

# BREVET PROFESSIONNEL PREPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2006

**SOUS-EPREUVE SE3B – U32**

**COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT**

**L'usage de la calculatrice et les documents personnels ne sont pas autorisés.**

**Attention !**

**Ne pas utiliser, pour la rédaction des copies, de l'encre rouge ou les surligneurs réservés à la correction.**

**Dès que le sujet vous est remis, assurez-vous qu'il est complet.  
Le sujet comporte 19 pages, numérotées de 1/19 à 19/19.**

Examen <b>BREVET PROFESSIONNEL</b>	Session <b>2006</b>	Code <b>60 398</b>	
Spécialité <b>PREPARATEUR EN PHARMACIE</b>			
Intitulé de l'épreuve <b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>			
Type <b>SUJET</b>	Durée <b>1h</b>	Coefficient <b>5</b>	N° de page/total <b>1/19</b>

A l'aide des documents fournis, rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance en page 3 en indiquant les remarques qu'entraîne la prescription sur les points suivants :

- recevabilité de l'ordonnance
- analyse des spécialités puis du ou des dispositifs médicaux
- analyse de la prescription (but thérapeutique - interaction et/ou contre-indication éventuelle, posologie anormale - délivrance)
- formalités de délivrance
- conseils associés

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 associés pour l'ensemble de la prescription.

Vous pouvez rédiger vos commentaires sur le document pré-imprimé qui vous a été remis.

<b>LISTE DES DOCUMENTS EN ANNEXE</b>
--------------------------------------

**ANNEXE : Monographies du VIDAL 2005**

NITRIDERM TTS	page 4
AMLOR	page 6
CRESTOR	page 9
CHOLESCREEN	page 14
VIAGRA	page 14

Intitulé de l'épreuve		<b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>		<b>60 398</b>	
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total		
<b>SUJET</b>	<b>1h</b>	<b>5</b>	<b>2/19</b>		

**Docteur Stéphane CARGOT**

MEDECINE GENERALE

CAPACITE DE BIOLOGIE ET MEDECINE DU SPORT

90, RUE DU 11 NOVEMBRE  
72000 LE MANS

Tél. : 02 33 12 13 14

61 1 12345 7

Consultations sur rendez-vous

de 8 h 00 à 10 h 00 et de 15 h 00 à 18 h 00

Fermeture le jeudi après-midi

Monsieur TORT 59 ans

**NITRIDERM TTS 10 mg/24 h** : appliquer 1 patch par jour de 8 h 00 à 20 h 00

**AMLOR 10 mg** : 1gélule par jour

**CRESTOR 10 mg** : 1 comprimé par jour

**CHOLESCREEN** : 1 boîte

Continuer le régime alimentaire

**VIAGRA 50 mg** : 1 comprimé par jour si nécessaire 1 boîte de 4 cp

Ordonnance pour 4 mois

*Stéphane CARGOT*

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

Intitulé de l'épreuve			
<b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>		<b>60 398</b>	
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total
<b>SUJET</b>	<b>1h</b>	<b>5</b>	<b>3/19</b>

**ANNEXE**  
**Monographies du VIDAL 2005 - Médicaments**

• **NITRIDERM TTS®**  
5 mg/24 h, 10 mg/24 h, 15 mg/24 h  
trinitrine

**FORMES et PRÉSENTATIONS**

Dispositif transdermique à 15 mg/24 h, 10 mg/24 h, 5 mg/24 h :  
Boîtes de 30, sous sachets.

**COMPOSITION**

Dispositif à 5 mg/24 h :

Contenu du réservoir :	p dispositif
Trinitrine	25 mg
(sous forme de trinitrine sur lactose : 250 mg/dispositif)	

Dispositif à 10 mg/24 h :

Contenu du réservoir :	p dispositif
Trinitrine	50 mg
(sous forme de trinitrine sur lactose : 500 mg/dispositif)	

Dispositif à 15 mg/24 h :

Contenu du réservoir :	p dispositif
Trinitrine	75 mg
(sous forme de trinitrine sur lactose : 750 mg/dispositif)	

*Excipients (communs) : huile de silicone 360, silice colloïdale.*  
*Autres éléments du dispositif transdermique : Membrane extérieure de protection : polyéthylène téréphtalate (couche externe), aluminium, copolymère d'éthylène vinylacétate (couche interne). Membrane contrôlant la libération : copolymère d'éthylène vinylacétate. Couche adhésive : adhésif siliconé. Feuille de protection à enlever avant usage : chlorure de polyvinyle (PVC).*

**DC INDICATIONS**

Traitement préventif de la crise d'angor.

**DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Réservé à l'adulte.

**Posologie :**

- Les dérivés nitrés s'administrent de façon discontinue sur le nyctémère en aménageant un intervalle libre quotidien afin d'éviter le phénomène d'échappement thérapeutique bien établi lorsque les dérivés nitrés sont administrés de façon continue.
- Cet intervalle libre sera choisi dans la période où le patient ne présente pas de crise. La durée de l'intervalle libre est d'au moins 8 heures. L'horaire des prises du traitement antiangineux associé ( $\beta$ -bloquant et/ou inhibiteur calcique) devra être choisi pour assurer une couverture thérapeutique pendant cet intervalle libre.
- Dans le traitement préventif de la crise d'angor, le phénomène d'échappement est bien établi. Une maîtrise des modalités de prescription respectant un intervalle libre assure aux dérivés nitrés une efficacité thérapeutique reconnue. Les horaires d'application et de retrait du dispositif transdermique doivent figurer clairement sur l'ordonnance.

La réponse aux dérivés nitrés, administrés par voie transdermique, varie d'un patient à l'autre et la dose efficace la plus basse doit être prescrite en début de traitement.

Le schéma thérapeutique est le suivant :

- Mise en place d'un dispositif par jour, en commençant par le dispositif le moins dosé, 5 mg/24 h par jour, soit 0,2 mg/h.  
Coût du traitement journalier : 0,49 euros.
- En cas d'efficacité insuffisante, la posologie sera augmentée à un dispositif transdermique Nitriderm TTS 10 mg/24 h par jour, soit 0,4 mg/h, puis, si nécessaire, à un dispositif transdermique Nitriderm TTS 15 mg/24 h par jour, soit 0,6 mg/h.  
Coût du traitement journalier : 0,53 euros (dispositif 10 mg/24 h) ; 0,57 euros (dispositif 15 mg/24 h).

**Mode d'administration :**

Le dispositif doit être collé sur la peau en un endroit sain, sec et propre où la pilosité est rare (paroi latérale du thorax par exemple). Pour une bonne adhésivité, il est utile de bien appliquer le dispositif en pressant une dizaine de secondes avec la paume de la main.

Après la durée d'application prescrite, retirer et jeter le dispositif utilisé, puis prendre soin d'appliquer le nouveau dispositif à un autre endroit. Ne recoller un dispositif au même endroit qu'après plusieurs jours, pour éviter les phénomènes d'irritation locale.

En cas de décollement spontané, il convient de remettre en place un nouveau dispositif (à un autre endroit).

Ne pas couper les dispositifs.

**DC CONTRE-INDICATIONS**

**Absolues :**

- Hypersensibilité aux dérivés nitrés ou à l'un des autres constituants.
- État de choc, hypotension sévère.
- Sildénafil (cf Interactions, Mises en garde/Précautions d'emploi) : Chez tout patient traité par dérivé nitré, sous quelque forme que ce soit, on ne doit pas prescrire de sildénafil tant que le patient est sous l'action du dérivé nitré.  
En cas de traitement par sildénafil, les dérivés nitrés sont contre-indiqués sous quelque forme que ce soit. En particulier, il convient d'avertir tout patient coronarien de ce que, s'il présente au cours de l'acte sexuel des douleurs angineuses, il ne devra en aucun cas prendre un dérivé nitré d'action immédiate. De même, chez le patient sans antécédent coronarien présentant un premier épisode angineux au décours de l'activité sexuelle, il convient de rechercher par l'interrogatoire la prise éventuelle de sildénafil (le plus souvent, dans l'heure précédant l'activité sexuelle) et si tel est le cas de s'abstenir de tout traitement nitré.  
D'une façon générale, d'après les données disponibles, le délai à respecter avant d'administrer un dérivé nitré à un patient exposé au sildénafil n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

**Relatives :**

Intitulé de l'épreuve		SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT		60 398
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total	
SUJET	1h	5	4/19	

- Cardiomyopathie obstructive.
- Infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit, à la phase aiguë.
- Hypertension intra-crânienne.
- Allaitement.

#### **DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

##### Mises en garde :

- Ce médicament n'est pas un traitement curatif de la crise d'angor, il n'est pas indiqué comme traitement initial de l'angor instable, ou de l'infarctus du myocarde, ni dans la phase préhospitalière, ni pendant les premiers jours d'hospitalisation.
- En cas de survenue d'un collapsus ou d'un état de choc, retirer le dispositif (cf Contre-indications).
- Le dispositif doit être enlevé avant de réaliser un choc électrique externe ou un traitement par diathermie.
- En cas de survenue d'une crise d'angor pendant l'intervalle libre (de même qu'en dehors), une réévaluation de la coronaropathie s'impose, et une adaptation du traitement doit être discutée (traitement médicamenteux et éventuellement par revascularisation).
- Sildénafil : l'association d'un dérivé nitré, quelle que soit sa nature ou son mode d'administration, au sildénafil risque d'entraîner une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant être notamment à l'origine d'une lipothymie, d'une syncope ou d'un accident coronarien aigu (cf Contre-indications, Interactions).

##### Précautions d'emploi :

- La posologie efficace doit être atteinte progressivement en raison du risque d'hypotension artérielle et de céphalées violentes chez certains sujets, à l'exception du cas où la voie transdermique est utilisée en relais d'une forme intraveineuse de dérivés nitrés.
- Les substances vasodilatrices, antihypertensives, les diurétiques et l'alcool peuvent majorer l'hypotension provoquée par les dérivés nitrés, surtout chez les personnes âgées.
- Il n'est pas logique d'associer la trinitrine avec la molsidomine ou le nicorandil dans la mesure où leur mécanisme d'action est similaire.

#### **DC INTERACTIONS**

##### Interactions médicamenteuses :

##### Contre-indiquées :

- Sildénafil : risque d'hypotension importante (effet synergique) pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien aigu.

#### **DC GROSSESSE et ALLAITEMENT**

##### Grossesse :

- Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.
- En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la trinitrine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

- En conséquence, hormis en situation aiguë, l'utilisation de la trinitrine est déconseillée pendant la grossesse.

##### Allaitement :

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

#### **DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES**

En début de traitement, il existe un risque d'hypotension orthostatique pouvant s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies, ou de syncopes exceptionnellement.

#### **DC EFFETS INDÉSIRABLES**

- Céphalées dose-dépendantes, fréquentes en début de traitement et le plus souvent transitoires, ou pouvant nécessiter une diminution de posologie.
- Hypotension artérielle, parfois orthostatique, surtout rencontrée chez le sujet âgé ou lors d'association à d'autres vasodilatateurs. Ces hypotensions peuvent être associées à une tachycardie réflexe et s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies ou, exceptionnellement, de syncopes.
- Vasodilatation cutanée avec érythème et bouffées de chaleur.
- Prurit et érythème à l'endroit de l'application du dispositif.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements).

#### **DC SURDOSAGE**

Le risque de surdosage est très faible. En cas d'application de plusieurs dispositifs, l'apparition d'effets secondaires systémiques est possible : nausées, vomissements, méthémoglobinémie. Ces manifestations peuvent être rapidement traitées par le décollement des dispositifs et une prise en charge spécialisée.

#### **PP PHARMACODYNAMIE**

Vasodilatateur utilisé en cardiologie (C01DA02).

Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, en stimulant la formation de GMP cyclique, conduit à une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

Les actions principales des dérivés nitrés sont les suivantes :

- une vasodilatation veineuse prédominante et responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque, donc de la pré-charge cardiaque ;
- une vasodilatation coronaire qui, associée à une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche liée à la diminution du retour veineux, entraîne une redistribution de la perfusion coronaire chez les zones sous-endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie ;
- une action antispastique au niveau coronaire ;
- une vasodilatation artériolaire périphérique à forte dose, entraînant une réduction des résistances vasculaires périphériques, donc de la post-charge cardiaque.

Intitulé de l'épreuve			
<b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>		<b>60 398</b>	
Type <b>SUJET</b>	Durée <b>1h</b>	Coefficient <b>5</b>	N° de page/total <b>5/19</b>

Ces effets contribuent au repos et à l'effort, à une diminution des besoins en oxygène du myocarde (diminution de la charge de travail cardiaque liée aux pré- et post-charges) et à une augmentation des apports en oxygène (vasodilatation coronaire et redistribution), qui sont à l'origine des indications des dérivés nitrés dans l'angor.

Par ailleurs, la diminution du retour veineux cardiaque, qui s'accompagne d'une diminution des pressions capillaires pulmonaires, associée à la diminution de la post-charge en cas de fortes doses de dérivés nitrés, sont à l'origine des indications de certains dérivés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

## PP PHARMACOCINÉTIQUE

- Ce dispositif permet le passage transdermique à vitesse constante de la trinitrine directement dans la circulation sanguine.
- La concentration plasmatique de la substance active est maintenue constante, tout au long de l'application, malgré la demi-vie très courte de la trinitrine. Des concentrations plasmatiques identiques sont atteintes, que le dispositif soit appliqué sur la peau du bras, dans la région du bassin ou sur le thorax.
- En moins de deux heures, l'application de Nitriderm TTS permet d'obtenir une concentration plasmatique en plateau. Après retrait de Nitriderm TTS, la concentration plasmatique s'abaisse rapidement pour devenir négligeable en deux heures. Il n'y a pas d'accumulation même lors d'applications répétées.
- Nitriderm TTS, délivrant la trinitrine par voie transdermique directement dans la circulation sanguine et évitant les variations de l'absorption intestinale et le métabolisme hépatique au premier passage, permet l'utilisation de doses de trinitrine plus faibles pour obtenir des concentrations plasmatiques de trinitrine plus constantes qu'avec les formes classiques.
- La nitroglycérine est rapidement métabolisée dans le foie.

## PP CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

## DP MODALITÉS DE MANIPULATION

Tout dispositif, utilisé ou non, doit être tenu hors de portée des enfants.

### RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

#### LISTE II

AMM 328 303.3 (1984 rév 28. 08. 2001) 5 mg/24 h.  
328 305.6 (1985 rév 28. 08. 2001) 10 mg/24 h.  
340 751.2 (1996 rév 28. 08. 2001) 15 mg/24 h.  
Mis sur le marché en 1990 (5 mg/24 h ; 10 mg/24 h) et en 1997 (15 mg/24 h).  
Prix : 14.72 euros (30 dispositifs 5 mg/24 h).  
15.97 euros (30 dispositifs 10 mg/24 h).  
17.24 euros (30 dispositifs 15 mg/24 h).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

### NOVARTIS PHARMA SAS

2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison  
Standard : Tél : 01 55 47 60 00  
Info médic : Tél : 01 55 47 66 00  
E-mail : idm.fr@pharma.novartis.com

VIDAL 2005  
Médicaments

## \*AMLOR<sup>®</sup> amlodipine

### FORMES et PRÉSENTATIONS

*Gélule à 5 mg (jaune et blanc)* : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.  
*Gélule à 10 mg (grise)* : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

### COMPOSITION

	p gélule
Amlodipine (DCI) bésylate exprimé en amlodipine	5 mg
	ou 10 mg

*Excipients (communs)* : cellulose microcristalline, amidon de maïs desséché, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule* : 5 mg : gélatine, dioxyde de titane E 171, jaune de quinoléine (tête jaune) ; gélatine, dioxyde de titane E 171 (corps blanc). 10 mg : gélatine, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer jaune E 172, oxyde de fer noir E 172. *Calibrage* : n° 3.

### DC INDICATIONS

- Traitement préventif des crises d'angor : angor d'effort, angor spontané (dont l'angor de Prinzmetal).
- Hypertension artérielle.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

- Hypertension artérielle :  
La dose initiale est d'une gélule (5 mg) une fois par jour, qui pourra être augmentée à 10 mg par jour en une seule prise en fonction de la réponse au traitement.
- Angine de poitrine :  
La dose initiale est d'une gélule (5 mg) une fois par jour, qui pourra être augmentée à 10 mg par jour en une seule prise en fonction de la réponse au traitement.  
Dose quotidienne maximale : 10 mg.  
En dehors de l'infarctus du myocarde récent, l'amlodipine peut être administrée quel que soit le degré d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Chez le sujet âgé : l'amlodipine, utilisée à des doses similaires chez le sujet âgé ou le sujet plus jeune, est tolérée de la même manière.
- Chez l'insuffisant rénal : le traitement peut être débuté à la posologie usuelle recommandée. Les variations des concentrations plasmatiques ne sont pas corrélées avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Intitulé de l'épreuve

SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

60 398

Type	Durée	Coefficient	N° de page/total
SUJET	1h	5	6/19

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses d'amlodipine en cas d'association avec des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Coût du traitement journalier : 0,66 euros.

## DC CONTRE-INDICATIONS

**Absolues :** Hypersensibilité aux dihydropyridines.

**Relatives :** Dantrolène (cf Interactions).

## DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

**Mises en garde :**

- L'efficacité et la tolérance de l'amlodipine n'ayant pas été étudiées chez l'enfant, son utilisation chez l'enfant est déconseillée.
- En cas de survenue de signes cliniques (asthénie, anorexie, nausées persistantes), il est recommandé de doser les enzymes hépatiques. En cas d'élévation des taux et, à plus forte raison en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu.

**Précautions d'emploi :**

- Insuffisance hépatique : la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez l'insuffisant hépatique (cf Pharmacocinétique). Les recommandations posologiques à suivre dans ce cas n'ayant pas encore été établies, il convient d'administrer le produit avec précaution chez ces patients.
- Grossesse et allaitement.

## DC INTERACTIONS

**Interactions médicamenteuses :**

**Déconseillée (par mesure de prudence) :**

- Dantrolène (perfusion) : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

**Nécessitant des précautions d'emploi :**

- Alpha-1-bloquants (alfuzosine, prazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère. Surveillance clinique. Recherche d'hypotension orthostatique dans les heures qui suivent la prise du médicament alpha-1-bloquant (en particulier en début de traitement par celui-ci).
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Rifampicine (décrit pour vérapamil, diltiazem et nifédipine) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du

calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

- Itraconazole (par extrapolation à partir de la nifédipine, de la félodipine et de l'isradipine) : risque majoré d'oedèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.

**A prendre en compte :**

- Bêta-bloquants : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'ajouter aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide par voie générale : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- Neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

**Autres associations :**

- Digoxine : par ailleurs, l'amlodipine ne modifie pas les taux plasmatiques ou la clairance rénale de la digoxine chez le volontaire sain.

## DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

**Grossesse :**

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

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'amlodipine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'amlodipine pendant la grossesse.

**Allaitement :**

Il n'existe pas de données concernant le passage de l'amlodipine dans le lait maternel. Cependant, comme avec d'autres dihydropyridines, les quantités retrouvées dans le lait maternel sont faibles, et aucun effet indésirable n'a été rapporté sur la base de quelques cas isolés.

Par mesure de précaution, il convient d'éviter, si cela est possible, l'administration de ce médicament chez la femme qui allaite.

Intitulé de l'épreuve			
SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT		60 398	
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total
SUJET	1h	5	7/19

## DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

En début de traitement, une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges (cf Effets indésirables).

## DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment notés sont en rapport avec l'action vasodilatatrice du produit : céphalées, rougeurs ou sensation de chaleur de la face. Habituellement, ils apparaissent durant les premières semaines de traitement et s'atténuent lors de sa poursuite.

Comme avec les autres dihydropyridines, un oedème des chevilles et/ou de la face peut apparaître. Son apparition est plus fréquente aux doses élevées.

On observe plus rarement :

- effets cardiaques : tachycardies, palpitations, syncope ;
- effets cutanéomuqueux : alopecie, augmentation de la sudation, réaction allergique incluant prurit, éruption et angio-oedème. Comme avec les autres dihydropyridines, un élargissement gingival léger a été rapporté chez les patients atteints d'une gingivite/parodontite prononcée. L'élargissement peut être évité ou disparaître avec une hygiène buccale soignée ;
- effets digestifs : douleurs abdominales, dyspepsie, dysgueusie, perte de l'appétit, nausées, diarrhée, constipation, bouche sèche ;
- effets neuromusculaires : crampes musculaires, myalgie, arthralgie ;
- effets hépatiques : hépatite, ictère et élévation des enzymes hépatiques ont été très rarement rapportés (principalement en rapport avec une cholestase) dont quelques cas assez sévères pour entraîner une hospitalisation. Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement ;
- effets pulmonaires : dyspnée ;
- effets génito-urinaires : pollakiurie, impuissance comme cela a été décrit sous d'autres antihypertenseurs, gynécomastie ;
- effets neuropsychiques : asthénie, sensations vertigineuses, troubles du sommeil, paresthésies, tremblements, troubles de la vue, troubles dépressifs ;
- effet général : malaise ;
- effet sanguin : thrombopénie ;
- effet vasculaire : vascularite.

Comme avec les autres antagonistes calciques, les événements suivants ont été rarement rapportés : douleurs angineuses, infarctus du myocarde, arythmie. Ils peuvent être liés à la pathologie préexistante au traitement et doivent faire discuter la poursuite du traitement.

## DC SURDOSAGE

Un surdosage massif pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique entraînant une hypotension systémique marquée et probablement prolongée. Toute hypotension consécutive à une intoxication aiguë nécessite une surveillance en unité de soins intensifs cardiologiques. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle. L'amlodipine n'est pas dialysable.

## PP PHARMACODYNAMIE

Inhibiteur calcique sélectif à effet vasculaire (C08CA01 : dérivé de la dihydropyridine).

L'amlodipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines qui agit à la fois sur les sites de fixation des canaux calciques de la 1-4 dihydropyridine et du diltiazem. Elle inhibe de manière prolongée l'entrée du calcium empruntant les canaux calciques lents au niveau des cellules musculaires lisses et des cellules myocardiques. Comme les autres dihydropyridines, l'amlodipine possède chez l'animal des propriétés diurétiques et natriurétiques.

Le mécanisme de l'action antihypertensive est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction significative des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout sur l'ensemble du nyctémère sans entraîner d'accélération de la fréquence cardiaque. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.

L'amlodipine diminue les résistances périphériques totales (post-charge) sans induire de tachycardie réflexe. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde et de ses besoins en oxygène. Elle entraîne une vasodilatation des artères et artéoles coronaires en augmentant ainsi l'apport myocardique en oxygène.

Chez les patients angoreux, l'administration d'amlodipine augmente la durée de l'effort, le délai d'apparition de l'angor et du sous-décalage du segment ST ; elle réduit à la fois la fréquence des crises d'angine de poitrine et la consommation de trinitrine.

Comme les autres antagonistes du calcium, l'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients présentant diabète ou goutte.

Chez les patients transplantés rénaux hypertendus traités par ciclosporine, l'amlodipine, administrée à la posologie usuelle, diminue la pression artérielle, augmente le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire, et diminue les résistances vasculaires rénales. Les conséquences à long terme de ces modifications sur la fonction du greffon ne sont pas évaluées.

## PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée.

La biodisponibilité absolue de l'amlodipine varie de 64 à 80 %. Le pic plasmatique est tardif, survenant 6 à 12 heures après la prise. Le volume de distribution est de 21 l/kg.

La demi-vie d'élimination terminale est de 35 à 50 heures et permet une prise unique quotidienne. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration.

L'amlodipine est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Les études in vitro ont montré que l'amlodipine circulante est liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques d'amlodipine sont plus élevées que chez le patient jeune, sans traduction clinique, la demi-vie d'élimination terminale étant inchangée.

Intitulé de l'épreuve				
SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT				
60 398				
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total	
SUJET	1h	5	8/19	

Une augmentation de la demi-vie est observée en cas d'insuffisance hépatique.

Chez le patient insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques d'amlopipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale.

#### RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

#### LISTE I

AMM 333 135.8 (1990 rév 08. 08. 2001) 5 mg.  
333 133.5 (1990 rév 08. 08. 2001) 10 mg.

Prix : 19.68 euros (30 gélules à 5 mg ou à 10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

#### PFIZER

23-25, av du Dr-Lannelongue. 75668 Paris cdx 14  
Tél : 01 58 07 30 00  
Info médic : Tél : 01 58 07 34 40

#### VIDAL 2005 Médicaments

### \* CRESTOR® rosuvastatine

#### FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg ou à 20 mg (rond, gravé « ZD4522 » et « 10 » ou « 20 » sur une seule face, rose) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées.  
Modèles hospitaliers : Boîtes de 50.

#### COMPOSITION

	p cp
Rosuvastatine (DCI) calcique exprimé en rosuvastatine	10 mg
	ou 20 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium. Pelliculage : lactose monohydraté, hypromellose, triacétate de glycérol, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).

#### DC INDICATIONS

- Hypercholestérolémies pures (type II a incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type II b), en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.
- Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

#### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Avant de débiter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra continuer pendant toute la durée du traitement.

La posologie sera adaptée selon l'objectif thérapeutique et la réponse du patient, en fonction des recommandations en vigueur. La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour par voie orale, la majorité des patients étant contrôlée à cette dose. Les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase doivent aussi débiter le traitement à la dose de 10 mg.

Une augmentation de la posologie à 20 mg peut se faire après 4 semaines, si besoin est (cf Pharmacodynamie). Compte tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (cf Effets indésirables), un doublement de la dose à 40 mg (2 fois 20 mg) après 4 semaines supplémentaires de traitement ne sera envisagé que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale), n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une dose de 40 mg ne sera initiée que sur avis d'un spécialiste.

Crestor peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas.

#### Utilisation pédiatrique :

Chez l'enfant, l'efficacité et la sécurité d'emploi ne sont pas établies, l'expérience étant limitée à un faible nombre d'enfants (âgés de 8 ans ou plus) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. De ce fait, Crestor n'est pas recommandé chez l'enfant à l'heure actuelle.

#### Utilisation chez le sujet âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### Posologie chez l'insuffisant rénal :

- En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de Crestor sont contre-indiqués. La dose de 40 mg est également contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min) : cf Contre-indications, Pharmacocinétique.

#### Posologie chez l'insuffisant hépatique :

- Chez les patients avec un score de Child-Pugh <= 7, aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée.
- Chez les patients avec un score de Child-Pugh de 8 ou 9, une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée (cf Pharmacocinétique). Chez ces patients, une évaluation de la fonction rénale sera réalisée

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

- Chez les patients avec un score de Child-Pugh > 9, aucune donnée n'est disponible.

Crestor est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (cf Contre-indications).

#### Race :

Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez des sujets japonais et chinois (cf Mises

Intitulé de l'épreuve		SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT		60 398	
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total		
SUJET	1h	5	9/19		

en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Ceci doit être pris en compte lors de la détermination de la posologie chez des patients descendants de japonais et de chinois. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients japonais et chinois (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Coût du traitement journalier : 0,98 euros (1 cp 10 mg) ; 1,48 euros (1 cp 20 mg).

## DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des constituants du médicament.
- Affection hépatique évolutive, y compris élévations inexplicables et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Myopathie.
- Ciclosporine.
- Grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés.

La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent :

- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques.
- Antécédents personnels d'atteintes musculaires avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibraté.
- Consommation excessive d'alcool.
- Situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine.
- Patients japonais et chinois.
- Association aux fibrates.

(Cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique.)

## DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

### Effets rénaux :

Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez les patients traités par de fortes doses de Crestor, en particulier à la dose de 40 mg. Elle est, dans la plupart des cas, transitoire ou intermittente. Cette protéinurie n'apparaît pas être un facteur prédictif d'une affection rénale aiguë ou évolutive (cf Effets indésirables). Des tests fonctionnels rénaux devront être envisagés régulièrement au cours du suivi des patients traités par une dose de 40 mg.

### Effets musculaires :

Des effets musculaires tels que des myalgies, des myopathies et rarement des rhabdomyolyses ont été observés chez des patients traités par Crestor à toutes les doses, en particulier aux doses > 20 mg.

#### Dosage de la créatine phosphokinase (CPK) :

Le dosage des CPK ne doit pas être pratiqué après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre

cause possible d'élévation des CPK qui pourrait fausser l'interprétation des résultats. Si le taux de CPK initial est significativement élevé (supérieur à 5 fois la normale), le taux devra être recontrôlé dans les 5 à 7 jours suivants. Si le taux initial de CPK > 5 fois la normale est confirmé, le traitement ne devra pas être débuté.

#### Avant le traitement :

Crestor, comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, sera prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie/rhabdomyolyse.

Ces facteurs incluent :

- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique ;
- antécédents personnels de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase ou avec un fibraté ;
- abus d'alcool ;
- âge > 70 ans ;
- situations dans lesquelles une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine peut survenir (cf Pharmacocinétique) ;
- association aux fibrates.

Dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer l'intérêt du traitement et de surveiller le patient au plan clinique. Si le taux initial de CPK est significativement élevé (supérieur à 5 fois la normale), le traitement ne doit pas être débuté.

#### Pendant le traitement :

Il convient de demander au patient de signaler immédiatement tout symptôme musculaire inexplicé, à type de douleurs, fatigue musculaire, crampes, particulièrement si elles sont associées à des malaises ou de la fièvre. Un dosage des CPK doit être pratiqué chez ces patients. Le traitement sera interrompu en cas d'élévation importante des CPK (supérieure à 5 fois la normale) ou en cas de symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale). Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK revient à la normale, la réintroduction de Crestor ou d'un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase, à la dose la plus faible, pourra être envisagée sous surveillance clinique attentive.

En l'absence de signes cliniques, la surveillance systématique des CPK n'est pas nécessaire.

Durant les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des effets musculaires chez quelques patients traités par Crestor en association à d'autres traitements. Cependant, une augmentation de l'incidence des cas de myosites et de myopathies a été observée chez des patients traités par des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase en association avec des fibrates, dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase et les macrolides.

Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie quand il est associé à certains inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. L'association de Crestor et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. Le bénéfice obtenu de l'association de Crestor avec les fibrates ou la niacine sur les paramètres lipidiques sera évalué en fonction du risque potentiel de telles associations. La dose de 40 mg est contre-indiquée en cas d'association aux fibrates (cf Interactions, Effets indésirables).

Crestor ne doit pas être utilisé en cas de survenue de symptômes graves, aigus suggérant une myopathie ou prédisposant à l'apparition d'une insuffisance rénale

Intitulé de l'épreuve				
<b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>				
			<b>60 398</b>	
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total	
<b>SUJET</b>	<b>1h</b>	<b>5</b>	<b>10/19</b>	

secondaire à une rhabdomyolyse (exemple : infection aiguë sévère, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, électrolytiques ou endocriniens sévères ou épilepsie non contrôlée).

**Effets hépatiques :**

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, Crestor doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou présentant des antécédents de maladie hépatique. Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement et 3 mois après. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement ou à une diminution de la dose. Chez les patients ayant une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, la pathologie sous-jacente devra être traitée avant tout démarrage d'un traitement par Crestor.

**Race :**

Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition chez des sujets japonais et chinois comparativement aux Caucasiens (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

**DC INTERACTIONS**

**Interactions médicamenteuses :**

- Cyclosporine : lors de l'administration concomitante de Crestor et de cyclosporine, les valeurs de l'AUC de la rosuvastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain (cf Contre-indications). L'administration concomitante de cyclosporine et de Crestor ne modifie pas les concentrations plasmatiques de la cyclosporine.
- Antivitamine K : comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, l'initiation du traitement ou l'augmentation de la posologie de Crestor chez les patients traités par AVK (par exemple la warfarine) peut entraîner une augmentation de l'INR. L'arrêt de Crestor ou la baisse de sa posologie peut entraîner une diminution de l'INR. Dans ces conditions, une surveillance de l'INR est recommandée.
- Gemfibrozil et autres hypolipémiants : l'association de Crestor et du gemfibrozil augmente la concentration maximale et l'AUC (multipliées par deux) de la rosuvastatine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique significative avec le fénofibrate n'est attendue ; cependant, une interaction pharmacodynamique peut survenir. Le gemfibrozil, le fénofibrate et les autres fibrates ou la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (doses >= 1 g/jour), administrés en association avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, augmentent le risque de myopathie, probablement parce qu'ils sont eux-mêmes à l'origine de myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'association aux fibrates

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

- Antiacides : la prise concomitante de Crestor et d'un antiacide contenant un hydroxyde d'aluminium et de magnésium entraîne une diminution de la concentration plasmatique de la rosuvastatine d'environ 50 %. Cet effet diminue si l'antiacide est administré 2 heures après Crestor. La signification clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.
- Érythromycine : l'utilisation concomitante de Crestor et d'érythromycine entraîne une diminution de 20 % de l'AUC (0-t) et une diminution de 30 % de la concentration maximale de la rosuvastatine. Cette interaction peut être due à une augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.
- Contraception orale/traitement hormonal substitutif (THS) : l'utilisation concomitante de Crestor et d'une contraception orale entraîne une augmentation de l'AUC de l'éthinylestradiol et du norgestrel (respectivement de 26 % et de 34 %). Ces augmentations de taux plasmatiques doivent être prises en compte lors du choix de la dose du contraceptif oral. Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour des sujets traités simultanément par Crestor et un THS, un effet similaire ne peut être exclu. Cette association a été cependant largement utilisée chez des femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.
- Autres médicaments : sur la base des données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction cliniquement significative avec la digoxine n'est attendue.
- Cytochrome P450 : les résultats des études in vitro et in vivo montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (inhibiteur du CYP2A6 et CYP3A4). L'administration concomitante d'itraconazole (inhibiteur du CYP3A4) et de rosuvastatine entraîne une augmentation de 28 % de l'AUC de la rosuvastatine, cette faible augmentation n'étant pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue.

**DC GROSSESSE et ALLAITEMENT**

Crestor est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures de contraception adéquates. Le cholestérol et ses dérivés étant essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de l'HMG Co-A réductase prime sur le bénéfice attendu d'un traitement par statine lors d'une grossesse. Les études sur l'animal mettent en évidence une toxicité limitée sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu immédiatement. Chez le rat, la rosuvastatine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine, il n'y a pas de données concernant le passage de la rosuvastatine dans le lait maternel (cf Contre-indications).

**DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES**

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet de Crestor sur l'aptitude à utiliser ou à conduire des véhicules. Cependant, sur la base des propriétés pharmacodynamiques de Crestor, aucun effet n'est attendu. Lors de l'utilisation de véhicule ou de la conduite de machine, la survenue possible de vertiges doit être prise en compte.

**DC EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables observés avec Crestor sont généralement légers et transitoires.

Intitulé de l'épreuve				
<b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>				
			<b>60 398</b>	
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total	
<b>SUJET</b>	<b>1h</b>	<b>5</b>	<b>11/19</b>	

Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par Crestor ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables.

Les fréquences des effets indésirables ont été classées de la façon suivante : fréquents (> 1/100, < 1/10), peu fréquents (> 1/1000, < 1/100), rares (> 1/10 000, < 1/1000).

**Troubles du système immunitaire :**

Rares : réactions d'hypersensibilité, y compris angio-œdème.

**Troubles du système nerveux central :**

Fréquents : céphalées, vertiges.

**Troubles gastro-intestinaux :**

Fréquents : constipation, nausées, douleurs abdominales.

**Affections cutanées et des annexes :**

Peu fréquents : prurit, rash et urticaire.

**Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux :**

Fréquents : myalgie.

Rares : myopathie et rhabdomyolyse.

**Troubles généraux :**

Fréquents : asthénie.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, l'incidence des événements indésirables semble être dose-dépendante.

**Effets rénaux :**

Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par Crestor. Les modifications des protéines urinaires d'absence ou traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par 10 mg et 20 mg, et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure des modifications d'absence ou traces à + a été observée avec la dose de 20 mg.

Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. Cette protéinurie n'apparaît pas être un facteur prédictif d'une affection rénale aiguë ou évolutive.

**Effets musculaires :**

Des effets musculaires, telles des myalgies, des myopathies et rarement des rhabdomyolyses, ont été observés chez des patients traités par Crestor à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des CPK a été observée chez un faible nombre de patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CPK sont élevés (supérieurs à 5 fois la normale), le traitement doit être interrompu provisoirement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

**Effets hépatiques :**

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été rapportée chez un faible nombre de patients traités par la rosuvastatine. La majorité des cas rapportés était bénins, asymptomatiques et transitoires.

**DC SURDOSAGE**

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. La prise en charge sera symptomatique ; d'autres mesures supplémentaires peuvent être nécessaires, si besoin. La fonction hépatique et le taux de CPK doivent être surveillés. L'hémodialyse n'a pas d'utilité.

**PP PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (code ATC : C10A A07).

**Mécanisme d'action :**

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG Co-A réductase, enzyme responsable du contrôle

de la transformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, précurseur du cholestérol. Le principal site d'action de la rosuvastatine est le foie, organe cible pour la baisse du cholestérol.

La rosuvastatine augmente le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, augmentant la captation du LDL cholestérol, et renforçant son catabolisme et inhibant la synthèse hépatique des VLDL, réduisant ainsi le nombre de particules de VLDL et de LDL.

**Effets pharmacodynamiques :**

Crestor réduit les taux élevés de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides, et augmente le taux de HDL-cholestérol.

Il réduit également les taux des ApoB, du non HDL-C, du VLDL-C, du VLDL-TG et augmente le taux d'ApoA-I (cf tableau ci-dessous).

Crestor réduit également les ratios LDL-C/HDL-C, cholestérol total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C et ApoB/ApoA-I.

Tableau : Résultats sur les paramètres lipidiques en fonction de la dose chez les patients avec hypercholestérolémie primaire, types II a et II b (variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale) :

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	non HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	- 7	- 5	3	- 3	- 7	- 3	0
10	17	- 52	- 36	14	- 10	- 48	- 42	4
20	17	- 55	- 40	8	- 23	- 51	- 46	5
40	18	- 63	- 46	10	- 28	- 60	- 54	0

Un effet thérapeutique est obtenu au cours de la première semaine de traitement et 90 % de la réponse maximale sont observés au bout de 2 semaines. La réponse maximale est habituellement atteinte en 4 semaines et se maintient ensuite.

**Efficacité clinique :**

Crestor est efficace chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycéridémie, quels que soient la race, le sexe ou l'âge, et chez des populations spécifiques telles que les diabétiques et les patients avec une hypercholestérolémie familiale.

Dans les études poolées de phase III, il a été démontré que l'efficacité de Crestor a permis à la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie de type II a ou II b (valeur moyenne initiale du LDL-C : environ 4,8 mmol/l) d'atteindre les objectifs des recommandations de la Société européenne sur l'artériosclérose (EAS ; 1998) ; environ 80 % des patients traités par la rosuvastatine à 10 mg ont atteint la valeur cible (< 3 mmol/l) de LDL-C.

Dans une grande étude, 435 sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu 20 mg à 80 mg de Crestor suivant un schéma de titration forcée. Toutes les doses testées ont montré un bénéfice sur les paramètres lipidiques et ont permis d'atteindre les objectifs thérapeutiques. Après une titration jusqu'à la dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le LDL-C a été réduit de 53 %. 33 % des patients ont atteint la valeur cible des recommandations de l'EAS pour le LDL-C (< 3 mmol/l).

Intitulé de l'épreuve		<b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>		<b>60 398</b>	
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total		
<b>SUJET</b>	<b>1h</b>	<b>5</b>	<b>12/19</b>		

Dans un essai en ouvert en titration forcée, 42 patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités avec des doses de 20 à 40 mg de Crestor. La réduction moyenne du taux de LDL-C sur l'ensemble des patients a été de 22 %. Durant des essais cliniques sur un nombre limité de patients, une efficacité supplémentaire de Crestor a été démontrée sur la baisse des triglycérides en association avec le fénofibrate et sur l'augmentation du taux de HDL-C en association avec la niacine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La prévention des complications cardiovasculaires associées à des anomalies lipidiques, telles que la maladie coronaire, n'a pas été démontrée avec la rosuvastatine, les études de morbi/mortalité n'étant pas terminées.

## PP PHARMACOCINÉTIQUE

### Absorption :

Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes en 5 heures environ. La biodisponibilité absolue est approximativement de 20 %.

### Distribution :

La rosuvastatine est majoritairement captée par le foie, qui est l'organe principal de la synthèse du cholestérol et de la clairance de LDL-C. Le volume de distribution est d'environ 134 litres. Approximativement 90 % de rosuvastatine sont liés aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine.

### Métabolisme :

La rosuvastatine subit un métabolisme limité (approximativement 10 %).

Les études de métabolisme in vitro utilisant des hépatocytes humains montrent que la rosuvastatine est un substrat mineur des cytochromes P450. Le CYP2C9 est le principal isoenzyme impliqué avec, dans une moindre mesure, le 2C19, le 3A4 et le 2D6. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-desméthyl et lactone.

Le métabolite N-desméthyl est approximativement 50 % moins actif que la rosuvastatine alors que la lactone est considérée comme cliniquement inactive.

La rosuvastatine est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase circulante.

### Excrétion :

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les selles (fraction absorbée et non absorbée de la substance active), le reste étant excrété dans les urines. Approximativement 5 % sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

La  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures et n'augmente pas avec les fortes doses. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique est approximativement de 50 l/heure (coefficient de variation de 21,7 %). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, le passage hépatique implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

### Linéarité :

L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente en fonction de la dose. Il n'y a pas de changement des paramètres pharmacocinétiques après une administration quotidienne répétée.

### Populations particulières :

- Age et sexe : pas d'effet clinique significatif sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine.
- Race : les études de pharmacocinétique montrent une multiplication par 2 environ de l'AUC médiane chez les Japonais résidant au Japon et les Chinois résidant à Singapour

comparativement aux Caucasiens. L'influence des facteurs environnementaux et génétiques sur ces différences observées n'a pas été établie. Une analyse de pharmacocinétique de population n'a démontré aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires.

- Insuffisance rénale : Dans une étude incluant des patients avec différents degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou de N-desméthyl. Cependant, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) entraîne une multiplication par 3 des concentrations plasmatiques et une multiplication par 9 de la concentration du métabolite N-desméthyl comparées à celles des volontaires sains. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez les sujets hémodialysés étaient approximativement 50 % plus élevées que chez les volontaires sains.
- Insuffisance hépatique : dans une étude avec des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, il n'a pas été démontré d'augmentation des concentrations de rosuvastatine chez les sujets présentant un score de Child-Pugh de 7 ou inférieur. Cependant, chez deux sujets présentant des scores de Child-Pugh de 8 et 9, une augmentation de l'exposition systémique au moins double de celle des sujets avec des scores de Child-Pugh inférieurs a été observée. Il n'existe pas de données chez les sujets ayant un score de Child-Pugh supérieur à 9.

## PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données précliniques conventionnelles, de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de carcinogénéicité, n'ont pas mis en évidence de risques particuliers chez l'homme. Chez le rat, les études pré et postnatales ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction se traduisant par une diminution de la taille et du poids de la portée, ainsi que du nombre de jeunes survivants. Ces effets ont été observés à des doses maternelles plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques.

## PP CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

### RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

#### LISTE I

AMM 362 070.8 (2003 rév 09. 06. 2004) 28 cp à 10 mg.  
362 071.4 (2003 rév 09. 06. 2004) 50 cp à 10 mg.  
362 074.3 (2003 rév 09. 06. 2004) 28 cp à 20 mg.

Intitulé de l'épreuve			
<b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>		<b>60 398</b>	
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total
<b>SUJET</b>	<b>1h</b>	<b>5</b>	<b>13/19</b>

362 076.6 (2003 rév 09. 06. 2004) 50 cp à 20 mg.

Prix : 27.45 euros (28 cp à 10 mg).  
41.46 euros (28 cp à 20 mg).

Remb Séc soc à 65 % : dans ses indications, la prise en charge est réservée aux patients n'ayant pas atteint les objectifs de réduction du LDL-C recommandés par l'Afssaps, malgré un traitement bien suivi à la posologie maximale tolérée d'une autre statine. La prise en charge n'intervient que si la posologie journalière ne dépasse pas 20 mg sauf pour les hypercholestérolémies familiales homozygotes. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

**AstraZeneca**

1, place Renault. 92844 Rueil-Malmaison cdx  
Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

**VIDAL 2005**  
Parapharmacie

## **CHOLESCREEN®** **test de dosage du cholestérol total**

### PRÉSENTATION

Boîte contenant 1 carte-réactif, un autopiqueur et une table de correspondance (ACL 767 133.5).

### PRINCIPE

Cholescreen combine un système de filtration du sang, un dispositif permettant la libération des réactifs et un système de chromatographie. Il fournit des résultats quantitatifs équivalents à ceux obtenus en laboratoire d'analyse. La hauteur du pic obtenu permet de reconnaître entre 1,25 et 4 g/l (3,225 et 10,32 mmol/l) de cholestérol.

### MODE D'EMPLOI

- Prélever une grosse goutte de sang à l'extrémité du doigt à l'aide de l'autopiqueur.
- Déposer le sang dans le puits de recueil.
- Attendre entre 2 et 3 minutes et tirer la languette.
- Au bout de 10 à 15 minutes, la fenêtre « End » se colore en vert signifiant que la réaction est terminée.

### Lecture du résultat :

- Repérer avec précision la hauteur du pic coloré.
- A l'aide de la table de correspondance, rechercher la hauteur du pic et lire le taux de cholestérol correspondant :
  - moins de 2 g/l (5,16 mmol/l) : le taux de cholestérol est normal ;
  - entre 2 et 2,39 g/l (5,16 et 6,17 mmol/l) : le taux de cholestérol est limite ;
  - à partir de 2,4 g/l (6,19 mmol/l) : le taux de cholestérol est élevé.

### RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

AFSSAPS n° V 98452.

**CLÉMENT-THÉKAN division MATARA**  
2, rue Chaintron. BP 850. 92542 Montrouge cdx  
Tél : 01 55 48 18 00. Fax : 01 55 48 18 55  
Information utilisateur : Tél (n° Vert) : 08 00

**VIDAL 2005**  
Médicaments

## **\*VIAGRA®** **sildénafil**

### FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 25 mg (losangique, gravé « Pfizer » sur une face et « VGR 25 » sur l'autre, bleu) : Boîtes de 4 et de 8, sous emballages préformés.

Comprimé pelliculé à 50 mg (losangique, gravé « Pfizer » sur une face et « VGR 50 » sur l'autre, bleu) : Boîtes de 4 et de 8, sous emballages préformés.

Comprimé pelliculé à 100 mg (losangique, gravé « Pfizer » sur une face et « VGR 100 » sur l'autre, bleu) : Boîtes de 4 et de 8, sous emballages préformés.

### COMPOSITION

	p cp
Sildénafil citrate	25 mg
	ou 50 mg
	ou 100 mg

Excipients (communs) : Noyau : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium. Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E 171), lactose, triacétine, laque d'aluminium contenant de l'indigotine (E 132).

### **DC** INDICATIONS

Traitement des hommes présentant des troubles de l'érection, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.  
Une stimulation sexuelle est requise pour que Viagra soit efficace.

### **DC** POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

#### Utilisation chez l'adulte :

La dose recommandée est de 50 mg à prendre selon les besoins, environ une heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour. Si le médicament est pris avec de la nourriture, l'action de Viagra peut être retardée par rapport à une prise à jeun (cf Pharmacocinétique).

#### Utilisation chez les personnes âgées :

Un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées.

#### Utilisation chez les insuffisants rénaux :

Les recommandations posologiques décrites au paragraphe « Utilisation chez l'adulte » peuvent s'appliquer aux patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min).

La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. Selon l'efficacité et

Intitulé de l'épreuve

**SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT**

**60 398**

Type	Durée	Coefficient	N° de page/total
<b>SUJET</b>	<b>1h</b>	<b>5</b>	<b>14/19</b>

la tolérance, la dose peut être portée à 50 mg ou à 100 mg.

**Utilisation chez les insuffisants hépatiques :**

La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (par exemple une cirrhose), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 50 mg ou à 100 mg.

**Utilisation chez l'enfant :**

Viagra n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans.

**Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments :**

A l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association n'est pas conseillée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 (cf Interactions).

**DC CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique (GMPc), cf Pharmacodynamie, il a été montré que le sildénafil potentialisait l'effet hypotenseur des dérivés nitrés ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme est donc contre-indiquée.
- Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles de l'érection, y compris le sildénafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple des patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave).
- La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants : insuffisance hépatique sévère, hypotension (pression artérielle < 90/50 mm Hg), antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde et en cas de troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiésterases rétiniques). Son utilisation chez ces patients est donc contre-indiquée.

**DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

On pratiquera une anamnèse et un examen clinique afin de diagnostiquer le trouble de l'érection et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement médicamenteux.

Avant d'instaurer un traitement des troubles de l'érection, les médecins doivent examiner la fonction cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque. Le sildénafil a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle (cf Pharmacodynamie). Avant de prescrire le sildénafil, les médecins doivent évaluer soigneusement le risque potentiel, chez les patients susceptibles de présenter certaines maladies sous-jacentes, d'être affectés par ces effets vasodilatateurs, en particulier lors de l'activité sexuelle. Les patients dont la sensibilité aux vasodilatateurs est accrue sont ceux qui présentent un obstacle à l'éjection au niveau du ventricule gauche (par exemple sténose de l'aorte, cardiomyopathie obstructive hypertrophique) ou encore le syndrome rare d'atrophie systémique multiple, lequel se manifeste par une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle.

Viagra potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés

(cf Contre-indications).

Depuis sa mise sur le marché, des événements cardiovasculaires graves tels que infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation de Viagra. La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme s'étant produits au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme s'étant produits après l'utilisation de Viagra sans activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs.

Les médicaments traitant les troubles de l'érection, y compris le sildénafil, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

La tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres traitements des troubles érectiles n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations. L'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas conseillée (cf Interactions).

Le sildénafil doit être utilisé avec prudence chez les patients sous alphabloquants car l'administration concomitante peut entraîner une hypotension symptomatique (cf Interactions) chez certains de ces patients. Le sildénafil (> 25 mg) ne doit pas être utilisé dans les 4 heures suivant la prise d'un alphabloquant.

Des études sur les plaquettes sanguines humaines montrent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium in vitro. Il n'existe pas de données sur la tolérance du sildénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré, chez ces patients, qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Viagra n'est pas indiqué chez la femme.

**DC INTERACTIONS**

**Interactions médicamenteuses :**

**Effets d'autres médicaments sur le sildénafil :**

*Études in vitro :*

Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P450 (CYP). Donc, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent diminuer la clairance du sildénafil.

*Études in vivo :*

L'analyse pharmacocinétique de population des données issues des essais cliniques a montré une diminution de la clairance du sildénafil lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine). Bien que l'incidence des effets indésirables n'ait pas été augmentée chez ces patients, lors de l'administration concomitante de sildénafil et d'inhibiteurs du CYP3A4, une posologie initiale de 25 mg doit être envisagée. L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase ritonavir, un inhibiteur très puissant du cytochrome P450, à l'état d'équilibre (500 mg 2 fois par jour), a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la Cmax du sildénafil et une augmentation de 1000 % (11 fois) de l'aire sous la courbe (ASC) du sildénafil. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques du sildénafil étaient encore d'environ 200 ng/ml, alors qu'elles étaient d'environ 5 ng/ml lorsque le sildénafil était administré seul. Ceci est en accord avec les effets marqués du ritonavir sur un grand nombre de substrats du cytochrome P450. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de

Intitulé de l'épreuve		<b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>		<b>60 398</b>	
Type	Durée	Coefficient		N° de page/total	
<b>SUJET</b>	<b>1h</b>	<b>5</b>		<b>15/19</b>	

sildénafil et de ritonavir n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), et en aucun cas la dose maximale de sildénafil ne doit dépasser 25 mg en 48 heures.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg 3 fois par jour), a entraîné une augmentation de 140 % de la Cmax du sildénafil et une augmentation de 210 % de l'ASC du sildénafil. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir (cf Posologie/Mode d'administration).

On peut s'attendre à avoir des effets plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole.

On a observé une augmentation de 182 % de l'exposition systémique au sildénafil (ASC) lors de l'administration d'une dose unique de 100 mg de sildénafil avec l'érythromycine (inhibiteur spécifique du CYP3A4), à l'état d'équilibre (500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours).

Chez des volontaires sains de sexe masculin, aucun effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) n'a été observé sur l'ASC, sur la Cmax, sur le Tmax, sur la constante de vitesse d'élimination ou sur la demi-vie du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.

Chez le volontaire sain, l'administration conjointe de sildénafil (50 mg) et de cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur non spécifique du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56 % des concentrations plasmatiques du sildénafil.

Le jus de pamplemousse étant un faible inhibiteur du métabolisme médié par le CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale, il pourrait augmenter légèrement les concentrations plasmatiques du sildénafil.

Les antiacides (hydroxyde de magnésium/hydroxyde d'aluminium) en doses uniques n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du sildénafil.

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été menées pour tous les médicaments, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'administration concomitante de substances du groupe des inhibiteurs du CYP2C9 (telles que le tolbutamide, la warfarine, la phénytoïne), ou du CYP2D6 (telles que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques), de diurétiques thiazidiques et apparentés, de diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes calciques, des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ou des inducteurs du métabolisme médié par les CYP450 (tels que la rifampicine et les barbituriques) était sans effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sildénafil.

Le nicorandil est un hybride d'activateur de l'ouverture des canaux potassiques et de dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction grave avec le sildénafil.

#### Effets du sildénafil sur d'autres médicaments :

##### Études in vitro :

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (IC50 > 150 µM) du cytochrome P450. La concentration plasmatique maximale du sildénafil étant d'environ 1 µM après administration aux doses recommandées, il est peu probable que Viagra affecte la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiesterases tels que la théophylline ou le dipyridamole n'est disponible.

##### Études in vivo :

Aucune interaction significative n'a été observée en cas d'administration concomitante de sildénafil (50 mg) et de tolbutamide (250 mg) ou de warfarine (40 mg), deux substances métabolisées par le CYP2C9. Le sildénafil (50 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (150 mg).

Le sildénafil (50 mg) ne potentialise pas l'effet hypotenseur de l'alcool chez les volontaires sains ayant une concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 80 mg/dl.

Par rapport au placebo, il n'y a pas eu de différence dans le profil de tolérance chez les patients prenant du sildénafil en association avec l'une des classes d'antihypertenseurs suivantes : diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs de l'angiotensine II, vasodilatateurs, antihypertenseurs d'action centrale, antagonistes adrénergiques, inhibiteurs calciques et alphabloquants. Dans une étude d'interaction spécifique où le sildénafil (100 mg) a été administré avec l'améliodipine chez des patients hypertendus, on a observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 8 mm Hg en position couchée. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante était de 7 mm Hg en position couchée. Ces diminutions supplémentaires de la pression artérielle étaient similaires à celles observées lors de l'administration du sildénafil seul à des volontaires sains (cf Pharmacodynamie).

L'administration concomitante du sildénafil à des patients sous traitement alphabloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains de ces patients, en particulier avec les dosages les plus élevés de sildénafil (> 25 mg). Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant l'administration de sildénafil (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Le sildénafil (100 mg) n'affecte pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du saquinavir et du ritonavir, deux antiprotéases substrats du CYP3A4.

Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique (GMPc), cf Pharmacodynamie, il a été montré que le sildénafil potentialisait l'effet hypotenseur des dérivés nitrés ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote ou des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme est donc contre-indiquée (cf Contre-indications).

#### DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Viagra n'est pas indiqué chez la femme.

Lors d'études de reproduction chez le rat et le lapin, aucun effet indésirable pertinent n'a été observé après administration orale de sildénafil.

#### DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Comme des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ont été rapportés dans les études cliniques avec le sildénafil, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent au Viagra avant de conduire un véhicule ou de manipuler des machines.

#### DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo des effets indésirables (avec incidence >= 1 %) ont été rapportés chez des patients traités aux doses recommandées. Les effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée, et leur incidence et leur sévérité augmentaient avec la dose. Dans les études à doses fixes, les dyspepsies (12 %) et les troubles de la vision (11 %) ont été plus fréquents à 100 mg qu'aux doses inférieures. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été les céphalées et les rougeurs de la face, cf tableau 1 ci-dessous:

Intitulé de l'épreuve		<b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>		<b>60 398</b>	
Type	Durée	Coefficient		N° de page/total	
<b>SUJET</b>	<b>1h</b>	<b>5</b>		<b>16/19</b>	

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 :  $< 1/10\ 000$ .

Tableau 1 :

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Sildénafil (%) N=3350	Placebo (%) N=2995
<b>Troubles du système nerveux :</b>			
Très fréquent	Céphalée	10,8	2,8
Fréquent	Sensations vertigineuses	2,9	1
<b>Troubles oculaires :</b>			
Fréquent	Troubles de la vision (augmentation de la perception de la lumière, vision trouble)	2,5	0,4
	Chromatopsie (légère et transitoire, principalement troubles de la perception des couleurs)	1,1	0,03
<b>Troubles cardiaques :</b>			
Fréquent	Palpitation	1	0,2
<b>Troubles vasculaires :</b>			
Très fréquent	Rougeur de la face	10,9	1,4
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>			
Fréquent	Congestion nasale	2,1	0,3
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>			
Fréquent	Dyspepsie	3	0,4

Des douleurs musculaires ont été rapportées en cas d'administrations de sildénafil plus fréquentes que la posologie recommandée.

Au cours de la surveillance postmarketing, les événements indésirables suivants ont été peu fréquemment ou rarement signalés (tableau 2) :

Tableau 2 :

Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité
Troubles oculaires	Douleur oculaire et yeux rouges/yeux injectés de sang
Troubles cardiaques	Tachycardie, arythmie ventriculaire, infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles vasculaires	Hypotension (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions), hypertension, épistaxis, syncope, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions cutanées
Troubles des organes de reproduction et des seins	Érection prolongée, priapisme

## DC SURDOSAGE

Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient les mêmes qu'aux doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. Des doses de 200 mg n'apportent pas une efficacité supérieure, mais l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeur de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision) était augmentée.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en oeuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines.

## PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (code ATC : G04BE03).

Le sildénafil est un traitement oral des troubles de l'érection. Dans des conditions naturelles, c'est-à-dire avec une stimulation sexuelle, il restaure la fonction érectile déficiente en accroissant le flux sanguin vers le pénis.

Le mécanisme physiologique responsable de l'érection du pénis implique la libération de monoxyde d'azote (NO) dans le corps caveux lors de la stimulation sexuelle. L'oxyde d'azote active alors l'enzyme guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) induisant un relâchement des muscles lisses du corps caveux et favorisant l'afflux sanguin.

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase du type 5 (PDE5), spécifique de la GMPc, dans les corps caveux ; c'est à cet endroit que la PDE5 est responsable de la dégradation de la GMPc. Le sildénafil a un site d'action périphérique sur les érections. Le sildénafil n'a pas d'effet relaxant direct sur le tissu du corps caveux humain isolé, mais il accentue de manière importante les effets relaxants du NO sur ce tissu. Quand la voie NO/GMPc est activée, comme lors d'une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le sildénafil entraîne une augmentation des concentrations de GMPc dans les corps caveux. Par conséquent, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le sildénafil produise ses effets pharmacologiques bénéfiques.

Des études in vitro ont montré que le sildénafil était sélectif pour la PDE5 qui est impliquée dans le processus érectile. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiesterases connues. Il y a une sélectivité 10 fois plus importante par rapport à la PDE6, impliquée dans le processus de phototransduction de la rétine. Aux doses maximales recommandées, il y a une sélectivité de 80 fois par rapport à la PDE1 et de plus de 700 fois par rapport aux PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. En particulier, le sildénafil est plus de 4000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiesterase spécifique de l'AMPc impliquée dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

Deux études cliniques ont été conçues spécifiquement afin d'évaluer à partir de quel moment après l'administration et pendant combien de temps le sildénafil pouvait induire une érection en réponse à une stimulation sexuelle. Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan) chez des patients à jeun prenant du sildénafil, le temps médian d'obtention d'une érection suffisante pour un rapport sexuel (60 % de rigidité) était de 25 minutes (intervalle : 12 à 37 minutes). Dans une autre étude avec RigiScan, le sildénafil pouvait encore induire une érection en réponse à une stimulation sexuelle 4 à 5 heures après l'administration.

Intitulé de l'épreuve		SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT		60 398	
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total		
SUJET	1h	5	17/19		

Le sildénafil donne lieu à des baisses faibles et passagères de la pression artérielle qui, dans la plupart des cas, ne se traduisent par aucun effet clinique. La baisse moyenne maximale de la pression artérielle systolique en position couchée après administration orale de 100 mg de sildénafil était de 8,4 mm Hg. Le changement correspondant de la pression artérielle diastolique en position couchée était de 5,5 mm Hg. Ces baisses de pression artérielle sont compatibles avec les effets vasodilatateurs du sildénafil, probablement en raison de l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses. Des doses orales uniques de sildénafil allant jusqu'à 100 mg administrées à des volontaires sains ne donnaient lieu à aucun effet cliniquement pertinent au niveau de l'ECG.

Dans une étude portant sur les effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafil chez 14 patients présentant une coronaropathie sévère (sténose > 70 % d'au moins une coronaire), la pression artérielle systolique et diastolique moyenne au repos a diminué respectivement de 7 % et 6 % par rapport à la valeur de départ. La pression systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9 %. Aucun effet du sildénafil sur le débit cardiaque ni aucune diminution de débit sanguin dans des artères coronaires sténosées n'ont été mis en évidence.

Aucune différence cliniquement significative n'a été mise en évidence entre le sildénafil et le placebo sur le délai d'apparition d'une crise d'angor au cours d'une épreuve d'effort dans une étude comparative, en double aveugle conduite chez 144 patients présentant des troubles de l'érection et un angor chronique stable et prenant de manière régulière un traitement anti-angoreux (à l'exception des dérivés nitrés).

Des différences légères et passagères dans la différenciation des couleurs (bleu et vert) ont été détectées chez certains sujets en utilisant le test Farnsworth-Munsell 100 évaluant la distinction des nuances une heure après l'administration d'une dose de 100 mg ; deux heures après l'administration, plus aucun effet n'était remarqué. Le mécanisme avancé de cette modification dans la distinction des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE6, laquelle joue un rôle dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le sildénafil est sans effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité aux contrastes. Dans une étude contrôlée versus placebo chez un petit nombre de patients présentant une forme documentée de dégénérescence maculaire précoce (n = 9), le sildénafil (dose unique, 100 mg) n'a montré aucune modification significative lors des tests visuels (acuité visuelle, grille d'Amsler, distinction des couleurs par simulation des feux de circulation, périmètre de Humphrey et photostress).

Aucun effet sur la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'est apparu après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de sildénafil chez le volontaire sain.

#### Autres informations concernant les essais cliniques :

Dans les études cliniques, le sildénafil a été administré à plus de 3000 patients âgés de 19 à 87 ans. Les groupes de patients suivants étaient représentés : personnes âgées (21 %), patients souffrant d'hypertension (24 %), de diabète sucré (16 %), de cardiopathie ischémique et autres maladies cardiovasculaires (14 %), d'hyperlipidémie (14 %), d'une lésion de la moelle épinière (6 %), de dépression (5 %), d'une résection transurétrale de la prostate (5 %), d'une prostatectomie radicale (4 %). En revanche, les groupes suivants étaient peu représentés ou exclus des études cliniques : patients ayant subi une intervention chirurgicale au niveau du pelvis ou une radiothérapie, patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère et patients présentant certaines affections cardiovasculaires (cf Contre-indications). Dans les études à dose fixe, la proportion des patients signalant une amélioration de leurs érections grâce au traitement était de 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) et 82 %

(100 mg) contre 25 % chez les patients recevant un placebo. Dans les études cliniques, le taux d'interruption du traitement dû au sildénafil était faible et similaire au placebo.

En cumulant toutes les études, la proportion de patients sous sildénafil signalant une amélioration était (par population) de 84 % (troubles érectiles psychogènes), 77 % (troubles érectiles mixtes), 68 % (troubles érectiles organiques), 67 % (personnes âgées), 59 % (diabète sucré), 69 % (cardiopathie ischémique), 68 % (hypertendus), 61 % (résection transurétrale de la prostate), 43 % (prostatectomie radicale), 83 % (lésion de la moelle épinière) et 75 % (dépression). La tolérance et l'efficacité du sildénafil se maintenaient dans les études à long terme.

## PP PHARMACOCINÉTIQUE

### Absorption :

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 41 % en moyenne (intervalle : 25 à 63 %). Après administration orale de sildénafil, l'augmentation de l'ASC et de la Cmax est proportionnelle à la dose sur l'intervalle de dose recommandé (25-100 mg).

Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, la vitesse d'absorption est diminuée, avec un allongement moyen du Tmax de 60 minutes et une baisse moyenne de la Cmax de 29 %.

### Distribution :

Le volume de distribution moyen (Vd) à l'état d'équilibre du sildénafil est de 105 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. Après une dose orale unique de 100 mg, la concentration plasmatique totale maximale moyenne de sildénafil est approximativement de 440 ng/ml (CV 40 %). Puisque le sildénafil (et son principal métabolite circulant, le N-déméthylé) est lié à 96 % aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique libre maximale moyenne de sildénafil est de 18 ng/ml (38 nM). La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du sildénafil (100 mg en dose unique), moins de 0,0002 % de la dose administrée (en moyenne 188 ng) se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration.

### Métabolisme :

Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomaux hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafil. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiésterases est similaire à celui du sildénafil ; in vitro, sa puissance d'inhibition vis-à-vis de la PDE5 est environ la moitié de celle de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de ce métabolite représentent environ 40 % de celles du sildénafil. Ce métabolite N-déméthylé est ensuite lui-même métabolisé, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 4 h.

### Élimination :

Le coefficient d'épuration totale du sildénafil est de 41 l/h, avec une demi-vie d'élimination terminale, qui en résulte, de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ

Intitulé de l'épreuve		<b>SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT</b>		<b>60 398</b>
Type	Durée	Coefficient	N° de page/total	
<b>SUJET</b>	<b>1h</b>	<b>5</b>	<b>18/19</b>	

80 % de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13 % de la dose orale administrée).

*Groupes de patients particuliers :*

- **Sujets âgés :** Chez des volontaires sains âgés de 65 ans ou plus, la clairance du sildénafil était diminuée, entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafil et de son métabolite N-déméthylé supérieures d'environ 90 % à celles observées chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 à 45 ans). En raison de différences liées à l'âge en matière de liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante des concentrations plasmatiques libres de sildénafil était d'environ 40 %.
- **Insuffisants rénaux :** Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du sildénafil (50 mg) n'était pas modifié après une administration unique par voie orale. L'ASC et la Cmax du métabolite N-déméthylé étaient augmentées de 126 % et 73 %, respectivement, par rapport à des volontaires de même âge sans insuffisance rénale. Toutefois, étant donné l'importante variabilité inter-sujets, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Chez des volontaires souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du sildénafil était diminuée, ce qui entraînait une augmentation de 100 % de l'ASC et de 88 % de la Cmax par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance rénale. De plus, l'ASC et la Cmax du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées, respectivement de 79 % et 200 %.
- **Insuffisants hépatiques :** Chez des volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh), la clairance du sildénafil était diminuée, entraînant une augmentation de l'ASC (84 %) et de la Cmax (47 %) par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance hépatique. Les caractéristiques pharmacocinétiques du sildénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères.

**PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE**

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

**PP CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité.

**RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS**

**LISTE I**

- AMM EU /1/98/077/002 ; CIP 348 422.8 (rév 26. 05. 2004)  
4 cp 25 mg.  
EU /1/98/077/003 ; CIP 348 423.4 (rév 26. 05. 2004)  
8 cp 25 mg.  
EU /1/98/077/006 ; CIP 348 426.3 (rév 26. 05. 2004)  
4 cp 50 mg.  
EU /1/98/077/007 ; CIP 348 428.6 (rév 26. 05. 2004)  
8 cp 50 mg.  
EU /1/98/077/010 ; CIP 348 431.7 (rév 26. 05. 2004)  
4 cp 100 mg.  
EU /1/98/077/011 ; CIP 348 432.3 (rév 26. 05. 2004)  
8 cp 100 mg.

Non remb Séc soc.

*Titulaire de l'AMM :* Pfizer Ltd, Sandwich, Royaume-Uni.

*Représentant local :*

**PFIZER**  
23-25, av du Dr-Lannelongue. 75668 Paris cdx 14  
Tél : 01 58 07 30 00  
Info médic : Tél : 01 58 07

Intitulé de l'épreuve

**SE3B – U32 COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT**

**60 398**

Type <b>SUJET</b>	Durée <b>1h</b>	Coefficient <b>5</b>	N° de page/total <b>19/19</b>
----------------------	--------------------	-------------------------	----------------------------------