



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 2012

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 28 pages, numérotées de 1/28 à 28/28.

L'annexe numérotée 2 (page 28/28) est à rendre avec la copie.

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

Base Nationale des Sujets d'Examens de l'enseignement professionnel
Réseau SCEREN

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	1/28
SUJET				

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance en page 3/28 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 2 (page 28/28) 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 – Monographies du Vidal® et DMA Pharmacopée

TRIA TEC®	pages 4/28 à 10/28
DAONIL®	pages 11/28 à 14/28
GLUCOPHAGE®	pages 14/28 à 18/28
ZOCOR®	pages 18/28 à 24/28
ACCU-CHEK®	pages 25/28 à 27/28

- Tableau des posologies de la Pharmacopée page 27/28

ANNEXE 2 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie) page 28/28

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	2/28
SUJET				

Docteur Jeanne MARTIN
Médecine générale
16 Rue des Lilas
45000 ORLEANS
02.38.00.00.00
45 1 022440

Consultations sur rendez-vous
de 8h30 à 12h et de 16h à 19h

Orléans le, (date de l'examen)

Monsieur LAFEU Claude,
55 ans – 110 kg – 1,70m

TRIA TEC® 5 mg
Prendre 1 cp le matin

DAONIL® 5 mg
Prendre 2 cp par jour avant les principaux repas

GLUCOPHAGE® 1000 mg
Prendre 1 cp 3 fois par jour

ZOCOR® 40 mg
Prendre 1 cp le soir au dîner

Lancettes ACCU-CHEK SOFTCLIX® et bandelettes ACCU-CHEK ACTIVE®
1 fois par jour

QSP 3 mois

En cas d'urgence vitale appeler le 15
En cas d'urgence pour joindre un médecin, composer le 06.12.13.14.15
Membre d'une association agréée, le règlement des honoraires par chèques est accepté

Base Nationale des Sujets d'Examens de l'enseignement professionnel
Réseau SCEREN

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	3/28
SUJET				

ANNEXE 1

VIDAL 2011
Médicaments

*TRIA TEC®
ramipril

[Formes et présentations](#) | [Composition](#) | [Indications](#) | [Posologie et mode d'administration](#) | [Contre-indications](#) | [Mises en garde et précautions](#) | [d'emploi](#) | [Interactions](#) | [Fertilité/grossesse/allaitement](#) | [Conduite et utilisation de machines](#) | [Effets indésirables](#) | [Surdosage](#) | [Pharmacodynamie](#) | [Pharmacocinétique](#) | [Sécurité préclinique](#) | [Conditions de conservation](#) | [Prescription/délivrance/prise en charge](#)

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé à 1,25 mg (blanc) et comprimé sécable à 2,5 mg (jaune), 5 mg (rose), 10 mg (blanc) : Boîtes de 30 et de 90, sous plaquettes thermoformées.

Modèles hospitaliers (cp à 1,25 mg, 2,5 mg et 5 mg) : Boîtes de 100, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Ramipril (DCI)	1,25 mg
	ou 2,5 mg
	ou 5 mg
	ou 10 mg

Excipients (communs) : hypromellose, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, fumarate de stéaryle sodique, oxyde de fer rouge E 172 (cp à 5 mg) ou oxyde de fer jaune E 172 (cp à 2,5 mg).

DC INDICATIONS

- Traitement de l'hypertension.
- Prévention cardiovasculaire : réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients présentant :
 - une maladie cardiovasculaire athérombotique manifeste (antécédents de maladie coronaire ou d'accident vasculaire cérébral, ou artériopathie périphérique) ou
 - un diabète avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (cf Pharmacodynamie).
- Traitement de la néphropathie :
 - néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie ;
 - néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (cf Pharmacodynamie) ;
 - néphropathie glomérulaire non diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie ≥ 3 g/jour (cf Pharmacodynamie).
- Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.
- Prévention secondaire à la suite d'un infarctus aigu du myocarde : réduction de la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients ayant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, en débutant > 48 heures après l'infarctus.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Il est recommandé de prendre Triatec chaque jour au même moment de la journée.
Triatec peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise alimentaire ne modifiant pas sa biodisponibilité (cf Pharmacocinétique).
Triatec doit être avalé avec du liquide. Il ne doit être ni mâché, ni écrasé.

Adulte :

Patients traités par diurétique :

Une hypotension peut survenir à la mise en route d'un traitement par Triatec ; ceci, en particulier chez les patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques. Il est par conséquent recommandé de prendre des précautions puisque ces patients peuvent présenter une déplétion hydrosodée.

Si possible, le diurétique sera arrêté 2 à 3 jours avant le début du traitement par Triatec (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Chez les patients hypertendus chez lesquels le diurétique n'est pas arrêté, le traitement par Triatec sera débuté à la dose de 1,25 mg. La fonction rénale et la kaliémie seront surveillées. La posologie de Triatec sera ajustée par la suite en fonction de la pression artérielle cible.

Hypertension :

La dose sera individualisée selon le profil du patient (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) et le contrôle tensionnel.

Triatec peut être utilisé en monothérapie ou en association à d'autres classes de médicaments antihypertenseurs.

Dose initiale :

Triatec sera débuté graduellement à la dose initiale recommandée de 2,5 mg par jour.

Les patients ayant un système rénine-angiotensin-aldostérone fortement activé pourraient présenter une chute excessive de la pression artérielle après la première dose. Une dose initiale de 1,25 mg est recommandée chez de tels patients, et la mise en route du traitement sera effectuée sous surveillance médicale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Titration et dose d'entretien :

La dose peut être doublée toutes les deux à quatre semaines de manière à atteindre progressivement la pression artérielle cible ; la dose maximale autorisée de Triatec est de 10 mg par jour. En général, la dose est administrée en une prise quotidienne.

Coût du traitement journalier : 0,49 à 0,90 euro(s) (btes de 30 cp) ; 0,44 à 0,77 euro(s) (btes de 90 cp).

Prévention cardiovasculaire :

Dose initiale :

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de Triatec une fois par jour.

Titration et dose d'entretien :

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose sera graduellement augmentée. Il est recommandé de doubler la dose au terme d'une à deux semaines de traitement et, au terme de deux à trois semaines supplémentaires, de l'augmenter pour atteindre la dose cible d'entretien de 10 mg de Triatec en une prise quotidienne.

Coût du traitement journalier : 0,49 à 0,90 euro(s) (btes de 30 cp) ; 0,44 à 0,77 euro(s) (btes de 90 cp).

Voir également plus haut la posologie chez les patients sous diurétique.

Traitement de la néphropathie, chez les patients présentant un diabète et une microalbuminurie :

Dose initiale :

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	4/28
SUJET				

La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de Triatec une fois par jour.

Titration et dose d'entretien :

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne unique à 2,5 mg au terme de deux semaines, puis à 5 mg au terme de deux semaines supplémentaires.

Coût du traitement journalier : 0,42 à 0,61 euro(s) (btes de 30 cp) ; 0,38 à 0,54 euro(s) (btes de 90 cp).

Traitement de la néphropathie, chez les patients présentant un diabète et au moins un facteur de risque cardiovasculaire :

Dose initiale :

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de Triatec une fois par jour.

Titration et dose d'entretien :

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne à 5 mg de Triatec au terme d'une à deux semaines, puis à 10 mg de Triatec au terme de deux à trois semaines supplémentaires. La dose quotidienne cible est de 10 mg.

Coût du traitement journalier : 0,49 à 0,90 euro(s) (btes de 30 cp) ; 0,44 à 0,77 euro(s) (btes de 90 cp).

Traitement de la néphropathie, chez les patients présentant une néphropathie non diabétique telle que définie par une macroprotéinurie ≥ 3 g/jour :

Dose initiale :

La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de Triatec une fois par jour.

Titration et dose d'entretien :

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne unique à 2,5 mg au terme de deux semaines, puis à 5 mg au terme de deux semaines supplémentaires.

Coût du traitement journalier : 0,42 à 0,61 euro(s) (btes de 30 cp) ; 0,38 à 0,54 euro(s) (btes de 90 cp).

Insuffisance cardiaque symptomatique :

Dose initiale :

Chez les patients stabilisés sous traitement diurétique, la dose initiale recommandée est de 1,25 mg par jour.

Titration et dose d'entretien :

La posologie de Triatec sera ajustée en doublant la dose toutes les une à deux semaines, jusqu'à une dose quotidienne maximale de 10 mg. Deux prises par jour sont préférables.

Coût du traitement journalier : 0,42 à 1,23 euro(s) (btes de 30 cp) ; 0,38 à 1,08 euro(s) (btes de 90 cp).

Prévention secondaire après infarctus aigu du myocarde et en présence d'une insuffisance cardiaque :

Dose initiale :

48 heures après un infarctus du myocarde, chez un patient cliniquement et hémodynamiquement stable, la dose initiale sera de 2,5 mg deux fois par jour durant trois jours. Si la dose initiale de 2,5 mg n'est pas tolérée, une dose de 1,25 mg deux fois par jour sera administrée durant deux jours, puis augmentée à 2,5 mg et 5 mg deux fois par jour. Si la dose ne peut pas être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement doit être arrêté.

Voir également plus haut la posologie chez les patients sous diurétique.

Titration et dose d'entretien :

La dose quotidienne sera augmentée par la suite en doublant la dose à un à trois jours d'intervalle jusqu'à atteindre la dose d'entretien cible de 5 mg deux fois par jour.

La dose d'entretien sera répartie en 2 prises quotidiennes dans la mesure du possible.

Si la dose ne peut être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement sera arrêté. A ce jour, l'expérience de ce

traitement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) immédiatement après un infarctus du myocarde n'est pas suffisante. Si la décision de traiter ces patients est prise, il est recommandé de débiter le traitement par 1,25 mg une fois par jour, et des précautions particulières doivent être prises pour toute augmentation de la dose.

Coût du traitement journalier : 0,84 à 1,23 euro(s) (btes de 30 cp) ; 0,77 à 1,08 euro(s) (btes de 90 cp).

Populations particulières :

Patients ayant une insuffisance rénale :

La dose quotidienne chez les patients insuffisants rénaux doit être basée sur la clairance de la créatinine (cf Pharmacocinétique) :

- en cas de clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale est de 10 mg ;
- en cas de clairance de la créatinine située entre 30 et 60 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale est de 5 mg ;
- en cas de clairance de la créatinine située entre 10 et 30 ml/min, la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale est de 5 mg ;
- chez les patients hémodialysés hypertendus : le ramipril est faiblement dialysable ; la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale est de 5 mg ; le médicament sera administré quelques heures après la réalisation de l'hémodialyse.

Patients ayant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique) :

Chez les patients insuffisants hépatiques, le traitement par Triatec sera mis en route sous étroite surveillance médicale et la dose quotidienne maximale sera de 2,5 mg de Triatec.

Sujet âgé :

Les doses initiales seront plus faibles, et la titration ultérieure de la dose sera plus graduelle, en raison d'une plus grande probabilité de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et frêles. Une dose initiale réduite de 1,25 mg de ramipril sera envisagée.

Population pédiatrique :

L'utilisation de Triatec chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée, en raison de données insuffisantes de tolérance et d'efficacité.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif, à l'un ou l'autre des excipients, ou à tout autre IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion), cf liste des excipients.
- Antécédents d'angioedème (héréditaire, idiopathique ou du fait d'un antécédent d'angioedème avec les IEC ou les ARA-2).
- Traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement (cf Interactions).
- Sténose artérielle rénale bilatérale significative, ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique.
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou instables hémodynamiquement.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Patients à risque particulier d'hypotension :

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	5/28
SUJET				

- Patients à système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé : Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé sont à risque d'une chute brutale de la pression artérielle et d'une altération de la fonction rénale en raison de l'inhibition de l'enzyme de conversion, en particulier lorsqu'un IEC ou un diurétique concomitant est administré pour la première fois ou lors de la première augmentation de dose. Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir, et une surveillance médicale, y compris le contrôle de la pression artérielle, est nécessaire par exemple en cas de :
 - patients ayant une hypertension sévère ;
 - patients ayant une insuffisance cardiaque congestive décompensée ;
 - patients ayant une obstruction hémodynamique significative au remplissage ou à l'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose de la valve aortique ou mitrale) ;
 - patients ayant une sténose artérielle rénale unilatérale avec un second rein fonctionnel ;
 - patients ayant ou susceptibles de développer une déplétion hydrosodée (y compris les patients sous diurétiques) ;
 - patients ayant une cirrhose hépatique et/ou une ascite ;
 - patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou durant une anesthésie par des agents entraînant une hypotension.

En général, il est recommandé de corriger toute déshydratation, hypovolémie ou déplétion sodée avant la mise en route du traitement (chez les patients en insuffisance cardiaque toutefois, une telle action correctrice doit être soigneusement pesée contre le risque de surcharge volumique).

Insuffisance cardiaque transitoire ou persistante après un IDM.
Patients à risque d'ischémie cardiaque ou cérébrale en cas d'hypotension aiguë.

La phase initiale de traitement nécessite une surveillance médicale particulière.

Patients âgés :
Cf Posologie et Mode d'administration

Chirurgie :
Il est recommandé d'arrêter un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine tels que le ramipril si possible un jour avant l'intervention.

Surveillance de la fonction rénale :
La fonction rénale sera évaluée avant et durant le traitement, et la posologie ajustée, en particulier au cours des premières semaines de traitement. Une surveillance particulièrement soignée est requise chez les patients insuffisants rénaux (cf Posologie et Mode d'administration). Un risque d'altération de la fonction rénale existe, en particulier chez les patients en insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale.

Angioedème :

Un angioedème a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril (cf Effets indésirables). En cas d'angioedème, Triatec doit être arrêté. Un traitement d'urgence sera promptement instauré. Le patient sera maintenu sous observation durant au moins 12 à 24 heures et libéré après résolution complète des symptômes.

Un angioedème intestinal a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris Triatec (cf Effets indésirables). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements).

Réactions anaphylactiques au cours d'une désensibilisation :
La probabilité et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insecte et à d'autres allergènes sont augmentées lors de l'inhibition de l'enzyme de conversion. Une interruption temporaire de Triatec sera envisagée avant une désensibilisation.

Hyperkaliémie :
Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités par les IEC, y compris Triatec. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie incluent ceux ayant une insuffisance rénale, un âge > 70 ans, un diabète sucré non contrôlé, ou ceux utilisant des sels de potassium, des diurétiques épargneurs de potassium ou d'autres substances actives augmentant le taux plasmatique du potassium, ou ceux présentant des pathologies telles qu'une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique. Si l'administration simultanée des agents susmentionnés est jugée appropriée, une surveillance régulière du potassium sérique est recommandée (cf Interactions).

Neutropénie/agranulocytose :
Une neutropénie/agranulocytose, ainsi qu'une thrombocytopénie et une anémie ont été rarement observées, et une dépression médullaire a également été rapportée. Il est recommandé de surveiller la numération leucocytaire afin de permettre la détection d'une éventuelle leucopénie. Une surveillance plus fréquente est conseillée au cours de la phase initiale du traitement et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, ceux atteints d'une maladie concomitante du collagène (tel le lupus érythémateux ou la sclérodermie), et ceux traités par d'autres médicaments entraînant des modifications de la formule sanguine (cf Interactions, Effets indésirables).

Différences ethniques :
Les IEC entraînent un taux plus élevé d'angioedème chez les patients de race noire que chez les patients des autres races. Comme pour les autres IEC, le ramipril pourrait être moins efficace en termes de diminution de la pression artérielle chez les sujets de race noire que chez les sujets des autres races, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de l'hypertension à faible taux de rénine chez la population hypertensive noire.

Toux :
Une toux a été rapportée lors de la prise des IEC. Typiquement, la toux est non productive, persistante et résolutive après arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être envisagée lors du diagnostic différentiel d'une toux.

Grossesse :
Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC INTERACTIONS

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	6/28
SUJET				

Interactions médicamenteuses :

Contre-indiquées :

- Les traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémofiltration utilisant certaines membranes de haute perméabilité (par exemple les membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité sur sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (cf Contre-indications). Si un tel traitement est requis, le recours à un type différent de membrane de dialyse ou à une classe différente d'agents antihypertenseurs doit être envisagé.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Sels de potassium, héparine, diurétiques épargnants potassiques et autres substances actives augmentant les taux plasmatiques du potassium (y compris les antagonistes de l'angiotensine II, le triméthoprime, le tacrolimus, la ciclosporine) : une hyperkaliémie peut survenir, par conséquent, une surveillance étroite du potassium sérique est requise.
- Agents antihypertenseurs (par exemple les diurétiques) et autres substances pouvant abaisser la pression artérielle (par exemple les nitrates, les antidépresseurs tricycliques, les anesthésiques, la prise aiguë d'alcool, le baclofène, l'alfuzosine, la doxazosine, la prazosine, la tamsulosine, la térazosine) : une potentialisation du risque d'hypotension est à prévoir (cf Posologie et Mode d'administration concernant les diurétiques).
- Sympathomimétiques vasopresseurs et autres substances (telles l'isoprotérénol, la dobutamine, la dopamine, l'épinéphrine) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur de Triatec : une surveillance de la pression artérielle est recommandée.
- Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procainamide, cytostatiques et autres substances susceptibles de modifier la numération sanguine : probabilité accrue de réactions hématologiques (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Sels de lithium : l'excrétion du lithium pourrait être réduite par les IEC et, par conséquent, la toxicité du lithium augmentée. La lithiémie doit être surveillée.
- Agents antidiabétiques, y compris l'insuline : des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. Une surveillance glycémique est recommandée.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique : une réduction de l'effet antihypertenseur de Triatec est à prévoir. En outre, un traitement concomitant par IEC et AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale ainsi qu'une élévation de la kaliémie.

DC FERTILITÉ / GROSSESSE / ALLAITEMENT

Grossesse :

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) ; cf Sécurité préclinique. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Allaitement :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Triatec au cours de l'allaitement, Triatec est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Certains effets indésirables (par exemple les symptômes d'une réduction de la pression artérielle tels des étourdissements) peuvent perturber la capacité de concentration et de réaction du patient et, par conséquent, constituer un risque dans les situations où ces capacités revêtent une importance particulière (telles la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine). Ceci peut avoir lieu en particulier au début du traitement, ou lors du remplacement d'autres traitements. Après la première dose ou des augmentations ultérieures de la dose, il n'est pas conseillé de conduire ni d'utiliser des machines durant plusieurs heures.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil de tolérance du ramipril comporte une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les réactions indésirables graves comportent un angioedème, une hyperkaliémie, une altération de la fonction rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie/agranulocytose. La fréquence des réactions indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; de fréquence inconnue (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

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

Troubles cardiaques :

- Peu fréquent : ischémie myocardique, y compris angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdèmes périphériques.

Troubles du sang et du système lymphatique :

- Peu fréquent : éosinophilie.
- Rare : réduction du nombre de leucocytes (y compris neutropénie ou agranulocytose), réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, réduction du nombre de plaquettes.
- Fréquence inconnue : insuffisance médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique.

Troubles du système nerveux :

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	7/28
SUJET				

- Fréquent : céphalées, étourdissements.
- Peu fréquent : vertiges, paresthésies, agueusie, dysgueusie.
- Rare : tremblements, trouble de l'équilibre.
- Fréquence inconnue : ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, perturbation des aptitudes psychomotrices, sensation de brûlure, parosmie.

Troubles ophtalmologiques :

- Peu fréquent : troubles visuels, y compris vision trouble.
- Rare : conjonctivite.

Troubles auriculaires et labyrinthiques :

- Rare : troubles de l'audition, acouphènes.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

- Fréquent : toux irritative non productive, bronchite, sinusite, dyspnée.
- Peu fréquent : bronchospasme, y compris asthme aggravé, congestion nasale.

Troubles gastro-intestinaux :

- Fréquent : inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements.
- Peu fréquent : pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sous IEC), élévation des enzymes pancréatiques, angioedème de l'intestin grêle, douleurs abdominales hautes y compris gastrite, constipation, sécheresse buccale.
- Rare : glossite.
- Fréquence inconnue : stomatite aphteuse.

Troubles rénaux et urinaires :

- Peu fréquent : altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du volume d'urine, aggravation d'une protéinurie préexistante, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatininémie.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : rash, en particulier maculopapulaire.
- Peu fréquent : angioedème ; très exceptionnellement, une obstruction des voies aériennes résultant d'un angioedème peut entraîner une issue fatale ; prurit, hyperhidrose.
- Rare : dermatite exfoliante, urticaire, onycholyse.
- Très rare : réaction de photosensibilité.
- Fréquence inconnue : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, alopecie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

- Fréquent : spasmes musculaires, myalgie.
- Peu fréquent : arthralgie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : élévation de la kaliémie.
- Peu fréquent : anorexie, perte d'appétit.
- Fréquence inconnue : baisse de la natrémie.

Troubles vasculaires :

- Fréquent : hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope.
- Peu fréquent : bouffées vasomotrices.
- Rare : sténose vasculaire, hypoperfusion, vasculite.
- Fréquence inconnue : syndrome de Raynaud.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : douleur thoracique, fatigue.
- Peu fréquent : pyrexie.
- Rare : asthénie.

Troubles du système immunitaire :

- Fréquence inconnue : réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation de l'anticorps antinucléaire.

Troubles hépatobiliaires :

- Peu fréquent : élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée.
- Rare : ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires.
- Fréquence inconnue : insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale).

Troubles du système reproductif et des seins :

- Peu fréquent : dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido.
- Fréquence inconnue : gynécomastie.

Troubles psychiatriques :

- Peu fréquent : humeur dépressive, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil y compris somnolence.
- Rare : état confus.
- Fréquence inconnue : trouble de l'attention.

DC SURDOSAGE

Les symptômes associés à un surdosage des IEC peuvent comporter une vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, collapsus), une bradycardie, des troubles électrolytiques et une insuffisance rénale. Le patient sera étroitement surveillé, avec traitement symptomatique et de soutien. Les mesures suggérées comportent une détoxification primaire (lavage gastrique, administration d'adsorbants) et des mesures visant à restaurer la stabilité hémodynamique, y compris l'administration d'agonistes alpha-1 adrénergiques ou l'administration d'angiotensine II (angiotensinamide). Le ramiprilate, métabolite actif du ramipril, est faiblement éliminé de la circulation générale par une hémodialyse.

PP PHARMACODYNAMIE

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	8/28
SUJET				

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés ; code ATC : C09AA05.

Mécanisme d'action :

Le ramiprilate, le métabolite actif de la promolécule ramipril, inhibe l'enzyme dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymes : enzyme de conversion de l'angiotensine ; kininase II). Dans le plasma et les tissus, cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice active, l'angiotensine II, ainsi que la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice active. Une réduction de la formation d'angiotensine II et une inhibition de la dégradation de la bradykinine entraînent une vasodilatation.

L'angiotensine II stimulant également la libération de l'aldostérone, le ramiprilate entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone. La réponse moyenne à une monothérapie d'IEC s'est avérée plus faible chez les patients hypertendus de race noire (Afro-antillais) [généralement une population hypertensive à faible taux de rénine] que chez les patients des autres races.

Effets pharmacodynamiques :

Propriétés antihypertensives :

L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée des résistances artérielles périphériques. En général, on n'observe pas de changements majeurs du débit plasmatique rénal, ni du taux de filtration glomérulaire. L'administration de ramipril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle couché et debout sans élévation compensatrice de la fréquence cardiaque.

Chez la majorité des patients, le début de l'effet antihypertenseur d'une dose unique apparaît 1 à 2 heures après administration orale. La concentration maximale après administration d'une dose unique est généralement atteinte 3 à 6 heures après administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure en général 24 heures.

L'effet antihypertenseur maximal d'un traitement continu de ramipril apparaît généralement au bout de 3 à 4 semaines. Il a été démontré que l'effet antihypertenseur persiste lors d'un traitement à long terme durant 2 ans. L'interruption brutale du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide et excessive avec effet rebond de la pression artérielle.

Insuffisance cardiaque :

Outre le traitement classique par les diurétiques et les glucosides cardiaques facultatifs, le ramipril s'est avéré bénéfique chez les patients appartenant aux classes fonctionnelles II-IV de la New York Heart Association. Le produit a présenté des effets bénéfiques sur l'hémodynamique cardiaque (diminution des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droite, réduction des résistances vasculaires périphériques totales, augmentation du débit cardiaque et amélioration de l'indice cardiaque). Il a également réduit l'activation neuroendocrine.

Efficacité et tolérance cliniques :

Prévention cardiovasculaire/Néphroprotection :

Une étude préventive contrôlée versus placebo (étude HOPE) a été menée en ajoutant du ramipril au traitement standard chez plus de 9200 patients. Ont été inclus dans l'étude des patients à risque accru de maladie cardiovasculaire après soit une maladie cardiovasculaire athéromatose (antécédents de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral ou de vasculopathie périphérique), soit un diabète sucré avec au moins un facteur de risque supplémentaire (documentation d'une microalbuminurie, d'une hypertension, d'un taux élevé de cholestérol total ou de cholestérol LDL, ou d'un tabagisme).

L'étude a montré que le ramipril diminue de façon statistiquement significative l'incidence de l'infarctus du myocarde, de la mortalité de causes cardiovasculaires et de l'accident vasculaire cérébral, seul et associé (critères principaux combinés).

Étude HOPE : Principaux résultats

	Ramipril (%)	Placebo (%)	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur de p
<i>Tous les patients</i>	n = 4645	N = 4652		
Critères principaux combinés :	14	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
- Infarctus du myocarde	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
- Décès de causes cardiovasculaires	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
- Accident vasculaire cérébral	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Critères secondaires :				
- Décès de toutes causes	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
- Revascularisation requise	16	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
- Hospitalisation pour angor instable	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
- Complications liées au diabète	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

L'étude MICRO-HOPE, une sous-étude prédéfinie de l'étude HOPE, a évalué l'effet de l'ajout du ramipril 10 mg au schéma médical actuel versus placebo chez 3577 patients âgés d'au moins 55 ans (sans limite supérieure d'âge), avec une majorité de cas de diabète de type 2 (et au moins un autre facteur de risque CV), normotendus ou hypertendus.

L'analyse principale a montré que 117 (6,5 %) participants sous ramipril et 149 (8,4 %) sous placebo ont développé une néphropathie manifeste, ce qui correspond à un RRR de 24 % ; IC à 95 % [3-40], p = 0,027.

L'étude REIN, une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée versus placebo, avait pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement par le ramipril sur le taux de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez 352 patients normotendus ou hypertendus (âgés de 18 à 70 ans) souffrant de protéinurie minimale (c'est-à-dire excrétion protéique urinaire moyenne > 1 et < 3 g/24 h) ou sévère (>= 3 g/24 h) due à une néphropathie chronique non diabétique. Les deux sous-populations avaient été stratifiées prospectivement.

L'analyse principale des patients ayant la protéinurie la plus sévère (stratifiée prématurément en raison d'un bénéfice observé dans le groupe ramipril) a montré que le taux moyen de diminution du DFG par mois était plus faible sous ramipril que sous placebo ; soit -0,54 (0,66) vs -0,88 (1,03) ml/min/mois, p = 0,038. La différence intergroupe était donc de 0,34 [0,03-0,65] par mois, et autour de 4 ml/min/an ; 23,1 % des patients du groupe ramipril ont atteint le critère secondaire combiné d'un doublement de la créatininémie de base et/ou de néphropathie terminale (NT) [nécessité d'une dialyse ou d'une transplantation rénale] vs 45,5 % dans le groupe placebo (p = 0,02).

Prévention secondaire après infarctus du myocarde :

L'étude AIRE a inclus plus de 2000 patients présentant des signes cliniques transitoires/persistants d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde documenté. Le traitement par ramipril a été débuté 3 à 10 jours après l'infarctus aigu du myocarde. L'étude a montré qu'au terme d'une durée moyenne de suivi de 15 mois, la mortalité chez les patients traités par ramipril était de 16,9 %, et de

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit	
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5
SUJET		9/28	

22,6 % chez les patients sous placebo. Ceci signifie une réduction de la mortalité absolue de 5,7 % et une réduction du risque relatif de 27 % (IC à 95 % [11-40 %]).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Pharmacocinétique et métabolisme :

Absorption :

Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé au niveau du tube digestif : le pic de concentration plasmatique de ramipril est atteint dans l'heure qui suit. Sur la base de la récupération urinaire, le taux d'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas significativement influencé par la présence d'aliments dans le tube digestif. La biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, après administration orale de 2,5 mg et de 5 mg de ramipril, est de 45 %.

Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, est atteint 2 à 4 heures après la prise du ramipril. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du ramiprilate après prise unique quotidienne des doses habituelles de ramipril sont atteintes aux alentours du quatrième jour du traitement.

Distribution :

La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 %, et celle du ramiprilate d'environ 56 %.

Métabolisme :

Le ramipril est presque complètement métabolisé en ramiprilate, en ester dicétopipérazine, en acide dicétopipérazine, et en glucuroconjugués du ramipril et du ramiprilate.

Élimination :

L'excrétion des métabolites se fait principalement par voie rénale.

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de manière polyphasique. En raison de sa liaison forte et saturable à l'enzyme de conversion et de sa dissociation lente de l'enzyme, le ramiprilate présente une phase d'élimination terminale prolongée à de très faibles concentrations plasmatiques.

Après administration répétée de doses uniques quotidiennes de ramipril, la demi-vie effective des concentrations du ramiprilate était de 13-17 heures pour les doses de 5-10 mg et plus longue pour les doses plus faibles de 1,25-2,5 mg. Cette différence est liée à la capacité saturable de l'enzyme à se lier au ramiprilate.

L'administration d'une dose orale unique de 10 mg de ramipril a été suivie d'un taux indétectable de ramipril et de son métabolite dans le lait maternel. Toutefois, l'effet de l'administration de doses répétées n'est pas connu.

- Patients ayant une insuffisance rénale (cf Posologie et Mode d'administration) : L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.
- Patients ayant une insuffisance hépatique (cf Posologie et Mode d'administration) : Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le métabolisme du ramipril en ramiprilate est retardé en raison de la baisse d'activité des estérases hépatiques, et les taux plasmatiques de ramipril sont élevés. Les concentrations maximales du ramiprilate chez ces patients ne sont toutefois pas différentes de celles observées chez les sujets à fonction hépatique normale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

L'administration orale du ramipril s'est avérée exempte de toxicité aiguë chez le rongeur et le chien. Des études impliquant une administration orale chronique ont été menées chez le rat, le chien et le singe. Des indications de modifications électrolytiques plasmatiques et de modifications de la formule sanguine ont été décelées chez les 3 espèces. En tant qu'expression de l'activité pharmacodynamique du ramipril, une hypertrophie marquée de l'appareil juxtaglomérulaire a été notée chez le chien et le singe à partir de doses quotidiennes de 250 mg/kg/j. Le rat, le chien et le singe ont toléré des doses quotidiennes totales de 2, 2,5 et 8 mg/kg/j respectivement, sans effets néfastes.

Les études de toxicologie de la reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe n'ont révélé aucune propriété tératogène.

La fertilité n'a pas été perturbée chez le rat, mâle ou femelle.

L'administration de ramipril à des femelles rat au cours de la période foetale et de l'allaitement a entraîné des lésions rénales irréversibles (dilatation du bassin rénal) chez la portée, à des doses quotidiennes de 50 mg/kg de poids ou plus.

Des tests extensifs du potentiel mutagène sur différents systèmes de tests n'ont pas montré que le ramipril possède des propriétés mutagènes ou génotoxiques.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400936439740 (2004) 30 cp 1,25 mg.
3400936908383 (2005) 90 cp 1,25 mg.
3400956568925 (2004) 100 cp 1,25 mg.
3400936440111 (2004) 30 cp 2,5 mg.
3400936908444 (2005) 90 cp 2,5 mg.
3400956569007 (2004) 100 cp 2,5 mg.
3400936440579 (2004) 30 cp 5 mg.
3400936908505 (2005) 90 cp 5 mg.
3400956569175 (2004) 100 cp 5 mg.
3400936153868 (2003) 30 cp 10 mg.
3400936908673 (2005) 90 cp 10 mg.

AMM révisées le 13.07.2010.

Prix : 12,61 euros (30 comprimés à 1,25 mg).
34,55 euros (90 comprimés à 1,25 mg).
14,72 euros (30 comprimés à 2,5 mg).
39,68 euros (90 comprimés à 2,5 mg).
18,39 euros (30 comprimés à 5 mg).
48,61 euros (90 comprimés à 5 mg).
27,00 euros (30 comprimés à 10 mg).
69,54 euros (90 comprimés à 10 mg).

Remb Séc soc à 65 %. 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 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	10/28
SUJET				

***DAONIL®**
***HÉMI-DAONIL®**
glibenclamide

FORMES et PRÉSENTATIONS

Daonil :
Comprimé sécable à 5 mg (blanc) : Boîtes de 20, de 100 et de 180, sous plaquettes thermoformées.

Hémi-Daonil :
Comprimé sécable à 2,5 mg (blanc) : Boîtes de 60 et de 180, sous plaquettes thermoformées.

DC COMPOSITION

Daonil :	p cp
Glibenclamide (DCI)	5 mg

Hémi-Daonil :	p cp
Glibenclamide (DCI)	2,5 mg

Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte.
Comme pour tout agent hypoglycémiant, les posologies doivent être adaptées à chaque cas particulier.
En cas de déséquilibre glycémique transitoire, une courte période d'administration du produit peut être suffisante, chez un patient habituellement bien équilibré par le régime.

Sujet de moins de 65 ans :

Dose initiale : La dose initiale recommandée est de ½ comprimé par jour, administré avant le petit déjeuner.

Paliers : Les ajustements de posologie se font habituellement par paliers de ½ comprimé en fonction de la réponse glycémique, en répartissant les doses avant les 2 ou 3 principaux repas. Plusieurs jours au moins doivent séparer chaque palier de dose.

Traitement d'entretien :

Daonil : la posologie maximale est de 3 comprimés par jour, à répartir en 2 ou 3 prises avant les principaux repas

Hémi-Daonil : la posologie maximale est de 15 mg de glibenclamide. Si nécessaire, le relais peut être pris par Daonil 5 mg.

Coût du traitement journalier : 0,05 à 0,37 euro(s) (Daonil)
; 0,03 à 0,20 euro(s) (Hémi-Daonil).

Sujets à risque :

Sujet âgé de plus de 65 ans :
Ne pas initier le traitement avec un comprimé de Daonil. Débuter par un ½ comprimé d'Hémi-Daonil 2,5 mg ou 1 comprimé de Daonil Faible 1,25 mg une fois par jour.

Cette dose pourra être progressivement augmentée jusqu'à équilibre glycémique satisfaisant du patient, en respectant des paliers de 7 jours minimum et sous surveillance glycémique étroite.

Chez les autres patients à risque :
Chez le patient dénutri ou présentant une altération marquée de l'état général, ou dont la ration calorifique est irrégulière, et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, le traitement doit être instauré à la dose la plus faible et les paliers posologiques doivent être scrupuleusement respectés, de façon à éviter les réactions hypoglycémiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients recevant d'autres hypoglycémiantes oraux :
Comme pour tout sulfamide hypoglycémiant, ce médicament peut prendre le relais d'un traitement antidiabétique sans période de transition. Lors du passage d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie plus longue (comme le chlorpropamide) à ce médicament, les patients seront attentivement suivis (pendant plusieurs semaines) afin d'éviter la survenue d'une hypoglycémie, en raison de la possibilité de chevauchement des effets thérapeutiques.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au glibenclamide, à d'autres sulfonamides ou sulfonamides, ou à l'un des excipients utilisés.

Diabète insulino-dépendant, en particulier diabète juvénile, diabète acidocétosique, précoma diabétique.

Insuffisance rénale ou hépatique sévères.

Porphyries.

Miconazole (cf Interactions).

Allaitement : cf Grossesse/Allaitement.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Hypoglycémie :

Des hypoglycémies peuvent survenir sous sulfamides hypoglycémiantes. Certaines peuvent être sévères et prolongées. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours.

Une sélection soigneuse du patient, de la posologie utilisée ainsi qu'une information adéquate du patient sont nécessaires si l'on veut éviter des épisodes d'hypoglycémie.

Les patients âgés, dénutris ou présentant une altération de l'état général, de même que les patients présentant une insuffisance surrénalienne ou un hypopituitarisme, sont particulièrement sensibles à l'action hypoglycémiantes des antidiabétiques. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie	Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit			
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	11/28
SUJET				

chez le sujet âgé et chez le patient sous traitement par bêtabloquants.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec la phénylbutazone et le danazol (cf Interactions).

Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (notamment de prendre un petit déjeuner). Il est important de prendre des hydrates de carbone régulièrement en raison de l'augmentation du risque de survenue d'hypoglycémie, en cas de repas pris tardivement ou d'alimentation insuffisante ou déséquilibrée en hydrates de carbone.

L'hypoglycémie est davantage susceptible de survenir en période de régime hypocalorique, après un effort important ou prolongé, après ingestion d'alcool, ou lors de l'administration d'une association d'agents hypoglycémiant.

Une insuffisance rénale ou hépatique peut altérer la distribution du glibenclamide et l'insuffisance hépatique peut également diminuer la capacité de néoglycogénèse, ces deux effets augmentant le risque de survenue de réactions hypoglycémiques graves.

Déséquilibre glycémique : l'équilibre glycémique d'un patient bénéficiant d'un traitement antidiabétique peut être menacé en cas de survenue des événements suivants : fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement et d'administrer de l'insuline.

L'efficacité de tout hypoglycémiant oral, y compris le glibenclamide, pour abaisser la glycémie au niveau souhaité, diminue au long cours chez certains patients, ce qui peut être dû à une progression de la sévérité du diabète ou à une diminution de réponse au traitement. Ce phénomène est connu sous le nom d'échec secondaire et doit être distingué de l'échec primaire, où le médicament s'avère inefficace lorsqu'il est prescrit en première intention à un patient donné. Une adaptation adéquate de la dose et l'observation du régime alimentaire doivent être envisagées avant de classer un patient comme échec secondaire.

Analyses biologiques : la glycémie et la glycosurie doivent être surveillées périodiquement. La mesure du taux d'hémoglobine glycosylée peut s'avérer utile.

Insuffisances rénale et hépatique : la pharmacocinétique et/ou pharmacodynamie du glibenclamide peut être modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. En cas de survenue d'une hypoglycémie chez ces patients, celle-ci risquant d'être prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée.

Information du patient :

Les risques d'hypoglycémie, ses symptômes et son traitement, ainsi que les conditions qui y prédisposent, doivent être expliqués au patient et à sa famille. Les échecs thérapeutiques primaire et secondaire doivent également être expliqués (cf ci-dessus déséquilibre glycémique.)

Le patient doit être informé des risques potentiels et des avantages de ce traitement, et des autres types de traitement. Il doit être informé de l'importance qu'il y a à respecter le régime alimentaire, à suivre un programme

d'exercice physique régulier et à surveiller régulièrement la glycosurie et/ou la glycémie.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Majoration possible de l'hypoglycémie avec :

Contre-indiquées :

Miconazole (voie générale, gel buccal) : augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Déconseillées :

Phénylbutazone (voies générale et locale) : augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides (déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques et/ou diminution de leur élimination). Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire moins interactif, sinon prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique ; adapter s'il y a lieu la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.

Alcool : effet antabus (chaleur, rougeurs, vomissement, tachycardie). Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation), pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Bêtabloquants :

tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie ;

la plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie.

Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique. Fluconazole : augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide pendant le traitement par le fluconazole.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par les sulfamides hypoglycémiant. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle. Une hypothèse avancée serait une amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline. Renforcer l'autosurveillance glycémique.

Augmentation possible de la glycémie avec :

Déconseillées :

Danazol : effet diabétogène du danazol.

Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	12/28
SUJET				

Nécessitant des précautions d'emploi :

Chlorpromazine (neuroleptiques) : à fortes posologies (> 100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt.

Glucocorticoïdes (voies générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

Progestatifs : effet diabétogène des progestatifs macrodosés.

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les progestatifs et après son arrêt.

Bêta-2 stimulants (ritodrine, salbutamol, terbutaline), voie IV : élévation de la glycémie par les bêta-2 stimulants. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.

Autres interactions :

Nécessitant des précautions d'emploi :

Bosentan : risque de moindre efficacité du glibenclamide par diminution de ses concentrations plasmatiques, en raison de l'effet inducteur du bosentan. Par ailleurs, des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés lors de l'association. Surveillance de la glycémie, adaptation du traitement si besoin, et surveillance des constantes biologiques hépatiques.

A prendre en compte :

Desmopressine : diminution de l'activité antidiurétique.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Risque lié au diabète :

Le diabète (gestationnel ou permanent), lorsqu'il n'est pas équilibré, est à l'origine d'une augmentation des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. En période périconceptionnelle, un équilibre aussi bon que possible du diabète doit être réalisé, afin de réduire le risque malformatif.

Risque lié au glibenclamide :

Les sulfamides hypoglycémisants sont tératogènes chez l'animal à doses élevées. En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes ou en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du glibenclamide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Conduite à tenir :

La rééquilibration du diabète permet de normaliser le déroulement de la grossesse dans cette catégorie de patientes.

Elle fait appel impérativement à l'insuline, quel que soit le type de diabète, I ou II, gestationnel ou permanent.

Dans ce dernier cas, il est recommandé d'effectuer le relais d'un traitement oral par l'insuline dès l'instant où une

grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse exposée à ce médicament : dans ce cas, ceci ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

Une surveillance néonatale de la glycémie est recommandée.

Allaitement :

En l'absence de données concernant le passage dans le lait maternel et compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et d'utilisation de machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

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

Éruptions cutanéomuqueuses : prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse. Quelques cas de photosensibilisation ont été rapportés. Exceptionnellement, vascularite allergique cutanée ou viscérale.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhées, gêne épigastrique.

Atteintes hépatiques : une augmentation des enzymes hépatiques a été notée avec la possibilité de survenue d'hépatites cytolytique ou cholestatique nécessitant l'arrêt du traitement.

Atteintes hématologiques réversibles à l'arrêt du traitement : leucopénie, thrombocytopénie, plus rarement : agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopenie.

Porphyrie hépatique et cutanée.

Cas d'hyponatrémie (cas isolés).

Autres anomalies biologiques : élévations occasionnelles moyennes à modérées de l'urémie et de la créatinine.

Effet antabuse en cas d'ingestion d'alcool pendant les repas.

DC SURDOSAGE

Le surdosage de sulfamides peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes modérés d'hypoglycémie, sans perte de connaissance ni signes neurologiques, doivent être corrigés absolument par un apport glucidique, une adaptation de la posologie et/ou une modification du comportement alimentaire. Une surveillance étroite doit être poursuivie jusqu'à ce que le médecin soit sûr que le patient est hors de danger.

Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant un traitement immédiat dès que la cause est diagnostiquée ou suspectée avant l'hospitalisation immédiate du patient.

Si un coma hypoglycémique est diagnostiqué ou suspecté, le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée (50 %). Celle-ci doit être suivie d'une perfusion continue de solution glucosée plus diluée (10 %) à la vitesse nécessaire au maintien d'une glycémie au-dessus de 100 mg/dl. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant au moins 48 heures et, selon l'état du patient à ce moment, le médecin décidera si une surveillance supplémentaire est nécessaire.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	13/28
SUJET				

Le glucagon ne doit pas être utilisé car il peut entraîner une rechute de l'hypoglycémie par hypersécrétion secondaire d'insuline.

La clairance plasmatique du glibenclamide peut être prolongée chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique. Du fait de la forte liaison du glibenclamide aux protéines, une dialyse n'est pas utile au patient.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : sulfamide hypoglycémiant, antidiabétique oral (code ATC : A10BB01 ; A : voies digestives et métabolisme).

Le glibenclamide, sulfonylurée de seconde génération à demi-vie courte, semble diminuer la glycémie de façon aiguë par stimulation de la libération d'insuline par le pancréas, cet effet étant dépendant de la présence de cellules bêta actives dans les îlots pancréatiques.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glibenclamide en réponse à un repas est d'une importance majeure.

L'administration de glibenclamide chez le diabétique provoque une majoration de la réponse insulinoïdienne postprandiale. Les réponses postprandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C continuent à être majorées après au moins 6 mois de traitement.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le glibenclamide est fortement absorbé (92 %). La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures. La prise d'aliments ne modifie ni la vitesse ni le taux d'absorption.

Le glibenclamide est fortement fixé à l'albumine plasmatique (99 %), ce qui peut rendre compte de certaines interactions médicamenteuses.

Le glibenclamide est complètement métabolisé par le foie en 3 métabolites inactifs éliminés par voie biliaire (60 %) et par voie rénale (40 %), l'élimination étant complète en 45 à 72 heures.

La demi-vie d'élimination est de 4 à 11 heures.

L'insuffisance hépatocellulaire diminue le métabolisme du glibenclamide et donc ralentit de manière importante son élimination.

L'excrétion biliaire des métabolites augmente en cas d'insuffisance rénale, de façon proportionnelle à la sévérité de l'altération rénale.

L'insuffisance rénale n'affecte pas son élimination aussi longtemps que la clairance de la créatinine reste supérieure à 30 ml/min.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

- AMM 3400930281055 (1969/97 rév 10.07.2007) Daonil 20 cp.
3400930280973 (1969/97 rév 10.07.2007) Daonil 100 cp.
3400937200608 (2005 rév 10.07.2007) Daonil 180 cp.
3400931650263 (1971/97 rév 10.07.2007) Hémi-Daonil 60 cp.
3400937239288 (2006 rév 10.07.2007) Hémi-Daonil 180 cp.

Prix : 2.47 euros (Daonil 20 comprimés).

9.00 euros (Daonil 100 comprimés).

15.76 euros (Daonil 180 comprimés).

3.94 euros (Hémi-Daonil 60 comprimés).

10.75 euros (Hémi-Daonil 180 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. 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

*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

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	14/28
SUJET				

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 hypoglycémisante 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.

Coût du traitement journalier : Cp à 500 mg : 0,09 à 0,28 euro(s) (bte de 30) ; 0,08 à 0,23 euro(s) (bte de 90).

Coût du traitement journalier : Cp à 850 mg : 0,15 à 0,46 euro(s) (bte de 30) ; 0,13 à 0,40 euro(s) (bte de 90).

Coût du traitement journalier : Cp à 1000 mg : 0,17 à 0,51 euro(s) (bte de 30) ; 0,15 à 0,45 euro(s) (bte de 90).

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

Acidose lactique :

L'acidose lactique est une complication métabolique 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'éthylisme, 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

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	15/28
SUJET				

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.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

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 différaient 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.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Déconseillées :

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 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.

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 :

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	16/28
SUJET				

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 mégaloblastique.

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

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 : A10BA02).
Le chlorhydrate de metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant, 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 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 (29,8 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 hypoglycémiant 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 hypoglycémiant 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 ($p = 0,01$).

DC SURDOSAGE

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 Tmax 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 (Cmax) 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

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	17/28
SUJET				

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 (Vd) 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.

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 (Cmax) et l'exposition systémique (AUC 0-1) 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 SÉCURITE 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
 Site web : <http://www.merckserono.fr>

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

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).

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	18/28
SUJET				

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. 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) ; 0,69 euro(s) (84 cp 20 mg) ; 1,31 euro(s) (28 cp 40 mg) ; 1,19 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 inexplicable 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, tétracycline 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 myoglobulinurie 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.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	19/28
SUJET				

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 fibraté ;
- 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 fibraté 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.

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 x 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 puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de 3 x 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 x 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.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	20/28
SUJET				

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 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 télithromycine, 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 télithromycine 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 télithromycine et la néfazodone est contre-indiquée. Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine 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

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit	
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5
SUJET		21/28	

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 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

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,

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	22/28
SUJET				

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 x 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 (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100), rare (>= 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.

Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains éléments suivants : angio-oedème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, 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 coronaire (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,

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	23/28
SUJET				

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 %).

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 SÉCURITÉ 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).

57.80 euros (84 comprimés à 20 mg).

36.67 euros (28 comprimés à 40 mg).

99.56 euros (84 comprimés à 40 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Modèles hospitaliers : Collect.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	24/28
SUJET				

Parapharmacie

CE ACCU-CHEK® autopiqueurs et lancettes

ACCU-CHEK® MULTICLIX® autopiqueur



PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS

- Autopiqueur unique et innovant à système intégré : 6 lancettes dans un barillet.
- 3 gestes simples : armer, piquer, tourner pour changer la lancette.
- Visibilité du nombre de lancettes restantes.
- 11 positions de réglage possible de la profondeur de la piqûre.
- Propulsion de la lancette guidée, assurant une piqûre rapide et reproductible.
- Stylo autopiqueur avec 2 barillets de 6 lancettes Accu-Chek Multiclix.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR : 13.72 euros (code LPPR 1117454 ; ACL 444 290.1).
 Prix public : 13.72 euros TTC.

ACCU-CHEK® MULTICLIX® lancettes

PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS

- Barillet usagé sécurisé facilement repérable, non réutilisable, sans risque de piqûre involontaire.
- Lancette invisible avec un diamètre réduit pour moins de douleur et d'appréhension.
- Boîte de 36 barillets avec 6 lancettes, soit 204 lancettes.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR : 16.00 euros (code LPPR 1166100 ; ACL 444 291.8).
 Prix public : 16.00 euros TTC.

ACCU-CHEK® SOFTCLIX® autopiqueur

PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS

- 11 positions de réglage possible de la profondeur de la piqûre.
- Témoin visuel d'armement.
- Propulsion de la lancette guidée, assurant une piqûre rapide et reproductible.
- Existe en version mini ou classique.

- Stylo autopiqueur avec 25 lancettes Accu-Chek Softclix.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR :
 Tarif LPPR et prix public : Accu-Chek Softclix autopiqueur : 13.72 euros TTC (code LPPR 1117454 ; ACL 768 523.1).
 Accu-Chek Softclix Classic autopiqueur : 13.72 euros TTC (code LPPR 1117454 ; ACL 773 216.6).

ACCU-CHEK® SOFTCLIX® lancettes

PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS

- Lancette tri-biseautée.
- Boîte de 200 lancettes.

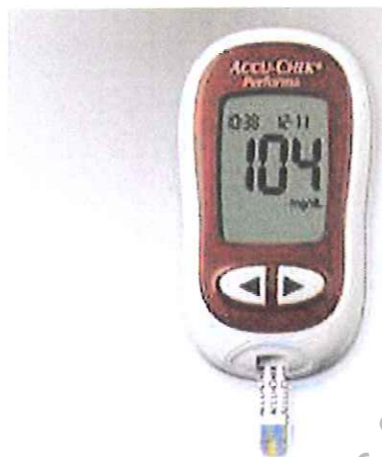
RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR : 16.00 euros (code LPPR 1166100 ; ACL 768 522.5).
 Prix public 16.00 euros TTC.

ROCHE DIAGNOSTICS

CE ACCU-CHEK® lecteurs de glycémie et bandelettes

ACCU-CHEK® PERFORMA® lecteur de glycémie



PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS

- Calibration facile, rapide et précise par simple insertion d'une puce de calibration.
- Dépôt du sang à l'extérieur du lecteur, aspiration visible et très rapide de 0,6 µl.
- Résultat en 5 secondes.
- Large plage de mesure : 10 à 600 mg/dl.
- Possibilité de mesurer tous types de sang : capillaire, veineux, artériel, néonatal.
- Contrôle automatique du volume de sang, possibilité de rajouter du sang.
- Reconnaissance automatique de l'échantillon (sanguin ou solution de contrôle).
- Ajustement aux différentes contraintes : intégrité de la bandelette, hémocrite, température et humidité extérieure.
- Alerte de risque d'hypoglycémie.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit	
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5
SUJET		25/28	

- 4 sonneries de rappel programmables.
- Alerte de péremption des bandelettes.
- 500 glycémies en mémoire, moyennes des 7,14 et 30 derniers jours.
- Connexion par infra rouge pour le transfert des données sans câble vers les logiciels Accu-Chek 360 °, Accu-Chek Smart Pix et Accu-Chek Pocket Compass.

Utilise les bandelettes Accu-Chek Performa.
Livré seul ou en kit complet avec l'autopiqueur Accu-Chek Multiclix.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public : Kit Accu-Chek Performa (ACL 470 232.5) : 1 lecteur Accu-Chek Performa (mg/dl) [code 1101720] + 1 autopiqueur Accu-Chek Multiclix (code 1117454) + 2 barillets de 6 lancettes Accu-Chek Multiclix (code 1180665) + 1 flacon de 10 bandelettes Accu-Chek Performa (code 1173487) + 1 trousse de transport : 79.44 euros.
Accu-Chek Performa lecteur seul (code 1101720), mg/dl (ACL 470 233.1), mmol/l (ACL 470 234.8) : 60.98 euros.

ACCU-CHEK® PERFORMA® bandelettes

PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS

- 1 boîte contenant 2 flacons de 50 bandelettes.
- Puce de calibration dans chaque boîte.
- Absorption instantanée : zone de dépôt contrastée, en entonnoir, 0,6 µl de sang.
- Chaque glycémie est un succès : contrôle automatique du volume de sang, possibilité de compléter l'échantillon si le volume est insuffisant.
- Bandelette tenant compte de nombreux paramètres : température, humidité, hématoците, type de sang.
- Réaction indépendante de l'oxygène permettant l'utilisation de sang capillaire, veineux, artériel, néonatal.
- Utilisation dans des conditions extrêmes (température, altitude) jusqu'à la date de péremption.
- Ouverture et fermeture du flacon facilitées.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public : 39.40 euros (2 flacons de 50 bandelettes), code LPPR 1186722 (ACL 470 235.4).

ACCU-CHEK® ACTIVE® lecteur de glycémie

PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS

- Lecteur non validé en usage partagé.
- Calibration facile, rapide et précise par simple insertion d'une puce de calibration.
- Dépôt du sang sur ou en dehors du lecteur, aspiration buvard sur une large zone contrastée.
- Résultat en 5 secondes.
- Large plage de mesure : 10 à 600 mg/dl.
- Possibilité de mesurer tous types de sang : capillaire, veineux, artériel.

- Contrôle automatique du volume de sang.
- Possibilité de contrôler visuellement le résultat jusqu'à 4,5 g/l avec l'échelle colorimétrique affichée sur le flacon de bandelettes.
- 200 glycémies en mémoire, moyennes des 7,14 et 30 derniers jours.
- Connexion par infra rouge pour le transfert des données sans câble vers les logiciels Accu-Chek 360 °, Accu-Chek Smart Pix et Accu-Chek Pocket Compass.

Utilise les bandelettes Accu-Chek Active.
Livré seul ou en kit complet avec l'autopiqueur Accu-Chek Multiclix.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public : Kit Accu-Chek Active (ACL 770 603.9) : 1 lecteur Accu-Chek Active (mg/dl) [code LPPR 1101720] + 1 autopiqueur Accu-Chek Softclix (code LPPR 1117454) + 2 barillets de 6 lancettes Accu-Chek Multiclix (code LPPR 1180665) + 1 flacon de 10 bandelettes Accu-Chek Active (code LPPR 1173487) + 1 trousse de transport : 79.44 euros TTC.

Tarif LPPR et prix public : Accu-Chek Active, lecteur seul (code LPPR 1101720), mg/dl (ACL 770 604.5) : 60.98 euros TTC.

ACCU-CHEK® ACTIVE® bandelettes

PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS

- 1 boîte contenant 2 flacons de 50 bandelettes.
- Puce de calibration dans la boîte.
- Dépôt au choix sur ou en dehors du lecteur, 2 µl de sang.
- Large zone de dépôt très contrastée.
- Réaction indépendante de l'oxygène permettant l'utilisation de sang capillaire, veineux, artériel.
- Utilisation dans des conditions extrêmes (température, altitude) jusqu'à la date de péremption.
- Contrôle visuel du résultat avec l'échelle colorimétrique du flacon.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public : 39.40 euros (2 flacons de 50 bandelettes), code LPPR 1186722 (ACL 462 797.7).

ACCU-CHEK® GO® lecteur de glycémie

PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS

- Calibration facile, rapide et précise par simple insertion d'une puce de calibration.
- Dépôt du sang à l'extérieur du lecteur, aspiration visible et très rapide de 1,5 µl.
- Résultat en 5 secondes.
- Large plage de mesure : 10 à 600 mg/dl.
- Bouton d'éjection de la bandelette usagée.
- Possibilité de mesurer tous types de sang : capillaire, veineux, artériel.
- Contrôle automatique du volume de sang, possibilité de rajouter du sang.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	26/28
SUJET				

- Alerte de risque d'hyperglycémie et d'hypoglycémie.
- 4 sonneries de rappel programmables.
- Alerte de péremption des bandelettes.
- Alerte de température.
- 300 glycémies en mémoire, moyennes des 7,14 et 30 derniers jours.
- Connexion par infra rouge pour le transfert des données sans câble vers les logiciels Accu-Chek 360 °, Accu-Chek Smart Pix et Accu-Chek Pocket Compass.

Utilise les bandelettes Accu-Chek Go.
Livré seul ou en kit complet avec l'autopiqueur Accu-Chek Multiclix.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public : Kit Accu-Chek Go (ACL 427 922.3) :
1 lecteur Accu-Chek Go (mg/dl) [code LPPR 1101720] +
1 autopiqueur Accu-Chek Multiclix (code LPPR 1117454) +
2 barillets de 6 lancettes Accu-Chek Multiclix (code LPPR 1180665) + 1 flacon de 10 bandelettes Accu-Chek Go (code LPPR 1173487) + 1 trousse de transport : 79.44 euros TTC.
Accu-Chek Go lecteur seul (code LPPR 1101720),
mg/dl (ACL 795 716.1), mmol/l (ACL 795 717.8) :
60.98 euros TTC.

ACCU-CHEK® GO® bandelettes

PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS

- 1 boîte contenant 2 flacons de 50 bandelettes.
- Puce de calibration sous chaque flacon.
- Absorption par capillarité, 1,5 µl de sang.
- Contrôle automatique du volume de sang, possibilité de compléter l'échantillon si le volume est insuffisant.
- Réaction indépendante de l'oxygène permettant l'utilisation de sang capillaire, veineux, artériel.
- Utilisation dans des conditions extrêmes (température, altitude) jusqu'à la date de péremption.
- Ouverture et fermeture du flacon facilitées.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR :

Tarif LPPR et prix public : 39.40 euros (2 flacons de 50 bandelettes), code LPPR 1186722 (ACL 462 798.3).

ROCHE DIAGNOSTICS

2, av du Vercors. BP 59. 38242 Meylan cdx
Tél : 04 76 76 30 00

TABLEAU DOSES MAXIMALES ADULTES
Extrait de la Pharmacopée

	PAR PRISE	PAR 24 HEURES
ENALAPRIL	20 mg	40 mg
GLIBENCLAMIDE		0.015 g

Base Nationale des Sujets d'Examens de l'enseignement professionnel
Réseau SCEREN

Brevet professionnel			
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit	
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5
SUJET		27/28	

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

ANNEXE 2 (à rendre avec la copie)

TABLEAU DES SPÉCIALITÉS

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

Base Nationale des Sujets d'Examens de l'enseignement professionnel
Réseau SCEREN

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2012	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	28/28
SUJET				