



SERVICES CULTURE ÉDITIONS  
RESSOURCES POUR  
L'ÉDUCATION NATIONALE

**Ce document a été numérisé par le CRDP de Clermont-Ferrand  
pour la  
Base Nationale des Sujets d'Examens de l'enseignement professionnel**

Ce fichier numérique ne peut être reproduit, représenté, adapté ou traduit sans autorisation.

# BREVET PROFESSIONNEL PREPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2010

SOUS-EPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

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

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

Le sujet comporte 17 pages, numérotées de 1/17 à 17/17.

Le sujet comporte une annexe à rendre avec la copie

L'usage de la calculatrice et des documents personnels n'est pas autorisé.

Examen	<b>BREVET PROFESSIONNEL</b>	Session	<b>2010</b>	Code	
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>1/17</b>

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

1. recevabilité de l'ordonnance,
2. analyse des spécialités : rendre le tableau annexe 1 avec la copie,
3. analyse du dispositif médical si prescription,
4. analyse globale de la prescription :
  - but thérapeutique,
  - association(s) bénéfique(s),
  - interaction(s) médicamenteuse(s) et/ou contre-indication(s) et/ou posologie(s) anormale(s) éventuelle(s),
  - conclusion,
  - délivrance,
5. formalités de délivrance,
6. conseils au patient.

Quelles que soient les conclusions quant à la recevabilité de l'ordonnance ou les contre-indications, les interactions, les posologies, analyser chacun des éléments prescrits en donnant, pour chaque point de l'analyse, les explications scientifiques et techniques, les solutions retenues. Indiquer les conseils donnés au patient pour l'ensemble de la prescription.

#### LISTE DES DOCUMENTS PRESENTES EN ANNEXES

ANNEXE 1 - tableau des spécialités (à rendre avec la copie)

ANNEXES 2 - Monographies du Vidal® 2009 et DMA Pharmacopée

GLUCOPHAGE® 1000	pages 4 à 8
NOVONORM® 0,5 mg	pages 8 à 13
DOLIPRANE® 1000	pages 13 à 15
FUCIDINE®	pages 16 à 17
CLIP® Ampoules	page 17
- Tableau de posologie de la Pharmacopée	page 17

#### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	2/17
<b>SUJET</b>				

**Docteur Jeanne MARTIN**

**Médecine Générale**

**16, rue des Lilas**

**69010 LYON**

**Tel : 04 74 16 17 18**

**69 00112240 02**

Consultations sur rendez-vous  
de 8h30 à 12h et de 13h30 à 19h

Lyon, le (date de l'examen)

Monsieur LAFLEU

66 ans

GLUCOPHAGE 1000

1 comprimé matin, midi et soir

QSP 3 mois

NOVONORM 0,5 mg

1 comprimé matin, midi et soir

QSP 3 mois

DOLIPRANE 1000

En cas de douleurs 2 comprimés 4 fois par jour

2 boîtes

FUCIDINE pommade

Deux applications par jour sur la plaie du talon

1 tube

CLIP ampoules

En prévision des sorties pédestres du mardi, appliquer un pansement CLIP.

1 boîte

*En cas d'urgence vitale appeler le 15*

*En cas d'urgence pour joindre un médecin, composer le 09.12.13.14.15*

*Membre d'une association agréée. Règlement par chèque accepté*

**Brevet professionnel**

Spécialité : Préparateur en Pharmacie

Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit

Session 2010 Repère : U 32

Durée 1 h00

Coef. 5

3/17

**SUJET**

**ANNEXE 1**

**A RENDRE AVEC LA COPIE**

Le candidat complètera toutes les cases

Aucune abréviation tolérée

**2. analyse des spécialités**

Nom Dosage DCI	Liste et/ou légalisation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique précise	Indication thérapeutique succincte (dans le cadre de l'ordonnance)	Utilisation et/ou mode d'emploi

<b>Brevet professionnel</b>			
Spécialité : <b>Préparateur en Pharmacie</b>		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit	
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5
<b>SUJET</b>		<b>1/1</b>	

## ANNEXES 2 - Monographies VIDAL

### **GLUCOPHAGE® comprimé metformine**

#### FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 500 mg et à 850 mg (circulaire, convexe ; blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

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

Modèles hospitaliers : Boîtes de 50.

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

#### COMPOSITION

	p. cp
Metformine (DCI) chlorhydrate	500 mg
ou	850 mg
ou	1000 mg
(soit en metformine : 390 mg/cp à 500 mg ; 662,9 mg/cp à 850 mg ; 780 mg/cp à 1000 mg)	

Excipients (communs) : povidone K 30, stéarate de magnésium. Pelliculage : hypromellose ; macrogol 400 et macrogol 8000 (cp à 1000 mg).

#### DC INDICATIONS

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

Chez l'adulte, Glucophage peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.

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

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

#### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Adultes :

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

La posologie initiale habituelle est de 1 comprimé à 500 mg ou à 850 mg, 2 à 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas.

Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie.

Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Chez les patients prenant une dose élevée de chlorhydrate de metformine (2 à 3 g par jour), il est

possible de remplacer 2 comprimés de Glucophage 500 mg par 1 comprimé de Glucophage 1000 mg. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour (en 3 prises distinctes).

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

En association avec l'insuline :

Le chlorhydrate de metformine et l'insuline peuvent être associés afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique.

La posologie initiale habituelle de chlorhydrate de metformine est de 1 comprimé à 500 mg ou à 850 mg, 2 à 3 fois par jour, et la dose d'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Sujets âgés :

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

Enfants et adolescents :

En monothérapie ou en association avec l'insuline : Glucophage peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et chez l'adolescent.

La posologie initiale habituelle est de 1 comprimé à 500 mg ou à 850 mg de chlorhydrate de metformine, 1 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas.

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

#### DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients.

Diabète acidocétosique, précoma diabétique.

Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc. Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

Allaitement.

#### DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI<sup>1</sup>

Acidose lactique :

L'acidose lactique est une complication métabolique

### Brevet professionnel

Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Epreuve :	U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	4/17	
<b>SUJET</b>					

rare mais grave (mortalité élevée en l'absence de traitement précoce), qui peut survenir en cas d'accumulation de chlorhydrate de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par le chlorhydrate de metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'érythlisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

#### Diagnostic :

Le risque d'acidose lactique doit être pris en compte en cas de signes non spécifiques tels que des crampes musculaires avec troubles digestifs de type douleurs abdominales et une asthénie sévère. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. En cas de suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter le chlorhydrate de metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence (cf Surdosage).

#### Fonction rénale :

Dans la mesure où le chlorhydrate de metformine est éliminé par le rein, la créatinine sérique doit être mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement :

Au moins 1 fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale.

Au moins 2 à 4 fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

Chez le sujet âgé, une diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien.

#### Administration de produits de contraste iodés :

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, le chlorhydrate de metformine doit être arrêté avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (cf Interactions).

#### Intervention chirurgicale :

Le chlorhydrate de metformine doit être interrompu 48 heures avant toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne pourra être réintroduit que 48 heures après l'intervention ou la reprise de l'alimentation par voie orale, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

#### Enfants et adolescents :

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

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

#### Enfants âgés de 10 à 12 ans :

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

#### Autres précautions :

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

Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.

Le chlorhydrate de metformine administré seul ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'il est utilisé en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémifiants.

### INTERACTIONS<sup>1</sup>

#### Interactions médicamenteuses :

##### Déconseillés :

Alcool : risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de jeûne ou de dénutrition, d'insuffisance hépatique. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Produits de contraste iodés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : survenue éventuelle d'une insuffisance rénale, liée à l'injection intravasculaire de produits de contraste iodés, pouvant entraîner une accumulation de chlorhydrate de metformine et exposer à un risque augmenté d'acidose lactique. Le chlorhydrate de metformine doit être suspendu avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

#### Nécessitant des précautions d'emploi :

Les glucocorticoïdes (par voies systémique et locale), les sympathomimétiques bêta-2 et les diurétiques ont une activité hyperglycémifiante intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Le cas échéant, adapter la posologie de l'antidiabétique au cours du

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	5/17
<b>SUJET</b>				

traitement avec l'autre médicament, et après son arrêt.

Les IEC peuvent entraîner une baisse de la glycémie. C'est pourquoi un ajustement de la dose du chlorhydrate de metformine pourrait être nécessaire pendant et après l'ajout ou l'arrêt de tels médicaments.

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

A ce jour, il n'existe aucune donnée pertinente de nature épidémiologique. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, le diabète ne doit pas être traité par le chlorhydrate de metformine. En revanche, l'insuline doit être utilisée pour maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible, afin de minimiser le risque de malformations foetales induites par des glycémies anormales.

Chez la rate allaitante, le chlorhydrate de metformine est excrété dans le lait. Des données similaires ne sont pas disponibles chez la femme. Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou du traitement par le chlorhydrate de metformine, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

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

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

Par contre, il convient d'attirer l'attention des patients sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque le chlorhydrate de metformine est utilisé en association avec d'autres antidiabétiques (sulfamides hypoglycémifiants, insuline, répaglinide).

#### **DC** EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par le chlorhydrate de metformine. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  ; peu fréquent :  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$  ; rare :  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$  ; très rare :  $< 1/10\ 000$  ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

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

##### *Affections du système nerveux :*

Fréquent : perturbation du goût.

##### *Affections gastro-intestinales :*

Très fréquent : troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les

prévenir, il est recommandé d'administrer le chlorhydrate de metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

##### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Très rare : réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

##### *Troubles du métabolisme et de la nutrition :*

Très rare : acidose lactique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ; diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par le chlorhydrate de metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégalo-blastique.

##### *Affections hépatobiliaires :*

Fréquence indéterminée : cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de metformine. Dans les données publiées et post-marketing ainsi que dans les études cliniques contrôlées menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en termes de nature et de sévérité.

#### **DC** SURDOSAGE

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie, même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g, bien que dans de telles conditions, une acidose lactique soit survenue. Un surdosage important de chlorhydrate de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et du chlorhydrate de metformine par hémodialyse.

#### **PP** PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique antidiabétiques oraux ; biguanides (code ATC : A10PA02). Le chlorhydrate de metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémifiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Il ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie. Le chlorhydrate de metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes : en réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse ; au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ; enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose. Le chlorhydrate de metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	6/17
<b>SUJET</b>				

glycogène-synthase.

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

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

**Efficacité clinique :**

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

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

Une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe chlorhydrate de metformine (29,6 événements pour 1000 années-patients), par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients),  $p = 0,0023$ , et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients),  $p = 0,0034$ .

Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : chlorhydrate de metformine 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 12,7 événements pour 1000 années-patients ( $p = 0,017$ ).

Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : chlorhydrate de metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime alimentaire seul 20,6 événements pour 1000 années-patients ( $p = 0,011$ ), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline, 18,9 événements pour 1000 années-patients ( $p = 0,021$ ).

Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : chlorhydrate de metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 18 événements pour 1000 années-patients ( $p = 0,01$ ).

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

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

Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, ont montré une

réponse glycémique similaire à celle observée chez l'adulte.

**PP PHARMACOCINÉTIQUE**

**Absorption :**

Après une administration par voie orale de chlorhydrate de metformine, le T<sub>max</sub> est atteint en 2 h 30.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 500 mg ou à 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %. Après une administration orale, l'absorption du chlorhydrate de metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption du chlorhydrate de metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de chlorhydrate de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de chlorhydrate de metformine (C<sub>max</sub>) n'ont pas excédé 4 µg/ml, même aux posologies maximales. L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption du chlorhydrate de metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique des modifications de ces paramètres reste inconnue.

**Distribution :**

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Le chlorhydrate de metformine diffuse dans les érythrocytes.

Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution.

Le volume de distribution (V<sub>d</sub>) moyen est compris entre 63 et 276 l.

**Métabolisme :**

Le chlorhydrate de metformine est excrété dans l'urine sous forme inchangée.

Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

**Élimination :**

La clairance rénale du chlorhydrate de metformine est supérieure à 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire du chlorhydrate de metformine.

Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6 h 30.

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

Brevet professionnel				
Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	7/17
<b>SUJET</b>				

### Enfants et adolescents :

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

Étude à doses répétées : les données sont réduites à une étude. Après administration de doses répétées de 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours à des enfants et des adolescents, la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) et l'exposition systémique (AUC 0-t) ont été réduites d'environ 33 % et 40 % respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg 2 fois par jour pendant 14 jours. Comme les posologies sont adaptées de façon individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée.

### PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

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

### PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

#### LISTE I

#### AMM

3400935281678 (1959 rév 14.05.2008)  
30 cp à 500 mg. 3400930447888 (1959 rév 14.05.2008) 50 cp à 500 mg. 3400937204859 (2005 rév 14.05.2008) 90 cp à 500 mg.  
3400930448021 (1967 rév 14.05.2008)  
30 cp à 850 mg. 3400955923305 (1996 rév 14.05.2008) 50 cp à 850 mg. 3400937224611 (2005 rév 14.05.2008) 90 cp à 850 mg.  
3400935601711 (2001 rév 14.05.2008)  
30 cp à 1000 mg. 3400956325900 (2001 rév 14.05.2008) 50 cp à 1000 mg. 3400935602312 (2001 rév 14.05.2008) 90 cp à 1000 mg.

#### Prix :

2.79 euros (30 comprimés à 500 mg). 6.96 euros (90 comprimés à 500 mg).  
4.60 euros (30 comprimés à 850 mg). 12.10 euros (90 comprimés à 850 mg). 5.12 euros (30 comprimés à 1000 mg). 13.60 euros (90 comprimés à 1000 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Titulaire de l'AMM : Merck Santé.

MERCK LIPHA SANTÉ 37, rue Saint-Romain.

69008 Lyon Tél : 04 72 78 25 25

Info médic/Pharmacovigilance : Tél Vert : 08 00 88 80 24

E-mail : [infoqualit@merck.fr](mailto:infoqualit@merck.fr) Site web :

<http://www.merckserono.fr>

**\*NOVONORM®**  
répaglinide

### FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé à 0,5 mg (rond ; bombé ; gravé avec le logo de Novo Nordisk, Apis ; blanc) : Boîtes de 90 et de 270, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 1 mg (rond ; bombé ; gravé avec le logo de Novo Nordisk, Apis ; jaune) : Boîtes de 90 et de 270, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé à 2 mg (rond ; bombé ; gravé avec le logo de Novo Nordisk, Apis ; couleur pêche) :

Boîtes de 90 et de 270, sous plaquettes thermoformées.

### COMPOSITION

	p cp
Répaglinide (DCI)	0,5 mg
ou	1 mg
ou	2 mg

Excipients (communs) : cellulose microcristalline (E 460), hydrogénophosphate de calcium anhydre, amidon de maïs, amberlite (polacriline potassium), povidone, glycérol 85 %, stéarate de magnésium, méglumine, poloxamère. Colorants : oxyde de fer jaune E 172 (cp à 1 mg), oxyde de fer rouge E 172 (cp à 2 mg).

### DC INDICATIONS

Le répaglinide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID), lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. Le répaglinide est aussi indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule.

Le traitement doit être débuté conjointement à la poursuite du régime et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le répaglinide doit être administré avant les repas et sa posologie adaptée individuellement afin d'optimiser le contrôle glycémique. En plus de l'auto-surveillance du glucose sanguin et/ou urinaire par le patient, la glycémie doit être contrôlée périodiquement par le médecin afin de déterminer la dose minimale efficace pour le patient.

Le taux d'hémoglobine glyquée est aussi un indicateur de contrôle de la réponse du patient au traitement. On effectuera des contrôles périodiques afin de détecter un effet antidiabétique insuffisant à la dose maximale recommandée (échec primaire) et pour détecter une réduction d'efficacité après une période initiale d'efficacité (échec secondaire).

L'administration à court terme de répaglinide pourra se révéler suffisante en cas de déséquilibre

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie	Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit			
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	8/17
<b>SUJET</b>				

glycémique transitoire chez les diabétiques de type 2 qui réagissent habituellement bien au régime alimentaire.

Le répaglinide doit être pris avant les principaux repas (administration préprandiale).

Les comprimés sont habituellement pris dans les 15 minutes précédant le repas, mais le moment de la prise peut varier entre immédiatement avant le repas et jusqu'à 30 minutes avant le repas (c'est-à-dire une administration préprandiale aux 2, 3, ou 4 repas par jour). Les patients qui sautent un repas (ou qui prennent un repas supplémentaire) doivent apprendre à supprimer (ou à ajouter) une dose correspondant à ce repas.

En cas d'utilisation concomitante avec d'autres substances actives, se référer aux rubriques Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions pour adapter la posologie.

#### *Dose initiale :*

La posologie doit être déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

La dose initiale recommandée est de 0,5 mg.

On attendra 1 ou 2 semaines avant de procéder à l'adaptation éventuelle des doses (selon la réponse glycémique).

Pour les patients antérieurement traités par un autre antidiabétique oral, la dose initiale recommandée est de 1 mg.

#### *Dose d'entretien :*

La dose unitaire maximale recommandée est de 4 mg, à prendre aux principaux repas.

La dose journalière totale maximale ne doit pas excéder 16 mg.

#### *Groupes de patients spécifiques :*

Le répaglinide est principalement excrété par voie biliaire et, par conséquent, l'excrétion n'est pas affectée en cas d'altération de la fonction rénale.

8 % d'une dose de répaglinide sont excrétés par voie urinaire et la clairance plasmatique totale du produit est diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Comme la sensibilité à l'insuline est par ailleurs augmentée chez cette catégorie de patients, il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez les patients insuffisants rénaux.

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans ou chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de sécurité.

Chez les patients débilisés ou dénutris, les posologies initiale et d'entretien doivent être minimales et prudemment adaptées afin d'éviter les hypoglycémies.

#### *Patients prenant d'autres antidiabétiques oraux (ADO) :*

Les patients prenant d'autres antidiabétiques oraux peuvent être transférés directement au répaglinide. Cependant, il n'existe aucun rapport de posologie précis entre le répaglinide et les autres antidiabétiques oraux. La dose initiale maximale recommandée chez les patients transférés au

répaglinide est de 1 mg, à prendre immédiatement avant les repas principaux.

Le répaglinide peut être prescrit en association avec la metformine lorsque celle-ci ne suffit pas à assurer une régulation correcte de la glycémie. Dans ce cas, on doit maintenir la dose de metformine et administrer le répaglinide simultanément. La posologie initiale de répaglinide est de 0,5 mg, à prendre avant les principaux repas. L'adaptation des doses dépend de la réponse glycémique, comme pour la monothérapie.

#### **DC** CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au répaglinide ou à l'un des excipients de NovoNorm.

Diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant/DID), peptide C négatif.

Acidocétose diabétique, avec ou sans coma.

Insuffisance hépatique sévère.

Gemfibrozil (cf Interactions).

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

##### *Généralités :*

Le répaglinide est réservé aux cas où l'hyperglycémie et les symptômes de diabète persistent malgré un régime alimentaire adéquat, de l'exercice physique et une perte de poids.

Le répaglinide peut, comme les autres agents insulinosécrétagogues, induire une hypoglycémie. L'effet hypoglycémiant de ce type de produit finit par s'atténuer avec le temps chez de nombreux patients. Ceci peut être dû à une aggravation du diabète ou à une diminution de la réponse au produit. Ce phénomène est appelé échec secondaire, pour le distinguer de l'échec primaire, au cours duquel le médicament est inefficace dès sa première utilisation chez un patient donné. Avant de classer un patient en échec secondaire, on évaluera les possibilités d'ajustement de la dose et on contrôlera le suivi du régime alimentaire et de l'exercice physique.

Le répaglinide agit par l'intermédiaire d'un site de fixation spécifique avec une courte durée d'action sur les cellules  $\beta$ .

L'utilisation du répaglinide en cas d'échec secondaire d'un autre insulinosécrétagogue n'a pas été évaluée dans les études cliniques.

Il n'a été réalisé aucune étude évaluant l'association avec d'autres insulinosécrétagogues et l'acétosé. Des études en association avec l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ou les thiazolidinediones ont été réalisées. Cependant, le rapport bénéfice/risque n'est pas établi en comparaison avec d'autres associations thérapeutiques.

Le traitement associé avec la metformine augmente le risque d'hypoglycémie.

Lorsqu'un patient stabilisé par un antidiabétique oral quelconque subit un stress de type fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale, on peut observer un déséquilibre glycémique. Durant ces périodes, il pourra être nécessaire

### Brevet professionnel

Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	9/17
<b>SUJET</b>				

d'interrompre la prise de répaglinide et d'administrer temporairement de l'insuline.

L'utilisation du répaglinide peut être associée à une augmentation de la fréquence du syndrome coronarien aigu (par exemple l'infarctus du myocarde) : cf Effets indésirables et Pharmacodynamie).

*Utilisation concomitante d'autres substances :*

Le répaglinide doit être utilisé avec précaution ou évité chez des patients prenant des médicaments ayant une action sur le métabolisme du répaglinide (cf Interactions). Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé.

*Groupes de patients spécifiques :*

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique. Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans ou chez les patients de plus de 75 ans. Par conséquent, ce type de traitement n'est pas recommandé chez ces patients.

L'adaptation posologique se fera avec prudence chez les patients en mauvais état de santé (faibles) ou dénutris. La posologie initiale ainsi que la posologie d'entretien ne seront modifiées qu'en cas de nécessité (cf Posologie/Mode d'administration).

## **DC** INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

On sait que certains médicaments influent sur le métabolisme du répaglinide ; les interactions possibles doivent toujours être prises en compte par le prescripteur.

Les études in vitro montrent que le répaglinide est essentiellement métabolisé par le CYP 2C8, mais également par le CYP 3A4. Les données cliniques chez des volontaires sains confirment le fait que le CYP 2C8 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du répaglinide, le CYP 3A4 jouant un rôle mineur. La contribution relative du CYP 3A4 peut néanmoins augmenter si le CYP 2C8 est inhibé. Par conséquent, le métabolisme, et donc la clairance du répaglinide, peuvent être modifiés par les médicaments inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes P450. Un suivi particulier devra être entrepris lorsque des inhibiteurs du CYP 2C8 et du 3A4 sont administrés simultanément avec le répaglinide.

Les substances suivantes peuvent accentuer et/ou prolonger l'effet hypoglycémiant du répaglinide : gemfibrozil, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, triméthoprim, autres antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), octréotide, alcool et stéroïdes anabolisants.

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur du CYP 2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a multiplié l'aire sous la courbe (ASC) par 8,1 et la Cmax du répaglinide par

2,4. Sa demi-vie a été prolongée de 1,3 à 3,7 heures, ce qui pourrait augmenter et prolonger l'effet hypoglycémiant du répaglinide, et la concentration plasmatique à 7 heures a, quant à elle, été multipliée par 28,6 par le gemfibrozil. L'utilisation concomitante de gemfibrozil et de répaglinide est contre-indiquée (cf Contre-indications).

L'administration concomitante de triméthoprim (160 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP 2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC, de la Cmax et du t½ du répaglinide (respectivement de 1,6, 1,4 et 1,2 fois) sans effets statistiquement significatifs sur la glycémie. Cette absence d'effet pharmacodynamique a été observée avec une dose subthérapeutique de répaglinide. Comme le profil de tolérance de cette association n'a pas été étudié pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide et 320 mg de triméthoprim, l'utilisation concomitante de triméthoprim et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4 mais également du CYP 2C8, agit à la fois comme inducteur et comme inhibiteur du métabolisme du répaglinide. Un pré-traitement de 7 jours par la rifampicine (600 mg), suivi par l'administration concomitante de répaglinide (dose unique de 4 mg) au 7<sup>e</sup> jour a réduit l'ASC de 50 % (résultat de l'action inductrice et inhibitrice combinée). Lorsque le répaglinide a été administré 24 heures après la dernière dose de rifampicine, une réduction de 80 % de l'ASC du répaglinide a été observée (action inductrice seule).

L'administration concomitante de rifampicine et de répaglinide peut par conséquent nécessiter un ajustement de la posologie du répaglinide qui doit être basé sur le suivi attentif de la glycémie, non seulement lors de l'initiation du traitement par la rifampicine (forte action inductrice), mais également au cours du traitement (action inductrice et inhibitrice combinée) et à l'arrêt du traitement (action inductrice seule), et ce, jusqu'à 2 semaines environ après l'arrêt de la rifampicine, lorsque l'action inductrice de la rifampicine a disparu. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs comme par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis, puissent présenter un effet similaire.

L'effet du kétoconazole, un représentant type des inhibiteurs compétitifs puissants du CYP 3A4, sur la pharmacocinétique du répaglinide a été étudié chez des sujets sains. L'administration concomitante de 200 mg de kétoconazole et de répaglinide (dose unique de 4 mg) a multiplié par 1,2 l'ASC et la Cmax du répaglinide, le profil glycémique variant de moins de 8 %. L'administration concomitante de 100 mg d'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4, chez des volontaires sains a également multiplié l'ASC par 1,4. Aucun effet significatif sur la glycémie n'a été observé chez des volontaires sains. Lors d'une

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	10/17
<b>SUJET</b>				

étude d'interaction chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 250 mg de clarithromycine, un puissant inhibiteur suicide du CYP 3A4, a légèrement augmenté l'ASC du répaglinide de 1,4 fois et sa Cmax de 1,7 fois, l'ASC incrémentielle moyenne de l'insuline sérique a été multipliée par 1,5 et sa concentration maximale par 1,6. Le mécanisme exact de cette interaction n'est pas clair.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

L'administration concomitante de cimétidine, de nifédipine, d'estrogènes ou de simvastatine, tous substrats du CYP 3A4, avec le répaglinide, n'a pas affecté de façon significative les paramètres pharmacocinétiques du répaglinide.

Le répaglinide n'a aucun effet clinique significatif sur les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la digoxine, de la théophylline ou de la warfarine, administrées à des volontaires sains. Ainsi, aucun ajustement de la posologie de ces substances n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de répaglinide.

Les substances suivantes peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du répaglinide : contraceptifs oraux, rifampicine, barbituriques, carbamazépine, thiazidiques, corticostéroïdes, danazol, hormones thyroïdiennes et sympathomimétiques.

En cas d'administration ou de suppression de ces médicaments chez un patient prenant du répaglinide, on surveillera le patient avec soin afin de détecter toute modification du contrôle glycémique.

Lorsque le répaglinide est administré avec d'autres médicaments excrétés principalement par voie biliaire, comme le répaglinide, une interaction potentielle peut être envisagée.

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

Il n'y a pas d'étude sur la prise du répaglinide durant la grossesse ou l'allaitement. En conséquence, la sécurité d'utilisation du répaglinide chez la femme enceinte ne peut être déterminée. Jusqu'à présent, le répaglinide n'a pas montré d'effet tératogène dans les études chez l'animal. Une embryotoxicité, un développement anormal des membres chez les foetus et nouveau-nés, ont été observés chez des rats exposés à de fortes doses à la fin de la gestation et durant la période d'allaitement. Le répaglinide a été détecté dans le lait des animaux d'expérience. Pour ces raisons, le répaglinide doit être évité durant la grossesse et ne doit pas être prescrit chez les femmes qui allaitent.

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

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués, ou ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être remise en question dans ces

circonstances.

#### **DC EFFETS INDÉSIRABLES**

L'expérience acquise avec le répaglinide et les autres antidiabétiques a mis en évidence les effets indésirables suivants. L'incidence est définie comme suit : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

##### *Affections du système immunitaire :*

Très rare : allergie.

Réactions d'hypersensibilité généralisées, ou réactions immunologiques comme des vascularites.

##### *Troubles du métabolisme et de la nutrition :*

Fréquent : hypoglycémie.

Fréquence indéterminée : coma hypoglycémique et perte de connaissance hypoglycémique.

Comme pour les autres antidiabétiques, des réactions d'hypoglycémie ont été observées après l'administration de répaglinide. Ces réactions sont généralement modérées et cèdent facilement à la prise de glucides. En cas de réaction sévère, nécessitant l'aide d'un tiers, une perfusion de glucose pourra être nécessaire. La survenue de telles réactions dépend, comme pour tout traitement antidiabétique, de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires, la posologie, la pratique d'un exercice et le stress (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Après la mise sur le marché, des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients recevant le répaglinide en association à la metformine ou à une thiazolidinedione.

##### *Affections gastro-intestinales :*

Fréquent : douleurs abdominales et diarrhées.

Très rare : vomissements et constipation.

Fréquence indéterminée : nausées.

Des troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements et constipation ont été observés durant les essais cliniques. La fréquence et la gravité de ces symptômes étaient du même ordre qu'avec d'autres insulinosécrétagogues oraux.

##### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Fréquence indéterminée : hypersensibilité.

Des réactions d'hypersensibilité cutanée, de type érythème, démangeaisons, rougeurs et urticaire, peuvent survenir. Rien ne permet de suspecter une allergénicité croisée aux sulfonylurées, à cause de leur structure chimique différente.

##### *Affections oculaires :*

Très rare : troubles de la vision.

On sait que les fluctuations de la glycémie peuvent causer des troubles de la vision transitoires, au début du traitement en particulier. Ces troubles n'ont été observés que dans quelques rares cas après le début du traitement avec le répaglinide. Lors des essais cliniques, aucun de ces cas n'a jamais imposé l'interruption du traitement par le répaglinide.

##### *Affections cardiaques :*

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	11/17
<b>SUJET</b>				

Rare : maladie cardiovasculaire.

Le diabète de type 2 est associé à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. Dans une étude épidémiologique, une fréquence plus importante du syndrome coronarien aigu a été rapportée dans le groupe répaglinide. Cependant, la relation de cause à effet reste incertaine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).

**Affections hépatobiliaires :**

Très rare : fonction hépatique anormale.

Dans de très rares cas, un dysfonctionnement hépatique sévère a été observé. Cependant, la relation de cause à effet avec le répaglinide n'a pas été établie.

Très rare : augmentation des enzymes hépatiques.

Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été observés durant le traitement avec le répaglinide. La plupart de ces cas étaient modérés et transitoires et seuls quelques rares patients ont dû cesser le traitement en raison d'une augmentation des enzymes hépatiques.

**DC SURDOSAGE**

Le répaglinide a été administré avec une augmentation hebdomadaire des doses de 4 à 20 mg quatre fois par jour sur une période de 6 semaines. Aucun problème de sécurité ne s'est posé. Durant cette étude, l'hypoglycémie était prévenue par augmentation de l'apport calorique. Un surdosage relatif peut donc se traduire par un effet hypoglycémiant exagéré avec apparition de symptômes d'hypoglycémie (vertiges, transpiration, tremblements, maux de tête, etc.). En cas de survenue de tels symptômes, des mesures adaptées doivent être prises pour corriger l'hypoglycémie (prise de glucides par voie orale). Les hypoglycémies plus sévères avec convulsions, perte de connaissance ou coma doivent être traitées par administration IV de glucose.

**PP PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : dérivé de l'acide carbamoylméthyl-benzoïque (code ATC : A10BX02).

Le répaglinide est un nouveau sécrétagogue oral à action rapide. Le répaglinide abaisse fortement la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas, un effet qui dépend du bon fonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques.

Le répaglinide ferme les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules  $\beta$  via une protéine cible différente des autres sécrétagogues. Les cellules  $\beta$  sont ainsi dépolarisées et les canaux calciques s'ouvrent. L'entrée massive de calcium induit alors une sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ .

Chez des patients diabétiques de type 2, la réponse insulinothèque à un repas est survenue 30 minutes après la prise orale d'une dose de répaglinide. Ceci s'est traduit par un effet hypoglycémiant sur toute la durée du repas. La forte concentration d'insuline n'a

pas persisté au-delà de la stimulation liée au repas. Les taux plasmatiques de répaglinide ont diminué rapidement et de faibles concentrations plasmatiques de ce médicament ont été relevées chez les patients diabétiques de type 2, 4 heures après l'administration.

Une baisse de la glycémie dépendante de la dose a été mise en évidence chez les patients diabétiques de type 2 ayant reçu des doses de répaglinide comprises entre 0,5 et 4 mg.

Les résultats des études cliniques ont montré que le répaglinide avait une efficacité optimale quand il était administré avant chaque repas principal (administration préprandiale).

Le répaglinide doit habituellement être administré dans les 15 minutes précédant le repas, mais cet intervalle peut varier de 0 à 30 minutes avant le repas.

Une étude épidémiologique a suggéré une augmentation du risque de syndrome coronarien aigu chez les patients traités par répaglinide par rapport aux patients traités par sulfamides (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Effets indésirables).

**PP PHARMACOCINÉTIQUE**

Le répaglinide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal si bien que sa concentration plasmatique augmente rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration.

Après avoir atteint ce maximum, la concentration plasmatique diminue rapidement et le répaglinide est éliminé en 4 à 6 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 heure environ. La pharmacocinétique du répaglinide se caractérise par une biodisponibilité absolue moyenne de 63 % (CV 11 %), un faible volume de distribution de 30 litres (en accord avec la distribution dans les liquides intracellulaires), et une élimination rapide dans le sang.

Dans les études cliniques, il a été observé une importante variabilité interindividuelle (60 %) de la concentration plasmatique de répaglinide. La variabilité intra-individuelle est faible à modérée (35 %) et, comme la posologie de répaglinide doit être adaptée en fonction de la réponse clinique, l'efficacité n'est pas affectée par la variabilité interindividuelle.

Le degré d'exposition au répaglinide est augmenté chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et chez les patients diabétiques de type 2 âgés.

L'aire sous la courbe ( $\pm$  DS), après une exposition à une dose unique de 2 mg (4 mg chez les patients insuffisants hépatiques), était de 31,4 ng/ml  $\times$  heure (28,3) chez les volontaires sains, de 304,9 ng/ml  $\times$  heure (228) chez les patients insuffisants hépatiques et de 117,9 ng/ml  $\times$  heure (83,8) chez les patients âgés diabétiques de type 2. Après un traitement de cinq jours par le répaglinide (2 mg  $\times$  3/jour) chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine de 20 à 39 ml/min), les résultats montrent

**Brevet professionnel**

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	12/17
<b>SUJET</b>				

une augmentation significative de deux fois de l'exposition (aire sous la courbe) et de la demi-vie (t 1/2) par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale.

Chez l'homme, le répaglinide se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98 %).

Aucune différence significative de la pharmacocinétique du répaglinide n'a été mise en évidence quand le répaglinide était administré 0, 15 ou 30 minutes avant un repas ou chez des sujets à jeun.

Le répaglinide est presque totalement métabolisé et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif.

Le répaglinide et ses métabolites sont principalement excrétés par la bile. Une fraction très réduite (moins de 2 %) de la dose administrée apparaît dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Moins de 1 % du médicament précurseur est retrouvé dans les fèces.

### PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

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

### DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

### PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

#### LISTE I

#### AMM

EU/1/98/076/005 ; CIP 3400934840272 (rév 23.07.2008) 90 cp à 0,5 mg. EU/1/98/076/012 ; CIP 3400934840333 (rév 23.07.2008) 90 cp à 1 mg. EU/1/98/076/019 ; CIP 3400934840562 (rév 23.07.2008) 90 cp à g. EU/1/98/076/023 ; CIP 3400937166447 (rév 23.07.2008) 270 cp à 0,5 mg. EU/1/98/076/024 ; CIP 3400937166508 (rév 23.07.2008) 270 cp à 1 mg. EU/1/98/076/022 ; CIP 3400937166676 (rév 23.07.2008) 270 cp à 2 mg.

#### Prix :

18.12 euros (90 comprimés à 0,5 mg). 18.12 euros (90 comprimés à 1 mg). 18.12 euros (90 comprimés à 2 mg). 50.21 euros (270 comprimés à 0,5 mg). 50.21 euros (270 comprimés à 1 mg). 50.21 euros (270 comprimés à 2 mg). Remb Séc soc à 65 %. Collect. Titulaire de l'AMM : Novo Nordisk A/S, Danemark.

#### NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SAS

Le Palatin, 30, rue de Valmy, 92800 Puteaux Tél : 01 41 97 66 00. Fax : 01 41 97 66 01  
Info médic et pharma : Tél Vert : 08 00 80 30 70 Site web : <http://www.novonordisk.fr>

## \*DOLIPRANE® 1000 mg formes orales paracétamol

### FORMES et PRÉSENTATIONS

*Comprimé (blanc)* : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquette thermoformée.

*Comprimé effervescent sécable (blanc)* : Tube de 8.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous film thermosoudé prédécoupé.

*Poudre (blanc jaunâtre) pour solution buvable* : Sachets-dose, boîte de 8.

### COMPOSITION

Comprimé	p cp
Paracétamol (DCI)	1000 mg
(sous forme de paracétamol DC90 : 1111,11 mg/cp)	

*Excipients* : croscarmellose sodique, povidone K30, amidon de maïs pré-gélatinisé, acide stéarique.

Comprimé effervescent	p cp
Paracétamol (DCI)	1000 mg

*Excipients* : acide citrique anhydre, mannitol, saccharine sodique, laurylsulfate de sodium, povidone K90, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, leucine, arôme orange (huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, aldéhyde acétique, butyrate d'éthyle, citral, aldéhyde C6, linalol, terpinéol, acétate d'éthyle, butyl, droxyanisole, gomme arabique, maltodextrine).

Teneur en sodium : 408 mg par comprimé.

Poudre pour solution buvable	p sachet
Paracétamol (DCI)	1000 mg

*Excipients* : benzoate de sodium, povidone K30, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane, saccharine, arôme orange (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange), saccharose.

Teneur en saccharose : environ 4 g/sach.

Teneur en sodium : environ 2,6 mg/sach.

### DC INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Attention : cette présentation contenant 1000 mg de paracétamol par unité, ne pas prendre 2 unités à la fois.

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg (environ 15 ans).

La posologie unitaire usuelle est de 1 comprimé ou

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	13/17
<b>SUJET</b>				

1 sachet à 1000 mg par prise, ou ½ à 1 comprimé effervescent à 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés ou 3 sachets par jour.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés ou 4 sachets) par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises.

*Doses maximales recommandées :*

Cf Mise en garde/Précautions d'emploi.

*Fréquence d'administration :*

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

*Insuffisance rénale :*

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min) : l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés ou 3 sachets.

Mode d'administration :

Voie orale.

*Comprimé :*

Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

*Comprimé effervescent :*

Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. Boire immédiatement après.

*Poudre :*

Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit). Remuer et boire immédiatement après.

#### **DC** CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants.

Insuffisance hépatocellulaire.

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

Mises en garde :

En raison de la dose unitaire (1000 mg), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

*Dose maximale recommandée, chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg (environ 15 ans) :*

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser la dose de 3 g de paracétamol par jour chez l'adulte, soit 3 comprimés ou 3 sachets. Cependant, en cas de nécessité (douleurs plus intenses ou non complètement contrôlées par 3 g par jour), la dose totale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés ou 4 sachets) par jour, en respectant un intervalle de 4 heures entre les prises.

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g par jour (cf Surdosage).

Précautions d'emploi :

*Comprimé effervescent et poudre pour solution buvable :*

En cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sodium (cf Composition).

*Poudre pour solution buvable :*

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

En cas de diabète ou de régime hypoglycémique, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sucre (cf Composition).

#### **DC** INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Nécessitant des précautions d'emploi :

Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

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

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement :

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	14/17
<b>SUJET</b>				

## DC EFFETS INDÉSIRABLES

Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, oedème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, de leucopénie et de neutropénie ont été signalés.

## DC SURDOSAGE

L'intoxication est à craindre chez le sujet âgé et surtout chez le jeune enfant (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

### Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et de 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine, et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

### Conduite d'urgence :

Transfert immédiat en milieu hospitalier.

Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.

Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.

Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou orale, si possible avant la dixième heure.

Traitement symptomatique.

## PP PHARMACODYNAMIE

Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

## PP PHARMACOCINÉTIQUE

### Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne 30 à 60 minutes (cp et pdre) et 15 minutes (cp efferv) après ingestion.

### Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

### Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

### Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

### Variations physiopathologiques :

Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé : La capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

## DP CONDITIONS DE CONSERVATION

### Comprimé effervescent en tube :

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

## PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

### AMM

3400935555833 (2002 rév 21.08.2007) 8 cp.  
3400956369553 (2002 rév 21.08.2007) 100 cp.  
3400935294227 (1999 rév 21.08.2007) 8 cp efferv.  
3400956329922 (1999 rév 21.08.2007) 100 cp efferv.  
3400936246950 (2003 rév 21.08.2007) 8 sach pdre.

### Prix :

1.74 euros (8 comprimés). 1.80 euros (8 comprimés effervescents).

1.80 euros (8 sachets). Remb Séc soc à 35 %.

Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

sanofi-aventis France

1-13, bd Romain-Rolland. 75014 Paris Info médic et pharmacovigilance :

Tél (n° Vert) : 08 00 39 40 00 Fax : 01 57 62 06 62

## Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie	Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit			
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	15/17
<b>SUJET</b>				

**\*FUCIDINE® crème et pommade  
acide fusidique**

**FORMES et PRÉSENTATIONS**

Crème à 2 % : Tube de 15 g.

Pommade à 2 % : Tube de 15 g.

**COMPOSITION**

Crème	p tube
Acide fusidique (DCI) anhydre	300 mg

Excipients : butylhydroxyanisole, alcool cétylique, glycérol, paraffine liquide, sorbate de potassium, polysorbate 60, vaseline, eau purifiée.

Pommade	p tube
Acide fusidique (DCI) sel de sodium	300 mg

Excipients : alcool cétylique, lanoline, vaseline, huile de vaseline.

ou fusidate de sodium.

**DC INDICATIONS**

Infections de la peau due à staphylocoque et streptocoque :

Impétigos et dermatoses impétiginisées :

en traitement local uniquement dans les formes

localisées à petit nombre de lésions ,

en traitement local d'appoint en association à une antibiothérapie générale adaptée dans les formes les plus étendues.

Désinfection des gîtes microbiens cutanéomuqueux, chez les porteurs sains de staphylocoques, et après staphylococcie, notamment furonculose.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

**DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Applications locales avec ou sans pansement, une ou deux fois par jour après nettoyage de la surface infectée. Éviter l'application en couche épaisse.

Limiter le traitement à une semaine, à titre indicatif.

La forme crème est plus particulièrement adaptée aux lésions suintantes, macérées, et des plis.

Ne pas utiliser la forme pommade sur les lésions suintantes macérées, ni dans les plis, ni sur les ulcères de jambes.

**DC CONTRE-INDICATIONS**

Allergies à l'antibiotique ou à l'un des constituants de l'excipient.

Infections mammaires : cf Grossesse/Allaitement.

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

Mises en garde :

La résorption et le passage systémique de l'antibiotique ne sont pas à écarter en cas de lésions

épidermiques étendues et en cas d'ulcères de jambes.

La sensibilisation par voie cutanée peut compromettre l'utilisation ultérieure par voie générale du même antibiotique (cf Effets indésirables).

Précautions d'emploi :

Cette forme pharmaceutique n'est pas apte à être appliquée sur l'oeil, ni sur la face interne des paupières.

La durée du traitement doit être limitée car l'antibiotique utilisé par voie locale peut sélectionner des germes résistants et favoriser une surinfection à germes résistants à l'antibiotique.

**DC GROSSESSE et ALLAITEMENT**

Allaitement :

Contre-indiqué en cas d'infections mammaires, en raison du risque d'absorption du produit par le nouveau-né.

**DC EFFETS INDÉSIRABLES**

Possibilité d'eczéma allergique de contact. Les lésions d'eczéma peuvent disséminer à distance des zones traitées.

Possibilité de sélection de souches résistantes à l'antibiotique utilisé localement, préjudiciable à l'utilisation orale (ultérieure) du même antibiotique. Néanmoins, le plus souvent, les souches résistantes in vivo redeviennent sensibles après un court temps de latence.

En fonction de l'absorption percutanée du produit, il faudra veiller à ne pas traiter trop longtemps ni sur de trop grandes surfaces, en particulier chez le nourrisson (pour cause de fonction hépatique immature), car on ne peut totalement exclure la possibilité d'effets indésirables au niveau hépatique.

**PK PHARMACODYNAMIE**

Antibiothérapie locale.

Antibiotique de structure stéroïdienne, de la famille des fusidanes.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes. S ≤ 2 mg/l et R > 16 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	16/17
<b>SUJET</b>				

Aérobies à Gram + : Staphylococcus aureus, Staphylococcus non aureus (5-20 %).  
Anaérobies : Clostridium difficile, Clostridium perfringens, peptostreptococcus, Propionibacterium acnes.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

Aérobies à Gram + : streptococcus.

Espèces résistantes :

Aérobies à Gram - : acinetobacter, entérobactéries, pseudomonas.

Ce spectre correspond à celui des formes systémiques de l'acide fusidique. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

**Résistance :**

Les résistances que l'on peut voir survenir chez des germes habituellement sensibles à l'acide fusidique sont des résistances de type chromosomique à un seul échelon. Le taux de mutation vers ces résistances est élevé in vitro. A ce jour, il n'a pas été observé de résistance croisée avec d'autres antibiotiques. Le pourcentage de résistance dans la population des staphylocoques demeure bas.

**PP PHARMACOCINÉTIQUE**

L'acide fusidique, compte tenu de ses propriétés tensio-actives et de son caractère à la fois lipophile et hydrophile, pénètre bien à travers la peau et est retrouvé dans toutes les couches du tissu cutané et sous-cutané.

**PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

**LISTE I**

**AMM**

3400932931842 (1987 rév 08.12.2006) crème 15 g. 3400930417034 (1965/85 rév 08.12.2006) pom 15 g.

**Prix :**

3.75 euros (crème, tube de 15 g). 3.75 euros (pommade, tube de 15 g).

Remb Séc soc à 35 %. Collect.

LEO Pharma BP 311. 78054 St-Quentin-en-Yvelines cdx Tél : 01 30 14 40 00

**CLIP® ampoules**

pansements à usage unique : Boîte de 5.

Modèle doigts et orteils : ACL 426 660.5 .

Modèle talon : ACL 426 661.1 .

**COMPOSITION**

Carboxyméthylcellulose, polyisobutylène, revêtement en polyuréthane.

**ALLÉGATIONS**

Ce pansement permet de prévenir ou de traiter en milieu humide les ampoules du talon ou des doigts et des orteils. La cicatrisation est plus rapide et plus esthétique.

**MODE D'EMPLOI**

Nettoyer la plaie.

Appliquer sur une peau propre et sèche.

Réchauffer le pansement une minute dans le creux de la main.

S'assurer que le pansement recouvre bien la plaie.

Laisser en place jusqu'à ce que le pansement s'enlève de lui-même.

Renouveler le pansement si nécessaire.

PIERRE FABRE MÉDICAMENT Laboratoire Pierre Fabre Santé

45, place Abel-Gance. 92100 Boulogne Info médic : Les Fontaines. 81106 Castres cdx Tél : 08 00 95 05 64

Pharmacovigilance : Tél : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

**TABLEAU DOSES MAXIMALES ADULTES**

Extrait de la Pharmacopée

	PAR PRISE	PAR 24 HEURES
<b>PARACETAMOL</b>	<b>1 g</b>	<b>4 g</b>

**Brevet professionnel**

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2010	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	17/17
<b>SUJET</b>				