la femme, l'absorption du nitrate de fenticonazole par la peau est très faible. Le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel à partir de cette forme topique est a priori négligeable.

### **Conduite et utilisation de machines**

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

### **Effets indésirables**

- L'apparition d'effets systémiques est peu probable en raison du faible taux de résorption du fenticonazole au niveau de la peau saine. Cependant, sur une peau lésée, une grande surface, chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité.
- Localement, rares manifestations d'intolérance, sensation de brûlure, parfois de prurit, érythème.

### **Pharmacodynamie**

**Classe pharmacothérapeutique : antifongique local, imizadolé (D : dermatologie), code ATC : D01AC12.**

Antifongique de synthèse à large spectre appartenant à la classe des imidazolés.

Le nitrate de fenticonazole est actif sur :

- les dermatophytes (trichophyton, épidermophyton, microsporum) ;
- les levures (candida, Malassezia furfur) ;
- les bacilles et cocci Gram + (streptocoques, staphylocoques)...

Une action inhibitrice de la sécrétion de protéinases acides par Candida albicans a également été mise en évidence in vitro, mais elle n'est pas confirmée in vivo en l'absence d'étude.

### **Pharmacocinétique**

Après application cutanée, le passage systémique est de l'ordre de 0,5 % (taux plasmatiques < 2 ng/ml : limite de détection ; élimination dans les urines et les fèces < 0,5 % de la dose).

Le passage transcutané peut être augmenté en cas de peau lésée.

### **Modalités de conservation**

**Durée de conservation :** 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 23/25   |

# ROGE CAVAILLES INTIME MYCOLEA+ gel

## Présentation

Flacon de 200 ml (EAN 3596490002830).

## Composition

Aqua, cocamidopropyl betaine, PEG-80 hydrogenated glyceryl palmate, PEG-120 methyl glucose dioleate, glycerin, decyl glucoside, sodium lauroyl sarcosinate, polysorbate 20, *Calendula officinalis* flower extract, parfum, potassium olivoyl hydrolyzed oat protein, cocamide MEA, tetrahydrodiferuloylmethane, pullulan, PEG-6 caprylic/capric glycerides, hydroxyphenyl propamidobenzoic acid, *Caesalpinia spinosa* gum, tetrasodium glutamate diacetate, *Azadirachta indica* leaf extract, butylene glycol, pentylene glycol, imidazolidinyl urea, sodium hydroxide, sodium benzoate, potassium sorbate.

## Propriétés

Le soin toilette intime Mycolea+ est particulièrement préconisé pour la toilette des muqueuses en cas d'irritations, de démangeaisons ou d'épisodes de mycose en complément d'un traitement médicamenteux.

Développé avec des gynécologues, ce soin aide à calmer les démangeaisons dès le 1<sup>er</sup> jour et à rétablir le bien-être intime durablement grâce au complexe Mycolea+ :

- un anti-fongique naturel : dérivé du curcuma ;
- des agents apaisants : un actif inspiré de l'avoine et du calendula encapsulé, connu pour ses propriétés adoucissantes et apaisantes ;
- un actif muco-adhésif : polysaccharide naturel, qui adhère aux muqueuses pour diffuser les actifs et garantir une action prolongée.

Base lavante extra-douce, sans savon, pH légèrement alcalin (pH 8) et sans paraben.

## Conseils d'utilisation

Soin lavant intime à usage externe uniquement, à utiliser comme un savon liquide 1 à 2 fois par jour.

Bien rincer après application.

Peut être utilisé pendant 15 jours.

Pour un résultat optimal, utiliser en complément la crème intime apaisante Mycolea+.

## ROGÉ CAVAILLÈS SAS

11, av Dubonnet. 92400 Courbevoie

Tél : 01 46 67 59 60. Fax : 01 46 67 59 68

Site web : [www.rogecavailles.fr](http://www.rogecavailles.fr)

|  |                         |               |              |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| BP Préparateur en Pharmacie                    | Code : NC22SP-BP PP U32 | Session 2022  | <b>SUJET</b> |
| Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit | Durée : 1 heure         | Coefficient 6 | Page 24/25   |

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

**PAGE AU FORMAT A3**

**ANNEXE 1 (À RENDRE AVEC LA COPIE)**

**TABLEAU DES SPÉCIALITÉS**

| <b>NOM<br/>DCI<br/>DOSAGE<br/>FORME GALENIQUE</b>   | <b>LISTE ET/OU<br/>LEGISLATION<br/>PARTICULIERE</b> | <b>CLASSE PHARMACOLOGIQUE<br/>ET/OU THERAPEUTIQUE PRECISE</b> | <b>INDICATION THERAPEUTIQUE<br/>SUCCINCTE (DANS LE CADRE DE<br/>L'ORDONNANCE)</b> | <b>UTILISATION ET/OU MODE D'EMPLOI</b> |
|---|---|---|---|--|
| PYLERA®<br>140 mg / 125 mg / 125 mg<br>Sous-citrate de bismuth<br>potassique 140 mg<br>Métronidazole 125 mg<br>Tétracycline chlorhydrate<br>125 mg<br>Gélules | Liste I   |   |   |  |
| MOPRAL® 20 mg<br>Oméprazole<br>20 mg<br>Gélules gastro-résistantes  | Liste II  |   |   |  |
| LOMEXIN® 600 mg<br>Fenticonazole<br>600 mg<br>Capsule molle vaginale  | Pas de liste  |   |   |  |
| LOMEXIN® 2%<br>Fenticonazole 2%<br>Crème  | Pas de liste  |   |   |  |