



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

BREVET PROFESSIONNEL PREPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2011

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 18 pages, numérotées de 1/18 à 18/18

Le sujet comporte une annexe à rendre avec la copie

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

Le(s) document(s)-réponse est (sont) à rendre avec les copies.

Brevet professionnel				
Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h 00	Coef. 5	1/18
SUJET				

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 de l'analyse globale,
 - délivrance,
5. formalités de délivrance,
6. conseils au patient.

La substitution n'est pas exigée, mais les génériques pourront figurer sur la prescription.

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

LISTE DES DOCUMENTS PRESENTES EN ANNEXES

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

ANNEXES 2 – Monographies du Vidal® 2010

ZECLAR®	pages 4 à 9
RHINOFLUIMUCIL®	pages 9 à 11
MIOREL®	pages 11 à 12
ZOCOR®	pages 12 à 18
COLLIER CERVICAL	page 18

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	2/18
SUJET				

Docteur Jeanne MARTIN

Médecine générale

16 Rue des Lilas

69000 LYON

04.74.16.17.18

69 1 00000 7

Consultations sur rendez-vous

De 8h30 à 12h et de 16h à 19h

Lyon le (date de l'examen)

Monsieur RIEU Claude

51 ans, 86 kg

- ZECLAR® 500 mg

1 comprimé matin et soir pendant 5 jours.

- RHINOFLUIMUCIL®

2 pulvérisations 3 à 4 fois par jour, pendant 5 jours 1 boîte

- MIOREL® 4 mg

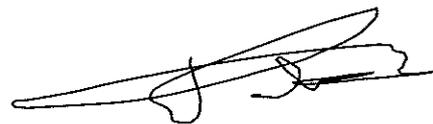
2 gélules matin et soir, pendant 6 jours

- Poursuivre ZOCOR® 20mg

1 comprimé par jour. 1 boîte

Veiller à maintenir un régime alimentaire adapté.

- Porter un collier cervical C1 durant une semaine.



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 de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèques est accepté

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	3/18
SUJET				

***ZECLAR® 250 mg et 500 mg
clarithromycine**

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 250 mg (jaune) : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé pelliculé à 500 mg (jaune) : Boîtes de 10, de 14 et de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	<i>p cp</i>
Clarithromycine (DCI)	250 mg
	ou 500 mg

Excipients :

Cp à 250 mg : Noyau : croscarmellose sodique, amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline (Avicel pH 101 et pH 102), laque aluminique de jaune de quinoléine, silice hydratée, povidone, acide stéarique, stéarate de magnésium, talc. *Pelliculage :* hypromellose (6 cP et 15 cP), propylène glycol, oléate de sorbitan, hyprolose, dioxyde de titane, laque aluminique de jaune de quinoléine, vanilline, acide sorbique.

Cp à 500 mg : Noyau : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, dioxyde de silice, povidone, acide stéarique, stéarate de magnésium, talc. *Pelliculage :* hypromellose, propylène glycol, oléate de sorbitan, hyprolose, dioxyde de titane, laque aluminique de jaune de quinoléine, vanilline, acide sorbique.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'adulte, aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

Comprimés à 250 mg et à 500 mg :

- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - sans facteurs de risques,
 - sans signes de gravité clinique,
 - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.

- Traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Comprimé à 250 mg :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.

- Surinfections des bronchites aiguës.
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, demohypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), érythrasma.
- Infections stomatologiques.

Comprimé à 500 mg :

- En association à un autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé) et à un antisécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

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

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Adulte ayant des fonctions rénale et hépatique normales :

Comprimés à 250 mg et à 500 mg :
 Infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+) :

- Sujet ≤ 50 kg : 1500 mg/jour en 2 prises par jour.
- Sujet > 50 kg : 2000 mg/jour.
 Coût du traitement journalier : 5,56 à 7,41 euro(s) (250 mg) ; 4,62 à 6,16 euro(s) (500 mg).

Comprimé à 250 mg :

- Angines : 500 mg/jour, en 2 prises par jour. La durée du traitement des angines est de 5 jours.
- Infections stomatologiques : 500 mg/jour, en 2 prises par jour.
- Infections cutanées bénignes : 500 mg/jour en 2 prises par jour.
- Infections bronchiques : 500 mg à 1000 mg/jour selon la sévérité, en 2 prises par jour.
- Sinusites aiguës et pneumopathies : 1000 mg/jour, en 2 prises par jour.

Coût du traitement journalier : 1,85 à 3,70 euro(s).

Comprimé à 500 mg :

- Sinusites aiguës, exacerbations de bronchites chroniques, pneumopathies communautaires : 1000 mg/jour, en 2 prises par jour.
 Coût du traitement journalier : 3,47 euro(s) (boîte de 10).
- Éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale : Sont recommandés les schémas posologiques suivants :
 - clarithromycine 500 mg matin et soir, associée à amoxicilline 1000 mg matin et soir, et oméprazole 20 mg matin et soir, pendant 7 jours, ou
 - clarithromycine 500 mg matin et

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	4/18
SUJET				

soir, associée à amoxicilline 1000 mg matin et soir, et lansoprazole 30 mg matin et soir, pendant 7 jours.
Coût du traitement journalier : 3,44 euro(s) (boîte de 14).

L'amoxicilline peut être remplacée par le métronidazole ou le tinidazole à la posologie de 500 mg matin et soir.
La trithérapie sera suivie :

- pour le traitement débuté par l'oméprazole : par 20 mg d'oméprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodéal évolutif, ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif ;
- pour le traitement débuté par le lansoprazole : par 30 mg de lansoprazole par jour pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodéal évolutif, ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.

L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la trithérapie durant les 7 premiers jours.

Insuffisant rénal :

Pour des valeurs de la clairance de la créatinine < 30 ml/min, il peut être recommandé de réduire la posologie de moitié (de 250 à 500 mg/jour selon le type d'infection), avec une seule administration quotidienne. Dans l'infection à *Mycobacterium avium*, il est recommandé d'utiliser une posologie de 1000 mg/jour.

Insuffisant hépatique :

En dehors du traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+) pour lequel il est nécessaire de réduire la posologie à 1000 mg/jour, l'emploi de la clarithromycine n'est pas recommandé.
Dans les autres cas, et si l'emploi de la clarithromycine est nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), il ne semble pas utile de modifier les posologies.

Sujet âgé :

Lorsque la fonction rénale est nettement diminuée, il peut être prudent de réduire la posologie.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Allergie aux macrolides ou à l'un des constituants du médicament.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine), cisapride, mizolastine, pimozide, bépridil, simvastatine : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- Des colites pseudomembraneuses ont été observées avec pratiquement tous les agents anti-infectieux dont les macrolides. Elles peuvent être de gravité modérée ou engager le pronostic vital.

- Dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+) et afin de limiter l'émergence de souches résistantes, la clarithromycine doit être utilisée :

- en association à d'autres antibiotiques et non pas en monothérapie,
- uniquement en curatif, du fait également de l'absence d'étude en prophylaxie.

- Ne pas associer à d'autres médicaments ototoxiques, et en particulier les aminosides.

La prise concomitante de clarithromycine avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, l'alfuzosine, la colchicine, l'ébastine, l'halofantrine, la luméfántrine, la toltérodine, le tacrolimus est déconseillée (cf Interactions).

Précautions d'emploi :

- Un audiogramme devra être réalisé et une modification posologique envisagée en cas de survenue d'acouphènes ou de baisse de l'acuité auditive.
- En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la clarithromycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'allongement de la demi-vie impose soit un espacement des prises, soit une réduction de la posologie.
- Chez le sujet âgé, l'allongement de la demi-vie et l'augmentation des surfaces sous courbes des concentrations plasmatiques n'impliquent théoriquement pas de surveillance particulière, compte tenu de la durée courte du traitement (cf Pharmacocinétique : excrétion).
- Il convient de penser à la possible résistance croisée entre la clarithromycine et les autres macrolides, et d'autres antibiotiques tels que la lincomycine et la clindamycine.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Contre-Indiquées :

Cf Contre-indications.

- Bépridil, cisapride, pimozide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dihydroergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Ergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique de l'ergotamine).
- Mizolastine : risque de troubles du rythme

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit

Session 2011 Repère : U 32 Durée 1 h00 Coef. 5 5/18

SUJET

ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Déconseillées :

Cf Contre-indications.

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
- Alfuzosine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
- Ébastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).
- Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Luméfántrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
- Tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus et de la créatininémie, par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus par la clarithromycine.
- Toltérodine : augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
- Atazanavir : augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et inhibition de la formation de son métabolite actif. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme

hépatique. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine et après son arrêt.
- Disopyramide : risque de survenue d'hypoglycémies sévères, par inhibition du métabolisme du disopyramide par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique régulière.
- Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil sauf vardénafil) : augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale.
- Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie du midazolam pendant le traitement par la clarithromycine.
- Pravastatine : augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique.
- Rifabutine : risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif par la clarithromycine. De plus, augmentation du métabolisme de la clarithromycine par la rifabutine, avec augmentation des concentrations de son métabolite actif. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Ritonavir : augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et de son métabolite actif par diminution de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
- Triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par la clarithromycine.
- Vardénafil : augmentation importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère. Diminution de la posologie du vardénafil.

A prendre en compte :

- Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline) : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.
- Zolpidem : légère augmentation des effets sédatifs du

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	6/18
SUJET				

zolpidem.

- Zopiclone : légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clarithromycine au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques sur un nombre limité de grossesses sont rassurantes mais les études chez la souris ont mis en évidence un effet malformatif (fentes palatines) à la dose de 1000 mg/kg.

En cas d'exposition au 1^{er} trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale peut être envisagée.

Allaitement :

Bien qu'il n'y ait pas de données concernant le passage de la clarithromycine dans le lait maternel, le fait que les macrolides qui ont été étudiés passent dans le lait indique que le passage de la clarithromycine dans le lait maternel ne peut être exclu.

L'allaitement est possible en cas de prise de clarithromycine ; toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de troubles digestifs chez le nouveau-né.

En cas de prise de cisapride par le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration de clarithromycine à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Manifestations digestives : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée.
- Candidose buccale, glossite, stomatite.
- Manifestations cutanées allergiques : des réactions cutanées bulleuses, dont d'exceptionnels érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell, ont été rapportées.
- Augmentation transitoire des transaminases ASAT-ALAT pouvant aboutir exceptionnellement à une hépatite cholestatique.
- Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie, en règle générale réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés à une posologie supérieure ou égale à 1 g/jour sur des périodes de traitement prolongées.
- De rares cas de dysgueusies ont été rapportés.
- Bien qu'aucun lien n'ait pu être formellement établi, des cas de colorations dentaires, habituellement réversibles avec des soins dentaires, ont été rapportés.

- Des cas de néphrites interstitielles ont été rapportés coïncidant avec l'usage de la clarithromycine.

DC SURDOSAGE

Conduite à tenir :

Lavage gastrique et traitement symptomatique.

PP PHARMACODYNAMIE

Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA09).

La clarithromycine est un antibiotique bactérien, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, de la famille des macrolides (en C14).

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S \leq 1 mg/l et R > 4 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 :

- Aérobie à Gram + : Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae, entérocoques (50 - 70 %), lactobacillus, Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R⁺ (70 - 80 %), streptococcus B, streptococcus non groupable (30 - 40 %), Streptococcus pneumoniae (35 - 70 %), Streptococcus pyogenes (16 - 31 %).
- Aérobie à Gram - : Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, Helicobacter pylori (10 - 20 %), legionella, moraxella, neisseria.
- Anaérobies : actinomyces, bacteroides (30 - 60 %), eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus (30 - 40 %), porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.
- Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospire, mycobactéries, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Anaérobies à Gram - : Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae.
- Anaérobies : Clostridium perfringens.
- Autres : Ureaplasma urealyticum.

Espèces résistantes :

- Aérobie à Gram + : Corynebacterium

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	7/18
SUJET				

jeikeium, Nocardia asteroides.

- Aérobie à Gram - : acinetobacter, entérobactéries, pseudomonas.
- Anaérobies : fusobacterium, leptotrichia.
- Autres : Mycoplasma hominis.

La clarithromycine possède une activité in vitro et in vivo sur Toxoplasma gondii.

La fréquence de résistance à la métilcilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Haemophilus influenzae : l'activité de la 14-OH-clarithromycine est supérieure à celle de la clarithromycine. Des travaux réalisés in vitro ont suggéré une activité additive de la 14-OH-clarithromycine et de la molécule mère vis-à-vis d'Haemophilus influenzae.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

L'antibiotique est retrouvé dans le sérum dès la 60^e minute. Après prise unique de 250 mg, le pic sérique se situe vers 1,7 heure pour la clarithromycine et 2,2 heures pour son métabolite 14-hydroxylé. La biodisponibilité absolue est de 55 %. L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Distribution :

Les concentrations sériques* de la molécule mère et du métabolite, ainsi que l'activité antibactérienne totale (dosage microbiologique**), chez le sujet normal à l'état d'équilibre (vers J4) après prises répétées, sont les suivantes (coefficient d'accumulation : 1,5 à 2) :

	Cmax [*] clarithromycine	Cmax [*] 14-OH-clarithromycine	Cmax ^{**} activité biologique
250 mg 2 fois/j	0,9 µg/ml	0,6 µg/ml	1,5 µg/ml
500 mg 2 fois/j	2,4 µg/ml	0,66 µg/ml	2,8 µg/ml

* dosage par méthode HPLC. ** dosage par méthode microbiologique.

En administration répétée, à la 12^e heure, les concentrations résiduelles sont d'environ 0,2 µg/ml après 250 mg et 0,7 µg/ml après 500 mg. A la dose de 250 mg, la demi-vie d'élimination de la clarithromycine est de 3,8 heures, et celle de la 14-OH-clarithromycine, de 5,8 heures. Après prises répétées, l'état d'équilibre est atteint le 4^e jour.

Liaison aux protéines :

Le pourcentage de liaison aux protéines sériques de la clarithromycine varie de 72 à 67 %, et celui du métabolite actif est de 57 à 48 %, en fonction des concentrations plasmatiques.

Diffusion tissulaire :

Le volume de distribution est d'environ 2 à 4 l/kg. Après 5 doses de 250 mg, des concentrations de 8,8 µg/ml sont atteintes dans le poumon, 1,11 µg/ml dans les amygdales et environ 0,9 µg/ml dans les liquides interstitiels.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires). Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de la clarithromycine sur les bactéries intracellulaires.

La clarithromycine et la 14-OH-clarithromycine passent dans le lait maternel. Le rapport des concentrations aux taux plasmatiques est respectivement de 24 et de 63 %.

Données spécifiques au comprimé à 250 mg :

La clarithromycine et son métabolite actif se concentrent dans la salive, le tissu gingival et l'os alvéolaire. Les concentrations en clarithromycine ont été mesurées chez l'homme dans le sérum et ces différents milieux, 2 heures après administration de 250 mg de clarithromycine 2 fois par jour pendant 3 jours. Les résultats obtenus, exprimés en µg/ml ou µg/g, sont les suivants :

Concentrations	Sérum	Salive	Gencive saine	Gencive inflammatoire	Os alvéolaire
Clarithromycine	1,68 ± 0,4	2,22 ± 0,93	2,9 ± 0,91	3,65 ± 1,1	2 ± 0,37

Biotransformation :

La clarithromycine est biotransformée en 3 métabolites : la descladinosyl-clarithromycine, la N-déméthyl-clarithromycine et le dérivé 14-hydroxylé. Ce dernier métabolite est prédominant tant au plan quantitatif que qualitatif puisqu'il possède une activité antibactérienne propre. Le métabolisme de la clarithromycine est saturable aux posologies élevées. L'augmentation des posologies et la multiplication des prises entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine proportionnellement plus importante que celle des doses et une diminution de la fraction de 14-OH-clarithromycine (à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de la 14-OH-clarithromycine sont d'environ 2/3 de celles de la molécule mère après 250 mg × 2, et d'environ 27 % après 500 mg × 2 ; cf Distribution).

Excrétion :

La clarithromycine est excrétée par le foie et le rein :

- chez l'homme, après une dose unique de 250 mg per os, 37,9 % de la dose sont excrétés dans les urines, dont 18,4 % sous forme de clarithromycine et 13,7 % sous forme de dérivé 14-hydroxylé. Quelle que soit la dose, la clarithromycine libre et le dérivé 14-hydroxylé représentent l'essentiel de l'excrétion urinaire de la clarithromycine,
- l'élimination fécale d'une dose unique de 250 mg est de 40,2 %, la molécule mère représentant 4,4 % de la dose. L'essentiel de la clarithromycine est éliminé sous forme de métabolites,
- l'augmentation des doses accroît l'élimination urinaire ainsi que la fraction de clarithromycine inchangée.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de la clarithromycine et surtout de la 14-OH-clarithromycine est diminuée, avec une élévation des concentrations maximales, des concentrations résiduelles, des surfaces sous courbes et de la quantité de 14-OH-clarithromycine formée. Lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/min, la demi-vie d'élimination est multipliée par 3 pour la clarithromycine, et multipliée par 4 pour la 14-OH-clarithromycine, avec un risque d'accumulation important.

En cas d'insuffisance hépatique, la formation de 14-OH-clarithromycine est diminuée, ses concentrations sériques et ses surfaces sous courbes réduites. Cependant, il existe une

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie	Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5
SUJET		8/18	

augmentation de l'élimination rénale de la clarithromycine et il n'y a pas d'accumulation.

Chez le sujet âgé (> 65 ans), il existe une augmentation des C_{max} et des concentrations résiduelles, liée à un allongement de la demi-vie de la clarithromycine (> 7,7 h) et surtout du métabolite 14-hydroxylé (14 h). Les surfaces sous courbes des concentrations plasmatiques de clarithromycine sont le double de celles observées chez le sujet adulte jeune.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

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

Comprimé à 500 mg : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933403119 (1991 rév 02.05.2008) 10 cp à 250 mg.
3400933801380 (1994 rév 02.05.2008) 10 cp à 500 mg.
3400933828066 (1997 rév 02.05.2008) 14 cp à 500 mg.
3400933720445 (1994 rév 02.05.2008) 30 cp à 500 mg.

Prix : 9.26 euros (10 comprimés à 250 mg).
17.36 euros (10 comprimés à 500 mg).
24.08 euros (14 comprimés à 500 mg).
46.19 euros (30 comprimés à 500 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

ABBOTT FRANCE

10, rue d'Arcueil. BP 90233
94528 Rungis cdx. Tél : 01 45 60 25 00
Site web : <http://www.abbott.fr>

RHINOFLUIMUCIL
acétylcystéine, tuaminoheptane, benzalkonium chlorure

FORMES et PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale : Flacon pulvérisateur de 10 ml (200 doses).

COMPOSITION

	p flacon
Acétylcystéine (DCI) ou N-acétylcystéine	100 mg
Tuaminoheptane (DCI) sulfate	50 mg
Benzalkonium chlorure (DCI)	1,25 mg

Excipients : hypromellose, édétate disodique, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, dihydrothréitol, sorbitol à 70 %, essence de menthe, éthanol à 96 %, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Traitement local symptomatique de courte durée des affections rhinopharyngées avec sécrétion excessive de la muqueuse.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois.

Adulte :

2 pulvérisations dans chaque narine, 3 à 4 fois par jour.

Coût du traitement journalier : 0,132 à 0,176 euro(s).

Enfant de plus de 30 mois :

1 pulvérisation dans chaque narine, 1 à 2 fois par jour.
Coût du traitement journalier : 0,022 à 0,044 euro(s).

Les données concernant l'efficacité chez l'enfant sont, à ce jour, limitées. En raison de leur sensibilité particulière aux sympathomimétiques (vasoconstricteur) il est recommandé de n'utiliser Rhinofluimucil chez les enfants de plus de 30 mois, qu'après échec de la désobstruction mécanique (mouchage et lavage au sérum physiologique). La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- Enfant de moins de 30 mois.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- Insuffisance coronarienne sévère.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques.
- Antécédents de convulsions.
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phénylpropanolamine, phényléphrine, pseudoéphédrine, éphédrine...) et méthylphénidate.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Ne pas avaler.

Ne pas utiliser de façon prolongée, en raison d'un risque de rebond et de rhinite iatrogène.

Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.

Des instillations répétées et/ou prolongées peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.

Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 3 à 5 jours, les contre-indications (cf Effets indésirables).

Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.

De même, la surveillance du traitement doit être renforcée en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec les IMAO non sélectifs (iproniazide) : cf Interactions.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit

Session 2011 Repère : U 32

Durée 1 h00 Coef. 5 9/18

SUJET

La prise de ce médicament est aussi déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à l'activité sympathomimétique alpha de ce vasoconstricteur, en association avec :

- les agonistes dopaminergiques vasoconstricteurs utilisés dans la maladie de Parkinson (bromocriptine, cabergoline, lisuride, ou pergolide) ;
- les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs utilisés comme antimigraineux (la dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine) ;
- le linézolide.

Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie, ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.

Par conséquent, il convient notamment :

- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux...ou en cas d'antécédents convulsifs ;
- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

Précautions d'emploi :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contenant du tuaminoheptane, un sympathomimétique alpha, qui, bien que n'étant pas cité dans la liste des substances dopantes, peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Liées au tuaminoheptane :

Contre-indiquées :

- Sympathomimétiques indirects (éphédrine et apparentés) : phénylpropanolamine, phényléphrine, pseudoéphédrine, éphédrine, notamment destinés à décongestionner le nez qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale et méthylphénidate.

Déconseillées :

- IMAO non sélectifs (iproniazide) : crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives). Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine (dopaminergiques vasoconstricteurs) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Linézolide : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Sympathomimétiques alpha.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

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

En conséquence et en raison de possibles effets néonataux liés aux puissantes propriétés vasoconstrictrices de cette molécule, l'utilisation du tuaminoheptane est déconseillée pendant la grossesse.

Allaitement :

Le passage de tuaminoheptane dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer le tuaminoheptane pendant la période d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Locaux :

Sensation de sécheresse nasale. Exceptionnellement, manifestations allergiques locales.

Systémiques :

- céphalées,
 - palpitations, tachycardie, poussée hypertensive,
 - sueurs,
 - crise de glaucome par fermeture de l'angle,
 - troubles urinaires (dysurie, rétention), en particulier en cas de troubles urétroréprostatiques,
 - anxiété, insomnie,
 - sécheresse buccale, nausées, vomissements.
- Ont été décrits, en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs :
- convulsions,
 - hallucinations,
 - agitation, troubles du comportement et insomnie.

Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épiléptogène ou de contribuer à un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de ces effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Exceptionnellement, des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques sont survenus chez des patients ayant utilisé des spécialités contenant un vasoconstricteur. Ces accidents vasculaires cérébraux sont notamment survenus en cas de surdosage, de mésusage et/ou chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.

Chez les sujets particulièrement sensibles, possibilité de brûlure rétropharyngienne légère et transitoire, due à l'action locale de l'acétylcystéine sur une muqueuse inflammatoire et oedémateuse.

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque de bronchospasme.

DC SURDOSAGE

En cas d'administration répétée ou abusive, le sulfate de tuaminoheptane peut provoquer chez l'enfant, par passage systémique : hypothermie, sédation, perte de connaissance, coma ou dépression respiratoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Brevet professionnel

Spécialité :	Préparateur en Pharmacie	Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	10/18
SUJET				

Sympathomimétiques en association, sauf aux corticoïdes (code ATC : R01AB08).

Ce médicament contient un sympathomimétique alpha, vasoconstricteur décongestionnant par voie nasale, le sulfate de tuaminoheptane, un antiseptique, le chlorure de benzalkonium, et un mucolytique, la N-acétylcystéine.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Administré par voie nasale, le tuaminoheptane est résorbé au niveau de la muqueuse nasale, et également au niveau gastro-intestinal après déglutition. La résorption au niveau de la muqueuse nasale est diminuée par la vasoconstriction provoquée par l'application de ce produit.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

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

Après ouverture :
conserver le médicament 20 jours maximum.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE LISTE II

AMM 3400932637119 (1983 rév 25.04.2005).

Prix : 2.19 euros (flacon de 10 ml).

Remb Séc soc à 35 %. Collect.

ZAMBON FRANCE
13, rue René-Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux cdx
Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00

*MIOREL[®] Gélule
*MIOREL[®] solution injectable

FORMES et PRÉSENTATIONS

Gélule à 4 mg (transparente) : Boîtes de 12 et de 24, sous plaquettes thermoformées.

Solution injectable IM à 4 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

Gélule :	p gélule
Thiocolchicoside (DCI)	4 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs pré-gélatinisé, stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : gélatine. Calibrage : n°2.

Solution injectable :	p ampoule
Thiocolchicoside (DCI)	4 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses :

- en rhumatologie (gélule) ;
- en pathologie rachidienne aiguë (solution injectable).

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Gélule :

Voie orale. Avaler les gélules avec un verre d'eau.

La dose quotidienne est de 4 gélules, en 2 prises.
Coût du traitement journalier : 1,14 euro(s) (12 gélules) ;
1,02 euro(s) (24 gélules).

Solution injectable :

Voie intramusculaire uniquement.

La dose quotidienne est de 1 ampoule 2 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

- Hypersensibilité au thiocolchicoside ou à l'un des excipients.
- Allaitement.
- Troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours (contre-indication liée à la voie IM).

Relatives :

- Premier trimestre de la grossesse.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Gélule :

En cas de diarrhée, réduire la posologie.
Éventuellement, ingérer les gélules avec un pansement gastrique.
En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du thiocolchicoside lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse. Cet argument ne constitue pas l'élément systématique pour conseiller une interruption thérapeutique de grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale soigneuse.

Allaitement :

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de manifestations allergiques cutanées au thiocolchicoside.
- Rares troubles digestifs : gastralgies, diarrhées (gélule).
- Dans de rares cas, excitation ou obnubilation passagère (solution injectable).

PP PHARMACODYNAMIE

Myorelaxant (M : muscle et squelette).

Analogue soufré, de synthèse, d'un glucoside naturel du colchique, le thiocolchicoside se comporte pharmacologiquement comme un myorelaxant, aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit

Session 2011 Repère : U 32 Durée 1 h00 Coef. 5 11/18

SUJET

Il supprime ou atténue considérablement la contracture d'origine centrale : dans l'hypertonie spastique, il diminue la résistance passive du muscle à l'étirement et réduit ou efface la contracture résiduelle. Son action myorelaxante se manifeste également sur les muscles viscéraux : elle a été mise en évidence, notamment sur l'utérus.

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

***ZOCOR® 20 mg et 40 mg
simvastatine**

Par contre, le thiocolchicoside est dépourvu de tout effet curarisant : c'est en effet par l'intermédiaire du système nerveux central et non par une paralysie de la plaque motrice qu'il agit. Des travaux (1980) ont mis en évidence une affinité sélective de type agoniste du thiocolchicoside pour les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), ainsi que des propriétés agonistes glycinergiques.

Il n'altère donc pas la motilité volontaire, ne provoque pas de paralysie et évite, de ce fait, tout risque respiratoire.

Enfin, le thiocolchicoside est sans influence sur le système cardiovasculaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale chez le sujet sain :

- le pic plasmatique est atteint en 50 minutes environ,
- la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 4 h 30.

Après injection intramusculaire chez le sujet sain :

- le pic plasmatique est atteint en 30 minutes environ,
- la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 4 h 15.

Le thiocolchicoside est éliminé chez le sujet sain à la fois par voie rénale sous forme inchangée (clairance rénale d'environ 70 ml/min) et par voie extrarénale (clairance extrarénale d'environ 200 ml/min).

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Chez le rat, à la dose de 12 mg/kg, le thiocolchicoside entraîne des malformations majeures ainsi qu'une foetotoxicité (retard de croissance, morts embryonnaires, sex ratio non équilibré). La dose sans effet toxique est de 3 mg/kg.

Chez le lapin, le thiocolchicoside entraîne une maternotoxicité à partir de 24 mg/kg. Des anomalies mineures sont aussi retrouvées (côtes surnuméraires, retards d'ossification).

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à température ambiante.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933398804 (1991 rév 13.08.2001) 24 gél.
3400933398743 (1991 rév 13.08.2001) 12 gél.
3400936909564 (1991 rév 13.06.2005) sol inj.

Prix : 6.11 euros (24 gélules).

3.43 euros (12 gélules).

Remb Séc soc à 15 %. Collect.

Non remb Séc soc (solution injectable).

DAIICHI SANKYO FRANCE SAS

1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 62 14 60

Site web : <http://www.daiichi-sankyo.fr>

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé enrobé sécable à 20 mg (ovale ; gravé « Zocor 20 » sur une face ; brun) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

Comprimé pelliculé à 40 mg (ovale ; biconvexe ; noyau blanc ; gravé « MSD 749 » sur une face et « plein » sur l'autre ; rouge brique) : Boîtes de 28 et de 84, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Simvastatine (DCI)	20 mg
	ou
	40 mg

Excipients (communs) : Noyau : butylhydroxyanisole, acide ascorbique, acide citrique monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Enrobage ou pelliculage : hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane E 171, talc, oxyde de fer rouge E 172 ; oxyde de fer jaune E 172 (cp 20 mg).

DC INDICATIONS

Hypercholestérolémies :

- Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.
- Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

Prévention cardiovasculaire :

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs (cf Pharmacodynamie).

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est de 5 à 80 mg/jour administrés par voie orale en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à risque élevé de complications cardiovasculaires.

Hypercholestérolémies :

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par Zocor. La dose initiale usuelle est de 10 à 20 mg/jour administrés en une prise unique le soir. Pour les patients nécessitant une réduction importante du LDL-cholestérol (plus de 45 %), le traitement peut être initié à une posologie de 20-40 mg/jour administrés en une prise unique le soir.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie

Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit

Session 2011

Repère : U 32

Durée 1 h00

Coef. 5

12/18

SUJET

Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote :

Sur la base des résultats d'une étude clinique contrôlée, la posologie recommandée de Zocor est de 40 mg/jour administrés le soir ou de 80 mg/jour répartis en 3 prises : 20 mg, 20 mg et 40 mg le soir. Zocor doit être utilisé en complément d'autres traitements hypolipémiants, par exemple aphérese des LDL, ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention cardiovasculaire :

Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de Zocor est de 20 à 40 mg/jour, administrés en une prise unique le soir. Le traitement médicamenteux peut être initié en même temps que le régime et l'exercice physique. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Traitements associés :

Zocor est efficace seul ou en association avec les chélateurs des acides biliaires. La prise de Zocor doit avoir lieu soit 2 heures avant ou 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire.

Chez les patients prenant de la ciclosporine, du danazol, du gemfibrozil ou d'autres fibrates (excepté le fénofibrate) en association avec Zocor, la posologie de Zocor ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant de l'amiodarone ou du vérapamil, en association avec Zocor, la posologie de Zocor ne doit pas dépasser 20 mg/jour (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Interactions).

Posologie chez l'insuffisant rénal :

Aucune modification posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et le traitement doit être initié prudemment, s'il s'avère nécessaire.

Utilisation chez le sujet âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent :

L'expérience chez l'enfant est limitée. Zocor n'est pas recommandé pour une utilisation pédiatrique.

Coût du traitement journalier : 0,75 euro(s) (28 cp 20 mg) ; 0,66 euro(s) (84 cp 20 mg) ; 1,31 euro(s) (28 cp 40 mg) ; 1,13 euro(s) (84 cp 40 mg).

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la simvastatine ou à l'un des constituants du médicament.
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Grossesse et allaitement (cf Grossesse/Allaitement).
- Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de protéase du VIH, érythromycine, clarithromycine, télicycline et néfazodone) : cf Interactions.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Atteinte musculaire/rhabdomyolyse :

La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, provoque parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire prend quelquefois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans

insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie et de très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est accru par une augmentation de l'activité inhibitrice plasmatique de l'HMG Co-A réductase. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose. Dans une base de données d'essais cliniques, 41 050 patients ont été traités par Zocor. 24 747 patients (soit environ 60 %) ont été traités pendant au moins 4 ans. L'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 0,02 % avec 20 mg/jour, de 0,08 % avec 40 mg/jour et de 0,53 % avec 80 mg/jour. Durant ces essais, les patients ont été soigneusement surveillés et certains médicaments pouvant donner des interactions n'ont pas été autorisés.

Dosage de la créatine phosphokinase :

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale (> 5 x LSN), il doit être contrôlé dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Avant le traitement :

Tous les patients débutant un traitement par la simvastatine, ou ceux dont l'augmentation de la posologie est en cours, doivent être informés du risque d'atteinte musculaire et qu'ils doivent signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur basale de référence, le taux de CPK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes :

- patients âgés (> 70 ans) ;
- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie non contrôlée ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire ;
- antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate ;
- abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque lié au traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibrate ou une statine, le traitement avec un médicament de la même classe ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CPK est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être initié.

Pendant le traitement :

La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par une statine, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est < 5 x LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté. Si les symptômes disparaissent et si la valeur de CPK redevient normale, une réintroduction de la même statine, ou d'une autre statine peut être envisagée à la posologie la plus faible et sous surveillance étroite. Le traitement par simvastatine doit être transitoirement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure programmée et lors de la survenue d'un épisode médical ou chirurgical majeur.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit

Session 2011 Repère : U 32

Durée 1 h 00 Coef. 5 13/18

SUJET

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (cf Interactions) :

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante de simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, la néfazodone), ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (cf Posologie/Mode d'administration).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, d'amiodarone ou de vérapamil avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). Une légère augmentation du risque est également observée lors de l'association du diltiazem à 80 mg/jour de simvastatine. Le risque d'atteinte musculaire, y compris la rhabdomyolyse peut être accru lors de l'utilisation concomitante de l'acide fusidique et d'une statine (cf Interactions).

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH, d'érythromycine, de clarithromycine, de télichromycine et de néfazodone est contre-indiquée (cf Contre-indications et Interactions). Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télichromycine s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

La posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine, le danazol ou le gemfibrozil. L'utilisation concomitante de simvastatine et de gemfibrozil doit être évitée à moins que les bénéfices attendus ne l'emportent sur les risques majorés de cette association. Les bénéfices de l'utilisation concomitante de simvastatine à 10 mg/jour avec d'autres fibrates (excepté le fénofibrate), la ciclosporine ou le danazol doivent être soigneusement pesés par rapport aux risques potentiels de ces associations (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). En cas de prescription de fénofibrate ou de niacine (≥ 1 g/jour) avec la simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments séparément peut entraîner des atteintes musculaires.

L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 20 mg/jour avec de l'amiodarone ou du vérapamil doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).

Si l'association s'avère nécessaire, les patients sous acide fusidique et simvastatine seront étroitement surveillés (cf Interactions). Le traitement par Zocor pourra être temporairement interrompu.

Effets hépatiques :

Dans les études cliniques, des élévations persistantes des transaminases sériques ($> 3 \times$ LSN) sont survenues chez quelques patients adultes recevant de la simvastatine. Lorsque la simvastatine a été interrompue ou arrêtée chez ces patients, les valeurs des transaminases sont généralement revenues lentement aux valeurs avant traitement.

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, puis ensuite si indiqué cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 80 mg/jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 80 mg/jour, puis périodiquement ensuite (par

exemple 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement mais effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de $3 \times$ LSN, elle conduira à l'arrêt du traitement.

La simvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool. Comme pour d'autres médicaments hypolipémiants, des élévations modérées ($< 3 \times$ LSN) des transaminases sériques ont été signalées lors d'un traitement par la simvastatine. Ces élévations, survenues peu de temps après l'instauration du traitement, ont été souvent transitoires et n'ont pas été accompagnées de symptomatologie clinique. L'interruption du traitement n'a pas été nécessaire.

Excipient :

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Interactions pharmacodynamiques :

Interactions avec des médicaments hypolipémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls :

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante avec des fibrates et la niacine (acide nicotinique), ≥ 1 g/jour. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (cf ci-dessous Interactions pharmacocinétiques et rubriques Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi). Lorsque la simvastatine et le fénofibrate sont administrés de façon concomitante, il n'y a aucune preuve que le risque d'atteinte musculaire excède la somme des risques propres à chaque médicament. Les données adéquates de pharmacovigilance et de pharmacocinétique ne sont pas disponibles pour les autres fibrates.

Interactions pharmacocinétiques :

Les recommandations de prescription en cas d'interaction avec d'autres médicaments sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont données ci-après : cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse :

Médicaments	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 : - Itraconazole - Kétoconazole - Érythromycine - Clarithromycine - Télithromycine - Inhibiteurs des protéases du VIH - Néfazodone	Contre-indication avec la simvastatine
- Gemfibrozil	Association déconseillée. Si nécessaire, ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	14/18
SUJET				

	simvastatine
- Ciclosporine - Danazol - Autres fibrates (excepté le fénofibrate)	Ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de simvastatine
- Amiodarone - Vérapamil	Ne pas dépasser une dose journalière de 20 mg de simvastatine
- Diltiazem	Ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg de simvastatine
- Acide fusidique	Surveiller étroitement les patients. Le traitement par simvastatine pourra être temporairement interrompu.
- Jus de pamplemousse	Éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par la simvastatine

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine :

- **Interactions impliquant le CYP3A4 :**
La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG Co-A réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, et la néfazodone. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télichromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, l'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone est contre-indiquée. Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télichromycine ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).
- **Ciclosporine :**
Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine, en particulier avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg par jour chez les patients recevant également de la ciclosporine. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, il a été montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase ; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4.
- **Danazol :**
Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de danazol avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).
- **Gemfibrozil :**
Le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine

acide de 1,9 fois, peut-être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).

- **Amiodarone et vérapamil :**
L'administration concomitante de doses élevées de simvastatine et d'amiodarone ou de vérapamil augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans un essai clinique en cours, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone.
Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence d'environ 1 % d'atteinte musculaire chez les patients ayant reçu 40 ou 80 mg de simvastatine et de vérapamil. Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.
- **Diltiazem :**
Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence de 1 % d'atteinte musculaire chez les patients recevant 80 mg de simvastatine et du diltiazem. Chez les patients prenant de la simvastatine 40 mg, le risque d'atteinte musculaire n'a pas été augmenté par l'administration concomitante de diltiazem (Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est sans doute dû en partie à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.
- **Acide fusidique :**
Le risque d'atteinte musculaire peut être accru par l'administration concomitante d'acide fusidique et d'une statine dont la simvastatine. Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés avec la simvastatine. Un arrêt temporaire du traitement peut être envisagé. Si cela s'avère nécessaire, les patients traités par acide fusidique et simvastatine seront étroitement surveillés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- **Jus de pamplemousse :**
Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par la simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.

Effet de la simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	15/18
SUJET				

simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

Anticoagulants oraux :

Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20-40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des antivitamines K (coumarines) : le temps de prothrombine, exprimé en INR, est passé d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des antivitamines K, le temps de prothrombine doit être déterminé avant l'introduction de la simvastatine et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative. Une fois la stabilité du temps de prothrombine documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous antivitamines K. Si la posologie de simvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT ⁴

Grossesse :

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

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à Zocor ou à un autre inhibiteur de la HMG Co-A réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation \geq à 2,5 fois des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant Zocor ou un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par Zocor peut réduire les taux foetaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire. Pour ces raisons, Zocor ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, qui envisage de l'être ou qui pense l'être. Le traitement par Zocor doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce que l'absence de grossesse ait été vérifiée (cf Contre-indications et Sécurité préclinique).

Allaitement :

On ne sait pas si la simvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables graves, les femmes prenant Zocor ne doivent pas allaiter (cf Contre-indications).

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Zocor n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rarement rapportés depuis la mise sur le marché.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la mise sur le marché, a été classée sur la base d'une évaluation des incidences observées dans les essais cliniques portant sur de grands effectifs, menés à long terme et contrôlés versus placebo, y compris les études HPS (20 536 patients) et 4S (4444 patients) : cf Pharmacodynamie. Dans l'étude HPS, n'ont été enregistrés que les événements indésirables graves, tels que les myalgies, les élévations des transaminases sériques et la CPK. Pour l'étude 4S, l'ensemble des événements indésirables énumérés ci-dessous ont été enregistrés. Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (cf Pharmacodynamie) incluant 20 536 patients traités par Zocor 40 mg/jour (n = 10 269) ou recevant un placebo (n = 10 267), les profils de sécurité ont été comparables entre les deux groupes de patients sur la durée moyenne de 5 ans de l'étude. Les taux d'arrêt de traitement dus à des effets secondaires ont été comparables (4,8 % chez les patients sous Zocor 40 mg/jour versus 5,1 % des patients recevant un placebo). L'incidence des atteintes musculaires a été $< 0,1$ % chez les patients traités par Zocor 40 mg/jour. Une élévation des transaminases ($> 3 \times$ LSN confirmée par une seconde analyse) est survenue chez 0,21 % (n = 21) des patients traités par Zocor 40 mg/jour comparé à 0,09 % (n = 9) des patients recevant un placebo.

La fréquence des effets indésirables a été classée selon les critères suivants : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :

- Rare : anémie.

Troubles du système nerveux :

- Rare : céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique.

Troubles gastro-intestinaux :

- Rare : constipation, douleurs abdominales, flatulence, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, pancréatite.

Troubles hépatobiliaires :

- Rare : hépatite/ictère.
- Très rare : insuffisance hépatique.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

- Rare : rash, prurit, alopecie.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :

- Rare : myopathie, rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), myalgies, crampes musculaires.

Troubles généraux et réactions au site d'administration :

- Rare : asthénie.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit

Session 2011 Repère : U 32 Durée 1 h00 Coef. 5 16/18

SUJET

- Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains éléments suivants : angio-oedème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélisque, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopenie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Investigations :

- Rare : élévations des transaminases sériques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, γ -glutamyl transpeptidase) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Effets hépatiques ; élévation des phosphatases alcalines, élévation de la CPK.

DC SURDOSAGE

A ce jour, quelques cas de surdosage ont été rapportés ; la dose maximale prise était de 3,6 g. Tous les patients ont guéri sans séquelle. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage ; des mesures thérapeutiques générales (symptomatiques et de soutien) doivent être prises.

PP PHARMACODYNAMIE

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (code ATC : C10AA01).

Après administration orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl coenzyme A réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG Co-A en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

Zocor abaisse les concentrations du LDL-cholestérol, qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel Zocor fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (VLDL-cholestérol) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-cholestérol et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par Zocor. En outre, Zocor augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol.

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante :

Dans HPS (Heart Protection Study), les effets du traitement par Zocor ont été évalués chez 20 536 patients (âgés de 40 à 80 ans), avec ou sans hyperlipidémie, ayant une maladie coronaire, une autre pathologie artérielle occlusive ou un diabète. Dans cette étude, 10 269 patients ont été traités par Zocor 40 mg/jour et 10 267 ont reçu un placebo, sur une durée moyenne de 5 ans. A l'inclusion, 6793 patients (33 %) avaient une valeur de cholestérol LDL inférieure à 1,16 g/l, 5063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 1,16 g/l et 1,35 g/l, et 8680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 1,35 g/l.

Le traitement par Zocor 40 mg/jour, comparé à un placebo, a significativement ($p = 0,0003$) réduit le risque de mortalité totale chez les patients traités par

simvastatine (12,9 %, 1328 patients) par rapport au placebo (14,7 %, 1507 patients) ; en relation avec une réduction de 18 % des décès coronariens, respectivement de 5,7 % (587 patients) versus 6,9 % (707 patients) ; $p = 0,0005$ soit une réduction du risque absolu de 1,2 %. La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. Zocor a également réduit de 27 % ($p < 0,0001$) le risque d'événements coronariens majeurs (critère combiné comprenant infarctus du myocarde non fatals ou décès coronariens). Zocor a réduit de 30 % ($p < 0,0001$) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne (y compris pontages aorto-coronaires et angioplasties coronaires transluminales percutanées) et de 16 % ($p = 0,006$) les interventions de revascularisation périphériques et autres non coronariennes. Zocor a réduit de 25 % ($p < 0,0001$) le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en relation avec la réduction de 30 % du risque d'AVC ischémiques ($p < 0,0001$). De plus, dans le sous-groupe de patients diabétiques, Zocor a réduit de 21 % ($p = 0,0293$) le risque de développer des complications macrovasculaires, incluant les interventions de revascularisation périphérique (chirurgie ou angioplastie), les amputations des membres inférieurs, ou les ulcères de jambe. La réduction proportionnelle du taux d'événements a été cohérente dans chacun des sous-groupes de patients étudiés y compris notamment les patients non coronariens mais ayant une pathologie artérielle cérébrovasculaire ou périphérique, les hommes et les femmes, les patients âgés à l'inclusion dans l'étude de moins de 70 ans ou ceux de plus de 70 ans, les patients ayant une hypertension artérielle ou ceux n'en ayant pas, et en particulier les patients ayant un taux de cholestérol-LDL inférieur à 1,16 g/l (3,0 mmol/l) à l'inclusion.

Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effet du traitement par Zocor sur la mortalité totale a été évalué chez 4444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 2,12 à 3,09 g/l (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les traitements usuels et soit par Zocor 20-40 mg/jour ($n = 2221$) soit par un placebo ($n = 2223$) sur une durée médiane de suivi de 5,4 ans. Zocor a réduit le risque de mortalité de 30 % (réduction du risque absolu de 3,3 %). Le risque des décès coronariens a été réduit de 42 % (réduction du risque absolu de 3,5 %). De plus, Zocor a diminué de 34 % le risque d'événements coronariens majeurs (décès coronariens plus infarctus du myocarde non fatals validés lors de l'hospitalisation et les IDM silencieux). De plus, Zocor a significativement réduit de 28 % le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals (AVC et accidents ischémiques transitoires). Pour la mortalité non cardiovasculaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée :

Dans les études comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi de la simvastatine à 10, 20, 40 et 80 mg/jour chez les patients hypercholestérolémiques, les réductions moyennes du LDL-cholestérol ont été respectivement de 30, 38, 41 et 47 %. Les réductions moyennes des triglycérides, chez les patients ayant une hyperlipidémie combinée (mixte) traités par 40 ou 80 mg de simvastatine, ont été respectivement de 28 et 33 % (placebo : 2 %), et les augmentations moyennes du HDL-cholestérol ont été respectivement de 13 et de 16 % (placebo : 3 %).

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit		
Session 2011	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	17/18
SUJET				

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La simvastatine est une lactone inactive, facilement hydrolysée in vivo en un métabolite bêta-hydroxyacide, puissant inhibiteur de l'HMG Co-A réductase. L'hydrolyse a lieu principalement dans le foie ; le taux d'hydrolyse plasmatique est très faible.

Absorption :

Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une très importante captation hépatique lors du premier passage. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active. Après une dose orale de simvastatine, la disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée. La concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après la prise de simvastatine. La prise simultanée d'aliments ne modifie pas l'absorption. Les données pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de simvastatine ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques de la simvastatine et de son métabolite actif est > 95 %.

Élimination :

La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (cf Contre-indications et Interactions). Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs. Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été environ de 1,9 heure. En moyenne, seul 0,3 % de la dose IV a été éliminé dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogenèse, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées à la fois chez le rat et le lapin, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation foetale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE LISTE I

AMM 3400936766891 (1988 rév 21.08.2008) 28 cp 20 mg.
3400937762380 (1988 rév 21.08.2008) 84 cp 20 mg.
3400956639236 (1988 rév 21.08.2008) 50 cp 20 mg.
3400936110694 (2001 rév 21.08.2008) 28 cp 40 mg.

3400937762502 (2001 rév 21.08.2008) 84 cp 40 mg.

3400956462384 (2001 rév 21.08.2008) 50 cp 40 mg.

Prix : 21.10 euros (28 comprimés à 20 mg).
55.17 euros (84 comprimés à 20 mg).
36.67 euros (28 comprimés à 40 mg).
94.85 euros (84 comprimés à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Laboratoires MERCK SHARP DOHME-CHIBRET

3, av Hoche. 75114 Paris cdx 08

Tél : 01 47 54 87 00

Info médic : Tél : 01 47 54 88 00

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

CE ORTEL® colliers cervicaux



PROPRIÉTÉS

C1 collier cervical léger : Diminution des sollicitations mécaniques du rachis cervical et action antalgique.

C2 Plus collier cervical semi-rigide : Contention du rachis cervical en cas d'entorse bénigne et arthrose cervicale. Découpe anatomique.

C3 collier cervical rigide : Contention du rachis cervical à visée consolidatrice et antalgique. Réglable en hauteur.

C4 : Maintien ferme avec appui mentonnier.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR : C1 (code 201F00) : 9.25 euros ; C2 (code 201F01) : 13.10 euros ; C3 (code 201F02) : 15.71 euros ; C4 (code 201F03) : 18.77 euros.

Marquage CE.

THUASNE SA

118-120, rue Marius-Aufan. 92300 Levallois-Perret

Tél : 01 41 05 92 92

Site web : www.thuasne.com

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie

Epreuve : U 32 Commentaire technique écrit

Session 2011 Repère : U 32

Durée 1 h00

Coef. 5

18/18

SUJET