



**LE RÉSEAU DE CRÉATION
ET D'ACCOMPAGNEMENT PÉDAGOGIQUES**

**Ce document a été mis en ligne par le Canopé de l'académie de Strasbourg
pour la Base Nationale des Sujets d'Examens de l'enseignement professionnel.**

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

BREVET PROFESSIONNEL PREPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2014

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 27 pages, numérotées de 1/27 à 27/27.

L'annexe numérotée 3 (page 27/27) est à rendre avec la copie.

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

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	1/27
SUJET				

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance en page 3/27 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 3 (page 27/27) 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®

MODOPAR®	pages 4/27 à 7/27
NEUPRO®	pages 8/27 à 15/27
AZILECT®	pages 16/27 à 20/27
MOTILIUM®	pages 21/27 à 23/27
FORTIMEL® EXTRA	pages 24/27 à 25/27

ANNEXE 2 – Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française page 26/27

ANNEXE 3 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie) page 27/27

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	2/27
SUJET				

Docteur Jeanne Martin
Neurologue
Rue des anges
45000 ORLEANS
02.38.00.00.00
N°RPPS 454179930

Monsieur Danos
Pierre
72 ans 1m70 - 75 Kg

MODOPAR 125 mg
1 gélule matin, midi et soir

NEUPRO dispositif transdermique 6 mg
1 dispositif par jour

AZILECT 1 mg
1 comprimé par jour

FORTIMEL EXTRA
1 flacon 2 fois par jour

Traitement pour 2 mois

MOTILIUM 1 boîte
1 comprimé un quart d'heure avant la prise de Modopar à poursuivre
jusqu'à disparition des nausées.



Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	3/27
SUJET				

ANNEXE 1

Vidal 2013

*MODOPAR® lévodopa, bensérazide

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
| Modalités de
conservation | Prescription/délivrance/prise en charge

FORMES et PRÉSENTATIONS

Modopar 125 dispersible :

Comprimé sécable pour suspension buvable à 100 mg/25 mg
(blanc) : Tube de 60.

Modopar 62,5 :

Gélule à 50 mg/12,5 mg (bleu et gris clair) : Tube de 60.

Modopar 125 :

Gélule à 100 mg/25 mg (bleu et rose) : Tube de 60.

Modopar 250 :

Gélule à 200 mg/50 mg (bleu et caramel) : Tube de 60.

Modopar LP 125 :

Gélule à libération prolongée à 100 mg/25 mg (bleu et vert) :
Tube de 60.

COMPOSITION

Comprimé p susp buv à 100 mg/25 mg :	p cp
Lévodopa (DCI)	100 mg
Bensérazide (DCI)	25 mg

(sous forme de chlorhydrate :
28,48 mg/cp)

Excipients : acide citrique, amidon de maïs modifié, cellulose
microcristalline, stéarate de magnésium.

Gélule à 50 mg/12,5 mg :	p gélule
Lévodopa (DCI)	50 mg
Bensérazide (DCI)	12,5 mg

(sous forme de chlorhydrate :
14,25 mg/gél)

Gélule à 100 mg/25 mg :	p gélule
Lévodopa (DCI)	100 mg
Bensérazide (DCI)	25 mg

(sous forme de chlorhydrate :
28,50 mg/gél)

Gélule à 200 mg/50 mg :	p gélule
Lévodopa (DCI)	200 mg
Bensérazide (DCI)	50 mg

(sous forme de chlorhydrate :
57 mg/gél)

Excipients (communs) : talc, stéarate de magnésium,
cellulose microcristalline, povidone K 90, mannitol (gél 50
mg/12,5 mg). Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de
titane (E 171), indigotine (E 132), oxyde de fer (E 172).

Calibrage : n° 4 (gél 50 mg/12,5 mg) ; n° 2 (gél 100 mg/25
mg) ; n° 1 (gél 200 mg/50 mg)

Gélule LP à 100 mg/25 mg :	p gélule
Lévodopa (DCI)	100 mg
Bensérazide (DCI)	25 mg

(sous forme de chlorhydrate :
28,50 mg/gél)

Excipients : méthylhydroxypropylcellulose (2910/4000 cP et
2910/50 cP), huile de ricin hydrogénée (stérotex K),
hydrogénophosphate de calcium anhydre, D-mannitol
granulé, polyvidone (K 90), talc, stéarate de magnésium.
Enveloppe de la gélule : gélatine, indigotine, oxyde de fer
jaune, dioxyde de titane. Calibrage : n° 1.

DC INDICATIONS

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine
neurodégénérative.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Le traitement par Modopar doit être débuté progressivement,
la dose d'entretien sera atteinte par paliers en recherchant la
dose minimale efficace. La posologie quotidienne optimale
est individuelle.

Traitement initial :

Il est conseillé de débiter le traitement par la dose la
plus faible possible.

Au début de la maladie, il est recommandé de
commencer le traitement par une gélule de Modopar
62,5, trois à quatre fois par jour. Dès qu'il est établi que
le patient tolère bien ce premier dosage, il peut être
augmenté lentement et très progressivement, par
paliers, en fonction de la réponse clinique du patient.
On atteint généralement un effet optimal après
plusieurs semaines de traitement, réparti en 3 ou 4
prises quotidiennes.

L'absence de réponse clinique ou une réponse clinique
insuffisante (inférieure à 30 % d'amélioration du score
moteur de l'UPDRS) doit faire remettre en question le
diagnostic et suspecter une autre étiologie qu'une
maladie de Parkinson idiopathique.

Traitement d'entretien :

La dose optimale est strictement individuelle. Il ne faut
pas augmenter la dose quotidienne si des mouvements
anormaux apparaissent (surdosage), on doit même la
diminuer légèrement s'ils persistent. Quand ces effets
auront disparu ou seront atténués, on pourra à nouveau
augmenter les doses si les signes parkinsoniens
redeviennent gênants, quitte à suivre une progression
plus lente (1 gélule supplémentaire toutes les 2 à 3
semaines).

Lorsque la posologie efficace est atteinte et que le
malade est bien équilibré, il est possible de remplacer
Modopar 62,5 par Modopar 125, ou Modopar 125 par
Modopar 250 en se basant sur l'équivalence de : un
comprimé dispersible de Modopar 125 ou une gélule de
Modopar 125 pour deux gélules de Modopar 62,5, ou
une gélule de Modopar 250 pour deux comprimés
dispersibles de Modopar 125 ou deux gélules de
Modopar 125. S'il s'avère nécessaire d'augmenter de
nouveau les doses journalières, cette augmentation doit
se faire mois par mois.

Chez les patients présentant des fluctuations
d'efficacité de type fin de dose, ou des mouvements
anormaux, il est justifié de fractionner les prises de
Modopar au cours de la journée, d'utiliser les différentes
formes galéniques (LP, dispersible, comprimé sécable)
ou d'ajouter un autre antiparkinsonien. Le nombre de
prises et leur répartition au cours de la journée doivent

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	4/27
SUJET				

être ajustés individuellement pour obtenir un effet optimal.

Observations particulières :

- Chez les sujets âgés, le traitement doit être adapté avec attention.
- Les patients traités par d'autres antiparkinsoniens peuvent recevoir Modopar. Dans ce cas, pendant l'installation du traitement par Modopar et l'apparition de ses effets thérapeutiques, il peut être nécessaire de réduire la posologie des autres médicaments ou de les supprimer progressivement. A l'inverse, l'introduction d'un autre antiparkinsonien (IMAO B, ICOMT, agoniste dopaminergique), en augmentant l'effet de Modopar, peut amener à baisser la dose de lévodopa.
- Modopar 125 dispersible, sous forme buvable, est utile chez les patients ayant des difficultés pour avaler ou chez les patients qui nécessitent une prise de lévodopa avec un court délai d'action comme lors de l'akinésie matinale, de l'akinésie de l'après-midi, de l'akinésie de fin de dose (« wearing-off ») ou d'une prise mal absorbée (« delayed-on »).
- Modopar LP 125 est destiné aux patients présentant des fluctuations motrices mal contrôlées par la forme à libération conventionnelle et aux patients présentant des fluctuations en rapport avec des variations des taux plasmatiques (par exemple les dyskinésies liées au pic). La substitution de Modopar standard par Modopar LP 125 peut se faire du jour au lendemain, à la même dose. Après 2-3 jours, il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne de lévodopa d'environ 30 % ou plus, selon la réponse clinique. Il est possible d'associer à Modopar LP Modopar standard ou Modopar dispersible, en particulier lors de la première prise du matin (exemple : à 8 h = Modopar LP 125 + Modopar 62,5). Chez les patients qui prennent des prises rapprochées (toutes les 2 heures), ou qui présentent des dyskinésies, il peut être nécessaire d'espacer les prises de Modopar LP pour éviter une accumulation de la lévodopa plasmatique avec risque de surdosage (mouvements anormaux) dans la deuxième partie de la journée. L'adaptation des doses de Modopar LP doit être lente et prudente avec des intervalles de plusieurs jours entre chaque modification de posologie. En cas d'akinésie nocturne, Modopar LP peut être prescrit au moment du coucher.
- Après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, le traitement sera repris à la dose antérieure, sauf si le malade a été dans l'impossibilité d'absorber les comprimés pendant plus de 4-5 jours, auquel cas le traitement sera repris en augmentant lentement la posologie jusqu'à la dose antérieurement prescrite.

Mode d'administration :

L'absorption de Modopar peut être modifiée par la prise des repas. Il est recommandé, autant que possible, de prendre Modopar au moins une demi-heure avant ou 1 heure après le repas.

Comprimé dispersible : il doit être dissous dans ¼ ou ½ verre d'eau (25-50 ml) donnant une suspension blanc laiteuse, sans goût. Celle-ci doit être remuée avant d'être bue, dans la

demi-heure qui suit la préparation (celle-ci peut noircir par oxydation).

Gélule, gélule LP : le patient doit impérativement avaler la gélule entière, sans la croquer ou sans l'ouvrir.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la lévodopa ou au bensérazide.
- Psychoses graves, confusion mentale.
- Accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents.
- Glaucome à angle fermé.
- Traitement à base de réserpine (cf Interactions).
- Neuroleptiques antiémétiques (cf Interactions).
- Occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin (Modopar LP 125).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Surveillance médicale attentive, y compris hospitalisation éventuelle en début de traitement, chez les malades ayant des antécédents ou des manifestations de :

- troubles psychiques : risque d'aggravation. En cas de détérioration intellectuelle importante, le traitement par la lévodopa doit être maintenu à la dose minimale efficace ;
- affections cardiaques (insuffisance coronaire, troubles du rythme, insuffisance cardiaque) ;
- hypotension artérielle orthostatique. L'étiologie doit être recherchée avant l'instauration du traitement (elle est souvent d'origine iatrogène). Des mesures simples doivent être conseillées (par exemple : augmentation de l'apport hydrosodique, port de bas de contention). Le traitement médicamenteux est indiqué en cas d'hypotension artérielle orthostatique symptomatique ;
- ulcères gastroduodénaux (différer le début du traitement en cas d'ulcère en évolution).

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par lévodopa. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou de l'utilisation des machines pendant le traitement avec la lévodopa. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Administration prudente en cas de glaucome à angle ouvert. Une surveillance régulière de la pression intra-oculaire est conseillée, la lévodopa pouvant théoriquement entraîner une augmentation de la pression intra-oculaire.

En début de traitement, éviter l'interruption brutale des médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques en cours.

Le traitement par Modopar ne doit pas être interrompu brutalement. Une telle interruption du traitement peut entraîner l'équivalent d'un « syndrome malin des neuroleptiques » (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles psychiques, augmentation de la créatinine-phosphokinase sérique) qui peut menacer le pronostic vital. Après évaluation, le traitement par Modopar peut éventuellement être repris.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	5/27
SUJET				

Parkinson traités par des médicaments dopaminergiques, dont le Modopar. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du médicament dopaminergique (cf Effets indésirables).

Modopar LP 125 : en raison de la présence d'huile de ricin, risque de sensibilisation, notamment chez l'enfant de moins de 3 ans.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Contre-indiquées :

- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.
- Réserpine (alcaloïdes totaux du rauwolfia) : inhibition des effets de la lévodopa.

Déconseillées :

- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Méthylodopa : augmentation de l'activité de la lévodopa, mais également de ses effets indésirables ; majoration de l'effet antihypertenseur de la méthylodopa. Surveillance clinique et éventuellement diminution des doses de lévodopa.

A prendre en compte :

- Sélégiline : augmentation du risque d'hypotension orthostatique.
- IMAO non sélectifs : potentialisation des effets pharmacologiques, et notamment tensionnels, par inhibition du métabolisme des catécholamines formées dans le secteur extracérébral. L'association de la L-dopa avec des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase (IDC) rend cette interaction peu probable.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

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

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'association lévodopa-bensérazide lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, si cela est possible, différer la mise en route de l'association lévodopa-bensérazide au-delà du premier trimestre. En cas d'impossibilité ou de traitement instauré préalablement à la grossesse, une surveillance prénatale soigneuse est nécessaire.

Allaitement :

L'allaitement est déconseillé.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur la possibilité de manifestations vertigineuses liées à l'utilisation de ce médicament.

Les patients traités par lévodopa présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni

exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), jusqu'à la disparition de ces effets (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, dysgueusie) peuvent survenir surtout pendant la période d'ajustement de la posologie, généralement maîtrisés par la prise de nourriture avec le traitement et une progression lente des doses. Des cas de constipation et de bouche sèche ont été décrits.

Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lévodopa. Dans de très rares cas, une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Au cours de l'évolution de la maladie peuvent apparaître des crampes musculaires douloureuses, avec rigidité locale (dystonie de fin de dose), des dyskinésies (ou mouvements anormaux), témoins d'une variation de sensibilité des récepteurs dopaminergiques. Une des premières mesures thérapeutiques est le fractionnement des prises de lévodopa au cours de la journée. La résurgence des symptômes parkinsoniens, dont l'akinésie, témoigne de la progression de la maladie.

Des troubles psychiques (délire, agitation, anxiété, hallucinations, confusion mentale, épisodes psychotiques, troubles du sommeil : insomnies et cauchemars) peuvent survenir, en particulier chez les sujets âgés et les sujets présentant des antécédents de tels troubles. Il est possible de les limiter en commençant le traitement avec des doses faibles que l'on augmente progressivement.

De très rares cas d'allergies cutanées (prurit, rash cutané) ont été décrits.

Des troubles du rythme cardiaque, une hypotension artérielle orthostatique, peuvent apparaître.

De très rares cas d'anémie hémolytique, de leucopénie et de thrombocytopénie sont rapportés, justifiant des contrôles périodiques.

Élévation des phosphatases alcalines et, de façon transitoire, des transaminases.

Coloration des urines, de la sueur et de la salive, généralement en brun-rouge, s'assombrissant à la lumière.

Possibilité de vomissements noirâtres (métabolites de la dopamine de couleur noire).

Modopar LP 125 : en raison de la présence d'huile de ricin, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

DC SURDOSAGE

Les accidents de surdosage connus à la lévodopa sont rares. Les manifestations cliniques peuvent être : disparition totale des signes parkinsoniens, mouvements anormaux, épisode confusionnel, insomnie, nausées, vomissements, tachycardie sinusale, variations tensionnelles. Dans ce cas : lavage gastrique immédiat, surveillance de la fonction cardiaque et respiratoire.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiparkinsoniens dopaminergiques (code ATC : N04BA02).

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	6/27
SUJET				

Le déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux est la principale anomalie biochimique de la maladie de Parkinson. La lévodopa apportée par voie digestive, puis sanguine, passe dans le tissu cérébral et, par sa transformation en dopamine, vient pallier ce déficit. Le traitement à visée substitutive est efficace sur l'akinésie ainsi que sur la rigidité. Le tremblement est moins favorablement influencé et d'une façon plus tardive.

Le bensérazide, inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique, empêche la lévodopa périphérique d'être métabolisée en dopamine et permet une réduction de la quantité de lévodopa ingérée pour un effet thérapeutique équivalent ou supérieur. La quantité de dopamine plasmatique étant fortement diminuée, cette efficacité s'accompagne d'une réduction des effets secondaires périphériques (nausées, hypotension artérielle).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La lévodopa est rapidement absorbée au niveau du jéjunum, par un transport actif.

La lévodopa n'est pas absorbée au niveau de l'estomac, qui joue le rôle d'une valve régulatrice délivrant plus ou moins vite la lévodopa dans le jéjunum. La concentration maximale est atteinte une heure après l'ingestion de Modopar standard. La biodisponibilité de la lévodopa est de 98 % (74 % - 112 %).

La prise simultanée d'aliments, les repas riches en protéines ou en certains acides aminés retardent la résorption du produit et diminuent son pic plasmatique. La prise de lévodopa (Modopar standard) après un repas diminue la concentration plasmatique maximale de 30 %. Les paramètres pharmacocinétiques de Modopar dispersible sont similaires à ceux de la forme standard, avec un temps d'apparition plus court du pic de concentration maximale.

Les concentrations maximales de la forme gélule à libération prolongée sont inférieures de 20 à 30 % par rapport à la forme standard et surviennent 2 à 3 heures après l'ingestion (5 heures après une prise post-prandiale). La demi-vie plasmatique est allongée par rapport à celle de Modopar standard. La biodisponibilité de Modopar LP est de 50 à 70 % de la biodisponibilité de la forme standard.

Distribution :

Seule une faible quantité de la lévodopa ingérée franchit la barrière hémato-encéphalique par un système de transport actif. La lévodopa n'est pas liée aux protéines, son volume de distribution est de 57 litres.

Le bensérazide aux doses thérapeutiques ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Il est retrouvé principalement dans les poumons, l'intestin grêle et le foie.

Métabolisme :

La lévodopa est métabolisée par deux voies principales (décarboxylation en dopamine et O-méthylation en 3-O-méthylidopa) et deux voies mineures (transamination et oxydation).

Les patients traités par Modopar ont des concentrations plasmatiques élevées en lévodopa et en 3-O-méthylidopa, et peu en dopamine. La 3-O-méthylidopa, dont la demi-vie d'élimination est de 15 à 17 h, se maintient en plateau au cours d'un traitement chronique.

Chez les patients recevant un ICOMT, pour une même dose de Modopar, les concentrations plasmatiques de 3-

O-méthylidopa sont abaissées alors que les concentrations plasmatiques de lévodopa sont augmentées.

Le bensérazide est rapidement métabolisé (hydroxylation) au niveau intestinal et hépatique.

Élimination :

Associée au bensérazide, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est de 1,5 heure.

Elle est légèrement augmentée chez le sujet parkinsonien âgé (+ 25 %)

La clairance de la lévodopa est de 430 l/min. 80 % de la dose de lévodopa sont excrétés par le rein en 24 heures sous forme de métabolites de la dopamine.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Comprimé pour suspension buvable et gélule LP : Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à l'abri de l'humidité et à une température inférieure à 25 °C.

Gélule :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933313128 (1990, RCP rév 14.03.2008) cp p susp buv.
3400932407620 (1980, RCP rév 30.03.2010) gél à 50/12,5 mg.
3400931704294 (1974/88, RCP rév 30.03.2010) gél à 100/25 mg.
3400931704874 (1974/88, RCP rév 30.03.2010) gél à 200/50 mg.
3400932985371 (1987, RCP rév 14.03.2008) gél LP à 100/25 mg.

Prix : 9,01 euros (60 cp séc p susp buv 100/25 mg).
5,28 euros (60 gél à 50/12,5 mg).
9,01 euros (60 gél à 100/25 mg).
15,26 euros (60 gél à 200/50 mg).
9,83 euros (60 gél LP à 100/25 mg).

Remb Séc soc à 65 %.

Collect.

ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92100 Boulogne-Billancourt
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61
Pharmacovigilance :
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie					Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit					
Session 2014		Repère : U 32			Durée 1 h00		Coef. 5		7/27	
SUJET										

***NEUPRO®
rotigotine**

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 | Modalités de conservation |
Modalités manipulation/élimination |
Prescription/délivrance/prise en charge

FORMES et PRÉSENTATIONS

Dispositif transdermique à 2 mg/24 h et à 4 mg/24 h (fin, de type matriciel, de forme carrée avec coins arrondis, constitué de trois couches ; l'extérieur de la couche de support est de couleur beige et porte respectivement l'impression « Neupro 2 mg/24 h », « Neupro 4 mg/24 h ») : Sachets individuels, scellés, décollables, boîtes de 7 et de 30.

Dispositif transdermique à 6 mg/24 h et à 8 mg/24 h (fin, de type matriciel, de forme carrée avec coins arrondis, constitué de trois couches ; l'extérieur de la couche de support est de couleur beige et porte respectivement l'impression « Neupro 6 mg/24 h », « Neupro 8 mg/24 h ») : Sachets individuels, scellés, décollables, boîtes de 30.

COMPOSITION (

	p dispositif
Dispositif à 2 mg/24 h (10 cm ²) :	
Rotigotine (DCI)	4,5 mg
Dispositif à 4 mg/24 h (20 cm ²) :	
Rotigotine (DCI)	9 mg

Dispositif à 6 mg/24 h (30 cm ²) :	
Rotigotine (DCI)	13,5 mg
Dispositif à 8 mg/24 h (40 cm ²) :	
Rotigotine (DCI)	18 mg

Excipients (communs) : Couche de support : film polyester siliconé, aluminisé, coloré par une couche de pigment (dioxyde de titane [E 171], pigment jaune 95, pigment rouge 166) et imprimé (pigment rouge 144, pigment jaune 95, pigment noir 7). Matrice auto-adhésive : copolymère de poly(diméthylsiloxane, triméthylsilyl-silicate), povidone K90, métabisulfite de sodium (E 223), palmitate d'ascorbyle (E 304) et DL-alpha-tocophérol (E 307). Couche protectrice : film polyester transparent recouvert de polymère fluoré.

DC INDICATIONS

Syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :
Neupro est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique d'intensité modérée à sévère chez l'adulte.

Maladie de Parkinson (tous dosages) :

Neupro est indiqué en monothérapie (sans lévodopa) pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa, quand, au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effet « on-off »).

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Neupro est appliqué une fois par jour. Le dispositif transdermique doit être appliqué approximativement à la même heure chaque jour. Le dispositif transdermique reste sur la peau pendant 24 heures et doit ensuite être remplacé par un dispositif neuf, en choisissant un autre site d'application.

Si le patient oublie d'appliquer le dispositif transdermique à l'heure habituelle ou si le dispositif transdermique se décolle, il doit appliquer un nouveau dispositif transdermique pour le reste de la journée.

Dose :

Les recommandations en matière de posologie sont exprimées en termes de dose nominale.

Syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :

Le traitement doit débuter à une dose quotidienne unique de 1 mg/24 h. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée de 1 mg/24 h chaque semaine jusqu'à la dose maximale de 3 mg/24 h. La nécessité de poursuivre le traitement devra être reconsidéré tous les 6 mois.

Maladie de Parkinson (tous dosages) :

- Posologie chez les patients atteints de maladie de Parkinson, au stade précoce : le traitement doit être instauré à une dose quotidienne unique de 2 mg/24 h et augmenté ensuite de 2 mg/24 h chaque semaine pour atteindre la dose efficace, jusqu'à la dose maximale de 8 mg/24 h. 4 mg/24 h peut être une dose efficace chez certains patients. Chez la plupart des patients, la dose efficace est atteinte en 3 ou 4 semaines, avec des doses de 6 mg/24 h ou 8 mg/24 h respectivement ; la dose maximale est de 8 mg/24 h.
Coût du traitement journalier : 1,93 à 4,24 euro(s).
- Posologie chez les patients atteints de maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations : le traitement doit être instauré à une dose quotidienne unique de 4 mg/24 h et augmenté ensuite de 2 mg/24 h chaque semaine pour atteindre la dose efficace, jusqu'à la dose maximale de 16 mg/24 h. 4 mg/24 h ou 6 mg/24 h peuvent être des doses efficaces chez certains patients. Chez la plupart des patients, la dose efficace est atteinte en 3 à 7 semaines, avec des doses de 8 mg/24 h ; la dose maximale est de 16 mg/24 h.
Coût du traitement journalier : 2,70 à 8,48 euro(s).

Pour des doses supérieures à 8 mg/24 h, plusieurs dispositifs transdermiques peuvent être utilisés pour parvenir à la dose finale, par exemple on peut atteindre 10 mg/24 h en associant un dispositif transdermique 6 mg/24 h et un dispositif transdermique 4 mg/24 h.

Arrêt du traitement :

Syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) : Neupro doit être arrêté progressivement. La dose quotidienne doit être réduite par paliers de 1 mg/24 h

- en réduisant de préférence la dose tous les 2 jours jusqu'à l'arrêt total de Neupro (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). En suivant cette procédure, aucun effet rebond (aggravation des symptômes au-delà de leur intensité initiale après arrêt du traitement) n'a été constaté.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	8/27
SUJET				

- Maladie de Parkinson (tous dosages) : Neupro doit être arrêté progressivement. La dose quotidienne doit être réduite par paliers de 2 mg/24 h, avec de préférence une réduction de dose tous les 2 jours, jusqu'à arrêt total de Neupro (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Populations particulières :

- Insuffisance hépatique et rénale : Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée ou pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à sévère, y compris pour les patients dialysés. La prudence est de rigueur lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, qui peut entraîner une diminution de la clairance de la rotigotine. La rotigotine n'a pas été étudiée chez ce groupe de patients. Une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire en cas d'aggravation de l'insuffisance hépatique. Une accumulation inattendue de rotigotine peut également survenir en cas d'atteinte aiguë de la fonction rénale (cf Pharmacocinétique).
- Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de la rotigotine n'ont pas encore été établies. Il n'y a pas de données disponibles.

Mode d'administration :

Le dispositif transdermique doit être appliqué sur une peau propre, sèche, intacte et saine, sur l'abdomen, la cuisse, la hanche, le flanc, l'épaule ou le bras. Il faut éviter de répéter l'application au même endroit au cours des 14 jours qui suivent. Neupro ne doit pas être appliqué sur une peau rouge, irritée ou lésée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Utilisation et manipulation :

Chaque dispositif transdermique est emballé dans un sachet et doit être appliqué immédiatement après ouverture du sachet. La moitié de la couche protectrice doit être retirée et la face adhésive du dispositif transdermique appliquée sur la peau en appuyant fermement. Le dispositif transdermique est ensuite replié et l'autre moitié de la couche protectrice retirée. La face adhésive du dispositif transdermique ne doit pas être touchée. Le dispositif transdermique sera maintenu fermement avec la paume de la main pendant 20 à 30 secondes environ pour bien le coller.

Si un dispositif transdermique se décolle, appliquer un nouveau dispositif transdermique pour le reste de l'intervalle des 24 heures.

Ne pas découper le dispositif transdermique.

DC CONTRE-INDICATIONS)

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Imagerie par résonance magnétique ou cardioversion (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Si un patient souffrant de maladie de Parkinson est équilibré de manière insuffisante par le traitement par la rotigotine, le passage à un autre agoniste de la dopamine peut avoir un effet favorable supplémentaire (cf. Pharmacodynamie).

Examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et cardioversion :

La couche de support de Neupro contient de l'aluminium. Pour éviter toute brûlure cutanée, Neupro doit être retiré si le patient doit subir un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou une cardioversion.

Hypotension orthostatique :

Les agonistes dopaminergiques sont connus pour altérer la régulation systémique de la tension artérielle,

provoquant ainsi une hypotension posturale/orthostatique. Ces événements ont également été observés au cours du traitement par la rotigotine, toutefois leur incidence était similaire à celle constatée chez les patients traités par placebo.

Des cas de syncope ont été observés avec la rotigotine, mais également à une fréquence similaire à celle constatée chez les patients traités par placebo.

Il est conseillé de surveiller la tension artérielle, tout particulièrement en début de traitement, en raison du risque général d'hypotension orthostatique associé à un traitement dopaminergique.

Accès de sommeil d'apparition soudaine et somnolence :

La rotigotine a été associée à une somnolence et à des épisodes d'endormissement d'apparition brutale. Des endormissements soudains au cours des activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, ont été rapportés. Le prescripteur doit régulièrement rechercher chez le patient d'éventuels épisodes de somnolence ou assoupissement, car celui-ci peut ne pas identifier ces problèmes s'il n'est pas directement questionné à ce propos. Une réduction de dose ou l'arrêt du traitement doivent être soigneusement envisagés.

Trouble du contrôle des pulsions :

Des jeux pathologiques, une augmentation de la libido et une hypersexualité ont été rapportés chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris la rotigotine.

Syndrome malin des neuroleptiques :

Des symptômes faisant penser à un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors de l'arrêt brutal de traitement dopaminergique. Il est par conséquent recommandé de réduire progressivement le traitement (cf Posologie et Mode d'administration).

Hallucinations :

Des hallucinations ont été rapportées, et les patients doivent être informés de ce risque.

Complications fibrotiques :

Des cas de fibrose rétropéritonéale, d'infiltration pulmonaire, d'épanchement pleural, d'épaississement pleural, de péricardite et de valvulopathie cardiaque ont été rapportés chez certains patients traités par les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Bien que ces complications puissent disparaître à l'arrêt du traitement, la guérison n'est pas toujours complète. Bien que l'on pense que ces effets indésirables soient associés à la structure ergoline de ces substances, on ignore si d'autres agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot peuvent avoir les mêmes effets.

Neuroleptiques :

Les neuroleptiques à visée antiémétique ne doivent pas être administrés aux patients traités par des agonistes dopaminergique (cf également Interactions).

Suivi ophtalmologique :

Un suivi ophtalmologique est recommandé à intervalles réguliers notamment en cas de survenue d'anomalies de la vision.

Augmentation (Neupro 2 mg/24 h) :

Un phénomène « d'augmentation » peut se produire chez les patients atteints du syndrome des jambes sans repos. Cette augmentation fait référence à une apparition plus précoce des symptômes le soir (voire l'après-midi), à une sévérité accrue des symptômes et à une extension des symptômes à d'autres parties du corps. Sur la base de deux études de suivi en ouvert d'une durée de 1 an, les symptômes reflétant une augmentation cliniquement pertinente ou non, peuvent atteindre 9,4 %. Toutefois, selon deux études d'une

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	9/27
SUJET				

durée de 6 mois, en double aveugle contrôlées versus placebo, un phénomène d'augmentation cliniquement significatif a été observé chez 1,5 % des patients traités par rotigotine versus 0,5 % des patients sous placebo. Dans deux études en ouvert ayant un suivi complémentaire de 12 mois, le taux a été de 2,9 %. Aucun de ces patients n'a arrêté le traitement en raison du phénomène d'augmentation. L'analyse d'une étude en ouvert d'une durée de 5 ans a montré que des augmentations survenaient chez 11,9 % des patients traités par les doses approuvées dans le syndrome des jambes sans repos (1-3 mg/24 h), et que 5,1 % d'entre elles ont été considérées comme cliniquement significatives. La majorité des épisodes d'augmentation sont apparus pendant les deux premières années de traitement. Cette étude permettait aussi l'utilisation d'une dose de 4 mg/24 h, avec laquelle un taux plus élevé d'augmentations a été observé. La dose de 4 mg/24 h n'est pas approuvée pour le traitement du syndrome des jambes sans repos (cf Posologie et Mode d'administration).

Exposition à la chaleur :

Il ne faut pas exposer la zone où se trouve le dispositif transdermique à des sources de chaleur externes (exposition excessive au soleil, coussins chauffants et autres sources de chaleur telles que sauna, bain chaud).

Réactions au site d'application :

Des réactions cutanées peuvent survenir au site d'application, elles sont généralement d'intensité faible à modérée. Il est recommandé de changer chaque jour le site d'application (par exemple en passant du côté droit au côté gauche et du haut du corps au bas de celui-ci). Le même site d'application ne devrait pas être réutilisé dans un délai de 14 jours. En cas de réactions au site d'application, durant plus de quelques jours, ou persistantes, d'augmentation de la sévérité de ces réactions ou si la réaction cutanée s'étend en dehors du site d'application, il convient de procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient concerné.

En cas d'éruption cutanée ou d'irritation due au dispositif transdermique, une exposition directe de la zone concernée au soleil devrait être évitée jusqu'à guérison complète. L'exposition peut entraîner des anomalies de coloration de la peau.

En cas de réaction cutanée généralisée (par exemple éruption allergique, y compris éruption érythémateuse, maculaire, papulaire ou prurit) associée à l'utilisation de Neupro, le traitement doit être arrêté.

Effets indésirables dopaminergiques :

L'incidence de certains effets indésirables dopaminergiques tels que les hallucinations, la dyskinésie et les œdèmes périphériques est généralement plus importante lors de l'administration en association avec la L-dopa chez les patients souffrant de maladie de Parkinson. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription de rotigotine.

Œdème périphérique :

Lors des études cliniques effectuées chez des patients atteints de maladie de Parkinson, la fréquence des œdèmes périphériques évaluée à 6 mois à environ 4 % s'est maintenue pendant toute la durée d'observation, et cela jusqu'à 36 mois.

Sensibilité au sulfite :

Neupro contient du métabisulfite de sodium, un sulfite susceptible d'entraîner des réactions de type allergique y compris symptômes anaphylactiques avec engagement du pronostic vital ou épisodes asthmatiformes moins sévères, chez certaines personnes prédisposées.

DC INTERACTIONS

- La rotigotine étant un agoniste de la dopamine, il est probable que les antagonistes de la dopamine, comme les neuroleptiques (par exemple, phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes) ou le métoclopramide réduisent l'efficacité de Neupro et leur administration concomitante doit être évitée. En raison d'effets additifs potentiels, la prudence est de rigueur chez les patients prenant des médicaments sédatifs ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) (par exemple benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs) ou de l'alcool en association avec la rotigotine.
- L'administration concomitante de L-dopa ou de carbidopa et de rotigotine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rotigotine et la rotigotine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la L-dopa ou de la carbidopa.
- L'administration concomitante de dompéridone et de rotigotine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rotigotine.
- L'administration concomitante d'oméprazole (inhibiteur du CYP 2C19) à des doses de 40 mg/jour n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique et sur le métabolisme de la rotigotine chez des volontaires sains.
- Neupro est susceptible de potentialiser les effets indésirables dopaminergiques de la L-dopa et peut provoquer et/ou exacerber une dyskinésie préexistante, comme cela a été décrit pour d'autres agonistes de la dopamine.
- L'administration concomitante de rotigotine (3 mg/24 h) n'a pas affecté la pharmacodynamique et la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (0,03 mg d'éthinylestradiol, 0,15 mg de lévonorgestrel). Les interactions avec d'autres formes de contraception hormonale n'ont pas été étudiées.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la rotigotine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes chez le rat et le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat et la souris à des doses toxiques pour la mère (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. La rotigotine ne devrait pas être utilisée pendant la grossesse.

Allaitement : La rotigotine diminue la sécrétion de prolactine chez l'être humain, par conséquent, une inhibition de la lactation est attendue. Les études chez le rat ont montré que la rotigotine et/ou son(ses) métabolite(s) sont excrétés dans le lait maternel. En l'absence de données chez l'humain, l'allaitement doit être arrêté.

Fertilité : Pour des informations sur les études de fertilité, cf Sécurité préclinique.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

La rotigotine peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients traités par la rotigotine et qui présentent une

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	10/27
SUJET				

somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition brutale doivent être avertis qu'ils ne doivent ni conduire, ni se livrer à des activités (telles que l'utilisation de machines) au cours desquelles une baisse de la vigilance pourrait les exposer ou exposer les autres à un risque de dommages importants ou de décès, et cela jusqu'à disparition des accès de ce type et de la somnolence (cf également Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions).

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :

L'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo, réunissant un total de 748 patients traités par Neupro et 214 patients traités par placebo, a montré qu'au moins un effet indésirable avait été rapporté chez 65,2 % des patients sous Neupro et 33,2 % des patients sous placebo.

En début de traitement, des effets indésirables dopaminergiques tels que nausées et vomissements sont susceptibles d'apparaître. Ces réactions sont généralement d'intensité faible à modérée et ont un caractère transitoire, même en cas de poursuite du traitement.

Les effets indésirables (EI) rapportés chez plus de 10 % des patients traités par Neupro sont : nausées, réactions au site d'application, états asthéniques et céphalées.

Lors des essais cliniques au cours desquels une alternance des sites d'application était pratiquée comme spécifié dans les instructions du résumé des caractéristiques du produit et de la notice, 34,2 % des 748 patients utilisant Neupro ont présenté des réactions au site d'application. Ces réactions étaient en majorité d'intensité légère à modérée, se limitaient aux zones d'application et ont entraîné l'arrêt de Neupro chez 7,2 % des sujets.

La liste suivante présente les effets indésirables observés lors des études poolées réalisées chez des patients atteints de syndrome des jambes sans repos mentionnées ci-dessus. Au sein des classes de systèmes d'organes selon MedDra, les effets indésirables sont présentés par groupe de fréquence (nombre de patients susceptibles d'avoir présenté l'effet), selon la catégorie 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 par ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire :

- Fréquent : hypersensibilité.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : attaques de sommeil/endormissement soudain, troubles du désir sexuel^(a) (y compris hypersexualité, augmentation de la libido), insomnie, trouble du sommeil, rêves anormaux.
- Peu fréquent : trouble du contrôle des pulsions^(a) (y compris jeu pathologique [notamment jeux de hasard et d'argent], « punding » [comportement répétitif sans but]), trouble obsessionnel compulsif.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées.
- Fréquent : somnolence.

Affections vasculaires :

- Fréquent : hypertension.
- Peu fréquent : hypotension orthostatique.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées.

- Fréquent : vomissements, dyspepsie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : prurit.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : réactions au site d'application et d'administration^(a) (y compris érythème, prurit, irritation, rash, dermatite, vésicules, douleur, eczéma, inflammation, œdème, dépigmentation, papules, excoriation, urticaire, hypersensibilité), états asthéniques^(a) (y compris fatigue, asthénie, malaise).

- Peu fréquent : irritabilité.
^(a) Terme de haut niveau (MedDra).

Surveillance depuis la commercialisation :

A ce jour, les données issues de la surveillance après commercialisation sont comparables avec le profil d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques.

Taux d'arrêt de traitement :

Le taux d'arrêt de traitement a été étudié au cours de trois études cliniques ayant eu jusqu'à 3 ans de durée. Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 25 à 38 % durant la 1^{re} année, de 10 % la 2^e année et de 11 % la 3^e année. Une évaluation périodique de l'efficacité doit être réalisée, accompagnée de l'évaluation de la tolérance, y compris le phénomène d'augmentation.

Maladie de Parkinson (tous dosages) :

L'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés contre placebo, réunissant un total de 1307 patients traités par Neupro et de 607 patients traités par placebo, a montré qu'au moins un effet indésirable a été rapporté chez 72,3 % des patients sous Neupro et 57,8 % des patients sous placebo.

En début de traitement, des effets indésirables dopaminergiques tels que nausées et vomissements sont susceptibles d'apparaître. Ces réactions sont généralement d'intensité faible à modérée et ont un caractère transitoire, même en cas de poursuite du traitement.

Les effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des patients traités par Neupro sont : nausées, vomissements, réactions au site d'application, somnolence, sensations vertigineuses et céphalées.

Lors des essais où une alternance des sites d'application était pratiquée comme spécifié dans les instructions du résumé des caractéristiques du produit et de la notice, 35,7 % des 830 patients utilisant Neupro ont présenté des réactions au site d'application. La majorité de ces réactions a été d'intensité légère à modérée, s'est limitée aux zones d'application et n'a entraîné l'arrêt du traitement par Neupro que chez 4,3 % de l'ensemble des patients recevant du Neupro.

La liste suivante présente les effets indésirables observés lors des études poolées réalisées chez des patients atteints de maladie de Parkinson mentionnées ci-dessus. Au sein des classes de systèmes d'organes selon MedDra, les effets indésirables sont présentés par groupe de fréquence (nombre de patients susceptibles d'avoir présenté l'effet), selon la catégorie 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 par ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : hypersensibilité.

Affections psychiatriques :

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	11/27
SUJET				

- Fréquent : troubles de la perception^(a) (y compris hallucinations, hallucination visuelle, hallucination auditive, illusion), insomnie, trouble du sommeil, cauchemar, rêves anormaux.
- Peu fréquent : attaques de sommeil/endormissement soudain, paranoïa, troubles du désir sexuel^(a) (y compris hypersexualité, augmentation de la libido), trouble du contrôle des pulsions^(a) (notamment jeu pathologique [jeux de hasard et d'argent], et « punding » [comportement répétitif sans but]), état confusionnel.
- Rare : troubles psychotiques, trouble obsessionnel compulsif.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : somnolence, sensations vertigineuses, céphalée.
- Fréquent : troubles de la conscience^(a) (y compris syncope, syncope vasovagale, perte de conscience), dyskinesies, sensations vertigineuses posturales, léthargie.
- Rare : convulsion.

Affections oculaires (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) :

- Peu fréquent : vision trouble, troubles visuels, photopsie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Fréquent : vertiges.

Affections cardiaques :

- Fréquent : palpitations
- Peu fréquent : fibrillation auriculaire.
- Rare : tachycardie supraventriculaire.

Affections vasculaires :

- Fréquent : hypotension orthostatique, hypertension.
- Peu fréquent : hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : hoquet.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées, vomissements.
- Fréquent : constipation, sécheresse buccale, dyspepsie.
- Peu fréquent : douleur abdominale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : érythème, hyperhidrose, prurit.
- Peu fréquent : prurit généralisé, irritation cutanée, dermatite de contact.
- Rare : rash généralisé.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Peu fréquent : dysfonction érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : réactions au site d'application et d'administration^(a) (y compris érythème, prurit, irritation, rash, dermatite, vésicules, douleur, eczéma, inflammation, œdème, dépigmentation, papules, excoriation, urticaire, hypersensibilité).
- Fréquent : œdème périphérique, état asthénique^(a) (y compris fatigue, asthénie, malaise).
- Rare : Irritabilité.

Examens :

- Fréquent : perte de poids.

- Peu fréquent : élévation des enzymes hépatiques (y compris ASAT, ALAT, GGT), prise de poids, augmentation du rythme cardiaque.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Fréquent : chute.

^(a) Terme de haut niveau (dictionnaire MedDRA).

Surveillance depuis la commercialisation :

A ce jour, les données issues de la surveillance après commercialisation sont comparables avec le profil d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques.

Dans les deux indications :

Description d'effets indésirables sélectionnés :

- Accès de sommeil d'apparition soudaine et somnolence :
La rotigotine a été associée à une somnolence, y compris une somnolence excessive pendant la journée et à des accès de sommeil d'apparition brutale. Des cas isolés d'« endormissement brutal » sont survenus pendant la conduite et ont provoqué des accidents de la circulation (cf également Mises en garde et Précautions d'emploi, Conduite et Utilisation de machines).
- Trouble du contrôle des pulsions :
Chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris la rotigotine, des signes de jeu pathologique, d'augmentation de la libido et d'hypersexualité, ont été rapportés. Ces effets étaient généralement réversibles après diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement.

DC SURDOSAGE

Les symptômes les plus probables sont ceux liés au profil pharmacodynamique d'un agoniste de la dopamine, y compris nausées, vomissements, hypotension, mouvements involontaires, hallucinations, confusion, convulsions et autres signes de stimulation dopaminergique centrale. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage des agonistes de la dopamine. En cas de suspicion de surdosage, le retrait du ou des dispositif(s) transdermique(s) doit être envisagé car, la libération du médicament étant suspendue après retrait, les taux plasmatiques de rotigotine diminuent rapidement.

Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, y compris de la fréquence cardiaque, du rythme cardiaque et de la tension artérielle.

Le traitement lors de surdosage peut nécessiter des mesures générales de soutien afin de préserver les signes vitaux. La dialyse ne devrait pas avoir d'effet car la rotigotine n'est pas éliminée par dialyse.

Si cela est nécessaire, le traitement par la rotigotine doit être arrêté progressivement afin de prévenir un syndrome malin des neuroleptiques.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiparkinsoniens, agonistes de la dopamine (code ATC : N04BC09).

La rotigotine est un agoniste dopaminergique de type non ergoline destiné au traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos.

Considérant l'activité fonctionnelle sur les différents sous-types de récepteurs et leur distribution dans le cerveau, la rotigotine est un agoniste des récepteurs D2 et D3 agissant également sur les récepteurs D1, D4 et D5. Sur les récepteurs non dopaminergiques, la rotigotine a montré une action antagoniste des récepteurs alpha2B et agoniste des récepteurs 5HT1A mais aucune activité sur les récepteurs 5HT2B.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie					Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit					
Session 2014		Repère : U 32			Durée 1 h00		Coef. 5		12/27	
SUJET										

Les effets thérapeutiques de la rotigotine dans la maladie de Parkinson seraient liés à l'activation des récepteurs D3, D2 et D1 au niveau du noyau caudé et du putamen.

Le mécanisme d'action précis grâce auquel la rotigotine exerce ses effets dans le syndrome des jambes sans repos n'est pas connu. La rotigotine exercerait son action principalement via les récepteurs à la dopamine.

Études cliniques :

Études cliniques dans le syndrome des jambes sans repos (Neupro 2 mg/24 h) :

L'efficacité de la rotigotine a été évaluée au cours de cinq études contrôlées versus placebo sur plus de 1400 patients souffrant du syndrome des jambes sans repos (SJSR). Son efficacité a été démontrée au cours d'études contrôlées chez des patients traités jusqu'à 29 semaines. L'effet s'est maintenu sur une période de 6 mois.

Les critères principaux d'efficacité ont été les changements par rapport aux valeurs initiales sur l'échelle IRLS (international restless legs syndrom) et de l'item n° 1 de la CGI (gravité de la maladie). Pour les deux critères principaux, des différences statistiquement significatives ont été observées pour les doses de 1 mg/24 h, de 2 mg/24 h et de 3 mg/24 h comparé au placebo. Après un traitement d'entretien de 6 mois chez des patients souffrant de SJSR modéré à sévère, le score IRLS initial a été amélioré de 30,7 à 20,7 dans le groupe placebo et de 30,2 à 13,8 dans le groupe rotigotine. La différence moyenne ajustée a été de - 6,5 points (IC 95 % : - 8,7, - 4,4 ; p < 0,0001).

Le taux de répondeurs sur l'item n° 1 de la CGI (fortement amélioré, très fortement amélioré) ont été de 43,0 % et 67,5 % respectivement pour le placebo et la rotigotine (différence 24,5 % ; IC 95 % : 14,2 %, 34,8 % ; p < 0,0001).

Dans une étude contrôlée versus placebo d'une durée de 7 semaines, les paramètres polysomnographiques ont été étudiés. La rotigotine a significativement réduit l'indice des mouvements périodiques des membres (PLMI : periodic limb movement index) de 50,9 à 7,7 contre 37,4 à 32,7 dans le groupe placebo (p < 0,0001).

Études cliniques dans la maladie de Parkinson :

L'efficacité de la rotigotine dans le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique a été évaluée dans le cadre d'un programme international de développement du médicament comprenant quatre études pivots en groupes parallèles, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo.

Deux études portant sur l'efficacité de la rotigotine pour le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique ont été réalisées chez des patients qui ne recevaient aucun traitement concomitant par un agoniste de la dopamine et qui n'avaient jamais reçu de L-dopa ou dont le traitement antérieur par L-dopa avait été <= 6 mois. Le critère principal d'évaluation du résultat a été le score pour la composante Activités de la vie quotidienne (ADL, activities of daily living) [partie II] plus la composante examen moteur (partie III) de l'échelle UPDRS (unified Parkinson's disease rating scale).

L'efficacité a été déterminée par la réponse du patient au traitement en termes de répondeur et par l'amélioration absolue en nombre de points des scores ADL et examen moteur combinés (parties II + III de l'échelle UPDRS). Au cours d'une étude en double aveugle, 177 patients ont reçu de la rotigotine et 96 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine ou de placebo a été obtenue progressivement par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 2 mg/24 h jusqu'à une dose maximale de 6 mg/24 h. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 6 mois.

A la fin du traitement d'entretien, chez 91 % des sujets du groupe rotigotine, la dose optimale était la dose maximale

autorisée, à savoir 6 mg/24 h. Une amélioration de 20 % a été observée chez 48 % des sujets recevant de la rotigotine et chez 19 % des sujets recevant un placebo (différence : 29 % ; IC 95 % : 18 %-39 % ; p < 0,0001). Avec la rotigotine, l'amélioration moyenne du score UPDRS (parties II + III) a été de - 3,98 points (valeur initiale : 29,9 points), tandis que dans le groupe recevant le placebo, une détérioration de 1,31 points (valeur initiale : 30,0 points) a été observée. La différence était de 5,28 points et était statistiquement significative (p < 0,0001).

Au cours d'une seconde étude en double aveugle, 213 patients ont reçu de la rotigotine, 227 ont reçu du ropinirole et 117 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine a été obtenue par une augmentation hebdomadaire en 4 semaines de 2 mg/24 h en débutant à 2 mg/24 h jusqu'à une dose maximale de 8 mg/24 h. Parmi les patients du groupe ropinirole, la dose optimale, avec un maximum de 24 mg/jour, a été obtenue en 13 semaines.

Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 6 mois.

A la fin du traitement d'entretien, chez 92 % des sujets du groupe rotigotine, la dose optimale était la dose maximale autorisée, à savoir 8 mg/24 h. Une amélioration de 20 % a été observée chez 52 % des sujets recevant de la rotigotine, 68 % des sujets recevant du ropinirole et 30 % des sujets recevant un placebo (différence rotigotine versus placebo : 21,7 % ; IC 95% : 11,1 %-32,4 % ; différence ropinirole versus placebo : 38,4 % , IC 95 % : 28,1 %-48,6 % ; différence ropinirole versus rotigotine : 16,6 % ; IC 95 % : 7,6 %-25,7 %). L'amélioration moyenne du score UPDRS (parties II + III) a été de 6,83 points dans le groupe rotigotine (valeur initiale : 33,2 points), de 10,78 points dans le groupe ropinirole (valeur initiale : 32,2 points) et de 2,33 points dans le groupe placebo (valeur initiale : 31,3 points). Toutes les différences entre traitements actifs et placebo ont été statistiquement significatives. La différence entre les effets de la rotigotine et ceux du ropinirole a été également statistiquement significative en faveur du ropinirole.

Deux études supplémentaires ont été réalisées chez des patients sous traitement concomitant par la lévodopa. Le critère principal d'évaluation du résultat était la réduction du temps « off » (en heures). L'efficacité a été déterminée par la réponse du sujet au traitement en termes de répondeur et d'amélioration absolue du temps « off ».

Lors d'une étude en double aveugle, 113 patients ont reçu de la rotigotine à une dose maximale de 8 mg/24 h, 109 patients ont reçu de la rotigotine à une dose maximale de 12 mg/24 h et 119 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine ou de placebo a été obtenue par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 4 mg/24 h. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 6 mois. A la fin du traitement d'entretien, on a constaté une amélioration d'au moins 30 % chez 57 % et 55 % des sujets traités à la rotigotine aux doses respectives de 8 mg/24 h et 12 mg/24 h et chez 34 % des sujets recevant un placebo (différence : 22 % et 21 % respectivement ; IC 95 % : 10 %-35 % et 8 %-33 % respectivement ; p < 0,001 pour les deux groupes rotigotine). Avec la rotigotine, les réductions moyennes du temps « off » ont été respectivement de 2,7 et 2,1 heures, tandis que dans le groupe placebo il a été observé une réduction de 0,9 heure. Les différences étaient statistiquement significatives (p < 0,001 et p = 0,003 respectivement).

Au cours d'une seconde étude en double aveugle, 201 patients ont reçu de la rotigotine, 200 patients ont reçu du pramipexole et 100 patients ont reçu un placebo. La dose optimale de rotigotine a été obtenue par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 4 mg/24 h jusqu'à une dose maximale de 16 mg/24 h. Les patients du groupe pramipexole ont reçu 0,375 mg la première

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	13/27
SUJET				

semaine, 0,75 mg la 2^e semaine et la dose a ensuite été augmentée de 0,75 mg par semaine jusqu'à la dose optimale, avec un maximum de 4,5 mg/jour. Les patients de chaque groupe de traitement ont été maintenus à leur dose optimale pendant 4 mois.

A la fin du traitement d'entretien, on a constaté une amélioration d'au moins 30 % chez 60 % des sujets traités par la rotigotine, chez 67 % des sujets traités par pramipexole et chez 35 % des sujets recevant un placebo (différence rotigotine versus placebo : 25 %, IC 95 % : 13 %, 36 % ; différence pramipexole versus placebo : 32 %, IC 95 % : 21%, 43 % ; différence pramipexole versus rotigotine : 7 %, IC 95 % : - 2 %, 17 %). La réduction moyenne du temps « off » a été de 2,5 heures dans le groupe rotigotine, de 2,8 heures dans le groupe pramipexole et de 0,9 heures dans le groupe placebo. Toutes les différences entre traitements actifs et placebo ont été statistiquement significatives.

Une étude internationale supplémentaire a été réalisée en double aveugle chez 287 patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce ou avancé et qui présentaient des symptômes moteurs matinaux mal contrôlés. 81,5 % de ces patients recevaient un traitement concomitant par levodopa. 190 patients ont reçu de la rotigotine, 97 du placebo. La dose optimale de rotigotine ou de placebo a été obtenue en 8 semaines par une augmentation hebdomadaire de 2 mg/24 h en débutant à 2 mg/24 h jusqu'à la dose maximale de 16 mg/24 h. Cette période a été suivie d'une période d'entretien de 4 semaines. Les co-critères principaux d'évaluation des résultats ont été la composante motrice matinale évaluée par le score de l'échelle UPDRS, partie III (unified Parkinson's disease rating scale) et les troubles du sommeil nocturne mesurés selon l'échelle du sommeil de la maladie de Parkinson modifiée PDSS-2 (Parkinson's disease sleep scale). A la fin de la période d'entretien, le score moyen UPDRS (III) a été amélioré de 7,0 points chez les patients traités par la rotigotine (valeur de base 29,6) et de 3,9 points chez les patients recevant du placebo (valeur de base 32,0). Les améliorations du score moyen PDSS-2 ont été de 5,9 (rotigotine, valeur de base 19,3) et 1,9 points (placebo, valeur de base 20,5). Les différences entre les groupes ont été statistiquement significatives (p = 0,0002 et p < 0,0001) pour les deux co-critères principaux d'évaluation.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Après application, la rotigotine est libérée en continu par le dispositif transdermique et absorbée à travers la peau. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 1 à 2 jours d'application de dispositif transdermique et sont maintenues à un niveau stable par une application quotidienne avec port du dispositif transdermique pendant 24 heures. Les concentrations plasmatiques de rotigotine augmentent de manière proportionnelle à la dose pour un intervalle de dosage de 1 mg/24 h à 24 mg/24 h.

Environ 45 % de la substance active contenue dans le dispositif transdermique est libérée dans la peau en 24 heures. La biodisponibilité absolue après application transdermique est d'environ 37 %.

L'alternance des sites d'application du dispositif transdermique peut engendrer des variations du taux plasmatique d'un jour à l'autre. Les différences de biodisponibilité de la rotigotine varient de 2 % (bras par rapport au flanc) à 46 % (épaule par rapport à cuisse). Néanmoins, il n'existe aucune indication d'un impact significatif de ces variations sur le résultat clinique.

Distribution :

La liaison in vitro de la rotigotine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 92 %.

Le volume de distribution apparent chez l'être humain est d'environ 84 l/kg.

Métabolisme :

La rotigotine est en grande partie métabolisée. La rotigotine est métabolisée par N-désalkylation, ainsi que par conjugaison directe et secondaire. Les résultats in vitro indiquent que différentes isoformes du CYP sont capables de catalyser la N-désalkylation de la rotigotine. Ses principaux métabolites sont des sulfates et des glucuronates conjugués de la substance mère, ainsi que des métabolites N-désalkylés, qui sont biologiquement inactifs.

Les données disponibles sur les métabolites sont incomplètes.

Élimination :

Environ 71 % de la dose de rotigotine est excrétée par voie urinaire et une plus faible proportion, environ 23 %, est excrétée par voie fécale

La clairance de la rotigotine après administration transdermique est de l'ordre de 10 l/min et sa demi-vie d'élimination totale est de 5 à 7 heures. Le profil pharmacocinétique montre une élimination biphasique avec une demi-vie initiale de 2 à 3 heures.

Le dispositif étant administré par voie transdermique, aucun effet des aliments ni des affections gastro-intestinales n'est attendu.

Groupes particuliers de patients :

Comme le traitement par Neupro débute à faible dose et est augmenté progressivement en fonction de la tolérance clinique pour obtenir un effet thérapeutique optimal, aucun ajustement de la dose en fonction du sexe, du poids ou de l'âge n'est nécessaire. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'insuffisance rénale légère à sévère, aucune augmentation significative des taux plasmatiques de rotigotine n'a été observée. Neupro n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Les concentrations plasmatiques de conjugués de la rotigotine et de ses métabolites désalkylés augmentent en cas d'atteinte de la fonction rénale. Néanmoins, une contribution de ces métabolites aux effets cliniques est peu probable.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Lors d'études de toxicité à doses répétées et à long terme, les principaux effets ont été associés aux effets pharmacodynamiques des agonistes de la dopamine et à la réduction subséquente de la sécrétion de prolactine.

Après une dose unique de rotigotine, la liaison aux tissus contenant de la mélanine (par exemple, les yeux) chez le rat pigmenté et le singe était évidente, mais était lentement éliminée au cours de la période d'observation de 14 jours.

Une dégénérescence rétinienne a été observée à l'examen microscopique par transmission à une dose équivalente à 2,8 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain en terme de mg/m² au cours d'une étude de 3 mois chez des rats albinos. Les effets étaient plus marqués chez les rats femelles. Aucune étude supplémentaire pour évaluer plus en détail cette pathologie spécifique n'a été réalisée. Aucune dégénérescence rétinienne n'a été observée lors de l'évaluation histopathologique de routine des yeux au cours des études toxicologiques chez aucune des espèces testées. La signification de ces observations pour l'être humain n'est pas connue.

Au cours d'une étude de carcinogenèse, des rats mâles ont développé des tumeurs et une hyperplasie des cellules de Leydig. Des tumeurs malignes ont été observées

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie					Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit					
Session 2014		Repère : U 32			Durée 1 h00		Coef. 5		14/27	
SUJET										

principalement au niveau de l'utérus des femelles ayant reçu des doses moyennes et élevées. Ces altérations sont des effets bien connus des agonistes de la dopamine chez le rat après un traitement à vie et sont considérées comme dépourvues de signification pour l'humain.

Les effets de la rotigotine sur la reproduction ont été étudiés chez le rat, le lapin et la souris. La rotigotine ne s'est pas montrée tératogène chez ces trois espèces, mais elle a été embryotoxique chez le rat et la souris à des doses toxiques pour la mère. La rotigotine n'a pas eu d'effet sur la fertilité des mâles chez le rat, mais a clairement réduit la fertilité des femelles chez le rat et la souris en raison de ses effets sur les taux de prolactine, qui sont particulièrement marqués chez les rongeurs.

La rotigotine n'a pas induit de mutations génétiques lors du test d'Ames, mais a présenté des effets lors du test in vitro du lymphome chez la souris avec activation métabolique et des effets moins prononcés en l'absence d'activation métabolique. Cet effet mutagène pourrait être attribuable à un effet clastogène de la rotigotine. Cet effet n'a pas été confirmé in vivo par le test de micronoyau chez la souris et par le test de synthèse non programmée d'ADN chez le rat. Comme cet effet s'est produit plus ou moins parallèlement à une diminution de la croissance relative totale des cellules, il pourrait être lié à un effet cytotoxique du composé. Par conséquent, la signification de ce seul test de mutagenicité positif in vitro n'est pas connue.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 18 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Après usage, le dispositif transdermique contient encore de la substance active. Après retrait, le dispositif transdermique usagé doit être plié en deux, le côté adhésif vers l'intérieur, de telle sorte que la matrice ne soit pas exposée, replacé dans le sachet d'origine, puis éliminé hors de portée des enfants. Tout dispositif transdermique usagé ou non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale ou restitué au pharmacien.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU/1/05/331/001 ; CIP 34009**37328500** (2006, RCP rév 24.08.2011) 7 disp 2 mg/24 h.
 EU/1/05/331/015 ; CIP 34009**37720977** (2007, RCP rév 24.08.2011) 30 disp 2 mg/24 h.
 EU/1/05/331/004 ; CIP 34009**37328739** (2006, RCP rév 24.08.2011) 7 disp 4 mg/24 h.
 EU/1/05/331/021 ; CIP 34009**37721110** (2007, RCP rév 24.08.2011) 30 disp 4 mg/24 h.
 EU/1/05/331/027 ; CIP 34009**37721349** (2007, RCP rév 24.08.2011) 30 disp 6 mg/24 h.
 EU/1/05/331/033 ; CIP 34009**37721578** (2007, RCP rév 24.08.2011) 30 disp 8 mg/24 h.

Prix :

14,78 euros (7 disp 2 mg/24 h).
 57,91 euros (30 disp 2 mg/24 h).
 20,94 euros (7 disp 4 mg/24 h).
 81,14 euros (30 disp 4 mg/24 h).
 104,37 euros (30 disp 6 mg/24 h).
 127,25 euros (30 disp 8 mg/24 h).

Remb Séc soc à 65 % dans les seules indications :

- traitement en monothérapie (sans lévodopa) des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique ;
- traitement des signes et symptômes du stade avancé de la maladie de Parkinson idiopathique en association avec la lévodopa, c'est-à-dire au cours de la maladie, jusqu'aux stades avancés où les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et où des fluctuations de l'effet thérapeutique se manifestent (fluctuations motrices de fin de dose ou effet « on-off »).

Collect.

Titulaire de l'AMM : UCB Manufacturing Ireland Ltd, Shannon, Industrial Estate, Co Clare, Irlande.

UCB Pharma SA

420, rue d'Estienne-d'Orves. 92700 Colombes

Tél : 01 47 29 44 35

Pharmacovigilance : Tél : 01 47 29 45 40

Info médic : Tél : 01 47 29 45 55

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	15/27
SUJET				

AZILECT® rasagiline

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 | Pharmacoc
inétique | Sécurité préclinique | Modalités de
conservation | Prescription/délivrance/prise en charge

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé à 1 mg (rond ; plat ; biseauté ; avec « GIL » et « 1 » gravés sur une face ; blanc à blanc cassé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp
Rasagiline (DCI) mésilate exprimé en rasagiline	1 mg
Excipients : mannitol, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, talc.	

DC INDICATIONS

Traitement de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie (sans la lévodopa) ou en association (avec la lévodopa) chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La rasagiline est administrée par voie orale, à la dose de 1 mg par jour en une prise, avec ou sans lévodopa.

Le médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Coût du traitement journalier : 3,36 euro (s).

Sujets âgés :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique :

L'utilisation d'Azilect chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée, compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

La rasagiline est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Contre-indications). Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Le traitement par la rasagiline doit être instauré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré, le traitement par rasagiline doit être interrompu (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), y compris les produits médicamenteux et à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis ; péthidine : cf Interactions. Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit

être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par les inhibiteurs de la MAO ou la péthidine.

- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'association de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (cf Interactions). Un intervalle libre d'au moins cinq semaines doit être respecté entre l'interruption de la fluoxétine et le début d'un traitement par la rasagiline. Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par la fluoxétine ou la fluvoxamine.

L'association de rasagiline et de dextrométhorphan ou de sympathomimétiques, tels ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale et orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée (cf Interactions). Lors du développement clinique, la survenue de cas de mélanome a conduit à la recherche d'une éventuelle relation avec la rasagiline. Les données recueillies suggèrent que la maladie de Parkinson est associée à un risque plus élevé de cancer de la peau (pas uniquement de mélanome) sans relation avec un médicament en particulier. Toute lésion cutanée suspecte doit faire l'objet d'une évaluation par un spécialiste.

Le traitement par la rasagiline doit être instauré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré, la rasagiline doit être interrompue (cf Pharmacocinétique).

DC INTERACTIONS

De nombreuses interactions entre les inhibiteurs non sélectifs de la MAO et d'autres médicaments sont connues.

La rasagiline ne doit pas être administrée en association avec d'autres inhibiteurs de la MAO (y compris les produits médicamenteux et à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis) dans la mesure où il existe un risque d'inhibition non sélective de la MAO susceptible de provoquer des crises hypertensives (cf Contre-indications).

Des effets indésirables graves ont été rapportés lors de l'administration concomitante de péthidine et d'inhibiteurs de la MAO, dont un autre inhibiteur sélectif de la MAO-B.

L'association de rasagiline et de péthidine est par conséquent contre-indiquée (cf Contre-indications).

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été notifiés lors de l'administration simultanée de sympathomimétiques avec des inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de sympathomimétiques, tels ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale ou orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés lors de l'administration simultanée de dextrométhorphan et d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de dextrométhorphan n'est pas recommandée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

L'administration concomitante de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Pour l'utilisation concomitante de rasagiline avec des

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	16/27
SUJET				

inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) dans les essais cliniques, cf Effets indésirables.

Des effets indésirables graves ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'ISRS, d'IRSNA, d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et d'inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, les antidépresseurs doivent être administrés avec précaution. Lors de l'administration chez des patients atteints de la maladie de Parkinson recevant un traitement au long cours par la lévodopa, aucun effet cliniquement significatif de la lévodopa sur la clairance de la rasagiline n'a été observé. Les études in vitro sur le métabolisme ont montré que le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) est la principale enzyme responsable du métabolisme de la rasagiline. L'administration concomitante de rasagiline et de ciprofloxacine (un inhibiteur de l'isoenzyme CYP1A2) a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de la rasagiline de 83 %. L'administration concomitante de rasagiline et de théophylline (un substrat de l'isoenzyme CYP1A2) n'a modifié la pharmacocinétique d'aucun des deux produits. Par conséquent, les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP1A2 sont susceptibles d'altérer les concentrations plasmatiques de rasagiline et doivent être administrés avec précaution.

En raison de l'induction enzymatique du cytochrome CYP1A2 chez les patients fumeurs, les taux plasmatiques de rasagiline peuvent être réduits.

Les études in vitro ont montré que la rasagiline à une concentration de 1 µg/ml (équivalente à un taux 160 fois supérieur à la Cmax moyenne ~ 5,9-8,5 ng/ml obtenu chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson après l'administration répétée de 1 mg de rasagiline) n'entraînait pas d'inhibition des isoenzymes suivantes du cytochrome P450 : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP4A. Ces résultats indiquent qu'il est peu probable que les concentrations thérapeutiques de rasagiline entraînent une interférence cliniquement significative avec les substrats de ces enzymes.

L'administration concomitante de rasagiline et d'entacapone a augmenté la clairance orale de la rasagiline de 28 %.

Interaction entre la tyramine et la rasagiline :

La rasagiline peut être utilisée de façon sûre sans restriction alimentaire de tyramine. Cela a été montré par les résultats de 5 études portant sur l'administration d'épreuve de tyramine (chez des volontaires et des patients souffrant de la maladie de Parkinson), ainsi que les résultats d'une surveillance à domicile de la pression artérielle après les repas (chez 464 patients traités par 0,5 ou 1 mg/jour de rasagiline ou par un placebo en association à la lévodopa pendant 6 mois sans restriction de tyramine), et le fait qu'aucun cas d'interaction médicamenteuse entre la tyramine et la rasagiline n'ait été rapporté au cours des études cliniques effectuées sans restriction de tyramine.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de la rasagiline chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique). L'administration de rasagiline chez la femme enceinte devra être faite avec précaution.

Les données expérimentales indiquent que la rasagiline inhibe la sécrétion de prolactine et, par conséquent, peut inhiber la lactation. Il n'a pas été établi si la rasagiline était excrétée dans le lait maternel. L'administration de rasagiline chez la femme qui allaite devra être faite avec précaution.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être mis en garde concernant l'utilisation de machines dangereuses, dont les véhicules à moteur, jusqu'à avoir la certitude qu'Azilect n'entraîne pas d'effet délétère chez eux.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours du développement clinique de la rasagiline, au total 1361 patients ont été traités par la rasagiline, soit 3076,4 patients-année. Au cours des études en double aveugle contrôlées versus placebo, 529 patients ont été traités par la rasagiline à la dose de 1 mg par jour (soit 212 patients-année), et 539 patients ont reçu le placebo (soit 213 patients-année).

Monothérapie :

La liste ci-dessous comprend les effets indésirables qui ont été notifiés avec une incidence plus élevée chez les patients recevant 1 mg/jour de rasagiline au cours des études contrôlées versus placebo (groupe traité par la rasagiline n = 149, groupe recevant le placebo n = 151). Les effets indésirables observés avec une différence supérieure d'au moins 2 % par rapport au placebo figurent avec une astérisque (*). Entre parenthèses est indiquée l'incidence des effets indésirables (en pourcentage de patients) respectivement avec la rasagiline versus le placebo.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence en appliquant les conventions suivantes : 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).

Infections et infestations :

- Fréquent : syndrome grippal (4,7 % vs 0,7 %)*.
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :
- Fréquent : carcinome cutané (1,3 % vs 0,7 %).
- Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Fréquent : leucopénie (1,3 % vs 0 %).
- Affections du système immunitaire :
- Fréquent : réaction allergique (1,3 % vs 0,7 %).
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Peu fréquent : diminution de l'appétit (0,7 % vs 0 %).
- Affections psychiatriques :
- Fréquent : dépression (5,4 % vs 2 %)*, hallucinations (1,3 % vs 0,7 %).
- Affections du système nerveux :
- Très fréquent : céphalées (14,1 % vs 11,9 %)*.
- Peu fréquent : accident vasculaire cérébral (0,7 % vs 0 %).
- Affections oculaires :
- Fréquent : conjonctivite (2,7 % vs 0,7 %)*.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : vertiges (2,7 % vs 1,3 %).
- Affections cardiaques :
- Fréquent : angine de poitrine (1,3 % vs 0 %).
- Peu fréquent : infarctus du myocarde (0,7 % vs 0 %).

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	17/27
SUJET				

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : rhinite (3,4 % vs 0,7%).

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : flatulences (1,3 % vs 0 %).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : dermatite (2,0 % vs 0 %)*.
- Peu fréquent : éruption cutanée vésiculobulleuse (0,7 % vs 0 %).

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Fréquent : douleur musculo-squelettique (6,7 % vs 2,6 %)*, douleur de la nuque (2,7 % vs 0 %)*, arthrite (1,3 % vs 0,7 %).

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquent : miction impérieuse (1,3 % vs 0,7 %).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : fièvre (2,7 % vs 1,3 %), malaise (2 % vs 0 %)*.

En association :

La liste ci-dessous comprend les effets indésirables qui ont été notifiés avec une incidence plus élevée chez les patients recevant 1 mg/jour de rasagiline au cours des études contrôlées versus placebo (groupe traité par la rasagiline n = 380, groupe recevant le placebo n = 388). Entre parenthèses est indiquée l'incidence des effets indésirables (en pourcentage de patients) respectivement avec la rasagiline et le placebo. Les effets indésirables observés avec une différence supérieure d'au moins 2 % versus le placebo figurent avec une astérisque (*). Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence en appliquant les conventions suivantes : 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 ($< 1/10\ 000$).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

- Peu fréquent : mélanome cutané (0,5 % vs 0,3 %).
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
- Fréquent : diminution de l'appétit (2,4 % vs 0,8 %).
- Affections psychiatriques :
- Fréquent : hallucinations (2,9 % vs 2,1 %), rêves anormaux (2,1 % vs 0,8 %).
 - Peu fréquent : confusion (0,8 % vs 0,5 %).
- Affections du système nerveux :
- Très fréquent : dyskinésie (10,5 % vs 6,2 %)*.
 - Fréquent : dystonie (2,4 % vs 0,8 %), syndrome du canal carpien (1,3 % vs 0 %), troubles de l'équilibre (1,6 % vs 0,3 %).
 - Peu fréquent : accident vasculaire cérébral (0,5 % vs 0,3 %).
- Affections cardiaques :
- Peu fréquent : angine de poitrine (0,5 % vs 0 %).
- Affections vasculaires :
- Fréquent : hypotension orthostatique (3,9 % vs 0,8 %)*.
- Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : douleur abdominale (4,2 % vs 1,3 %)*, constipation (4,2 % vs 2,1 %)*, nausées et vomissements (8,4 % vs 6,2 %)*, sécheresse de la bouche (3,4 % vs 1,8 %).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : éruption cutanée (1,1 % vs 0,3 %).

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Fréquent : arthralgie (2,4 % vs 2,1 %), douleur de la nuque (1,3 % vs 0,5 %).

Investigations :

- Fréquent : perte de poids (4,5 % vs 1,5 %)*.
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
- Fréquent : chutes (4,7 % vs 3,4 %).

La maladie de Parkinson est associée à des symptômes à type d'hallucinations et de confusion. Au cours du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, ces symptômes ont également été observés chez des patients souffrant de maladie de Parkinson traités par la rasagiline.

Des effets indésirables graves connus ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'ISRS, d'IRSNA, d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques avec des inhibiteurs de la MAO. Depuis sa commercialisation, des cas de syndrome sérotoninergique associés à de l'agitation, des confusions, de la rigidité, de la fièvre et des myoclonies ont été notifiés chez des patients traités par antidépresseurs/IRSNA en association avec la rasagiline. Lors des essais cliniques de la rasagiline, l'utilisation concomitante de fluoxétine ou de fluvoxamine et de rasagiline n'était pas autorisée, mais les antidépresseurs suivants étaient autorisés aux posologies recommandées : amitriptyline ≤ 50 mg/jour, trazodone ≤ 100 mg/jour, citalopram ≤ 20 mg/jour, sertraline ≤ 100 mg/jour, et paroxétine ≤ 30 mg/jour. Aucun cas de syndrome sérotoninergique n'a été notifié au cours du développement clinique de la rasagiline dans lequel 115 et 141 patients ont été exposés respectivement, de façon concomitante, à la rasagiline et aux tricycliques ou à la rasagiline et aux ISRS/IRSNA.

Depuis sa commercialisation, des cas d'élévation de la pression artérielle ont été rapportés chez les patients traités par rasagiline, dont de rares cas de crises hypertensives associées à l'ingestion d'une quantité inconnue d'aliments riches en tyramine.

Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés lors de l'administration concomitante de médicaments sympathomimétiques et d'inhibiteurs de la MAO.

Depuis sa commercialisation, un cas d'élévation de la pression artérielle a été rapporté chez un patient traité par le vasoconstricteur ophtalmique hydrochlorhydrate de tétryzoline avec de la rasagiline.

DC SURDOSAGE

Surdosage : les symptômes rapportés lors de surdosage à des posologies comprises entre 3 mg et 100 mg ont inclus de la dysphorie, des états hypomanes, des crises hypertensives et des syndromes sérotoninergiques.

Un surdosage peut être associé à une inhibition significative à la fois de la MAO-A et de la MAO-B. Au cours d'une étude à dose unique, des volontaires sains ont reçu 20 mg/jour et au cours d'une étude de 10 jours, des volontaires sains ont reçu 10 mg/jour. Les événements indésirables ont été légers ou modérés et n'ont pas été imputables au traitement par la rasagiline. Au cours d'une étude d'augmentation de dose chez des patients sous traitement au long cours par la lévodopa recevant de la rasagiline à la posologie de 10 mg/jour, il a été notifié des effets indésirables cardiovasculaires (comprenant hypertension et hypotension orthostatique) qui ont disparu après l'interruption du traitement. Ces symptômes s'apparentent à ceux observés avec les inhibiteurs non sélectifs de la MAO.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	18/27
SUJET				

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être mis en oeuvre.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antiparkinsoniens, inhibiteurs de la monoamine oxydase B (code ATC : N04BD02).

Mécanisme d'action :

Il a été montré que la rasagiline est un inhibiteur sélectif puissant et irréversible de la MAO-B qui pourrait provoquer une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum. L'augmentation de la concentration de dopamine et l'accroissement consécutif de l'activité dopaminergique sont vraisemblablement responsables des effets bénéfiques de la rasagiline observés dans des modèles de dysfonctionnement moteur dopaminergique.

Le 1-amino-indane, principal métabolite actif, n'est pas un inhibiteur de la MAO-B.

Études cliniques :

L'efficacité de la rasagiline a été établie dans trois études : en monothérapie dans l'étude I, et en association à la lévodopa dans les études II et III.

Monothérapie :

Dans l'étude I, 404 patients ont été randomisés afin de recevoir soit un placebo (138 patients), soit la rasagiline à la dose de 1 mg/jour (134 patients), ou à la dose de 2 mg/jour (132 patients) ; ils ont été traités pendant 26 semaines, il n'y avait pas de comparateur actif. Au cours de cette étude, le critère principal d'efficacité a été le changement par rapport aux valeurs initiales du score total de l'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, parties I-III). La différence entre le changement moyen par rapport aux valeurs initiales à la semaine 26 ou à l'arrêt du protocole (en LOCF : dernière observation reportée) a été statistiquement significative (UPDRS, parties I-III : pour la rasagiline 1 mg par rapport au placebo - 4,2 ; IC à 95 % [- 5,7 ; - 2,7] ; p < 0,0001 ; pour la rasagiline 2 mg par rapport au placebo - 3,6 ; IC à 95 % [- 5,0 ; - 2,1] ; p < 0,0001). UPDRS Moteur, partie II : pour la rasagiline 1 mg par rapport au placebo - 2,7 ; IC à 95 % [- 3,87 ; - 1,55] ; p < 0,0001 ; pour la rasagiline 2 mg par rapport au placebo - 1,68 ; IC à 95 % [- 2,85 ; - 0,51] ; p = 0,0050). L'effet fut évident bien que d'amplitude modeste dans cette population de patients présentant une maladie légère. L'effet sur la qualité de vie fut significatif et bénéfique (mesure avec l'échelle PD-QUALIF).

En association :

Dans l'étude II, les patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo (229 patients), soit de la rasagiline à la dose de 1 mg/jour (231 patients), soit un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT), l'entacapone, à la dose de 200 mg, administrés en association à des posologies programmées de lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase (227 patients), et ont été traités pendant 18 semaines. Dans l'étude III, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (159 patients), de la rasagiline à la dose de 0,5 mg/jour (164 patients), ou à la dose de 1 mg/jour (149 patients), et ont été traités pendant 26 semaines. Dans les deux études, le critère principal d'efficacité a été le changement pendant la période de traitement (par rapport aux valeurs initiales) du nombre moyen d'heures passées en période « OFF » au cours de la journée (déterminé par des agendas sur « 24 heures » complétés à domicile pendant les trois jours précédant chaque visite d'évaluation).

Dans l'étude II, la différence moyenne du nombre d'heures passées en période « OFF » par rapport au placebo a été de - 0,78 h, IC à 95 % [- 1,18 ; - 0,39], p = 0,0001.

La diminution moyenne quotidienne totale du temps « OFF » a été similaire dans le groupe entacapone (- 0,80 h, IC à 95 % [- 1,20 ; - 0,41] ; p < 0,0001) à celle observée dans le groupe rasagiline à 1 mg. Dans l'étude III, la différence moyenne par rapport au placebo a été de - 0,94 h, IC à 95 % [- 1,36 ; - 0,51] ; p < 0,0001. Il a également été observé une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo dans le groupe rasagiline 0,5 mg, bien que l'amplitude de l'amélioration ait été plus faible. La robustesse des résultats pour le critère d'efficacité primaire a été confirmée dans une batterie de modèles statistiques supplémentaires, et a été démontrée dans trois cohortes (en intention de traiter, per protocole et chez les patients ayant complété l'étude).

Les critères secondaires d'efficacité ont inclus les évaluations globales de l'amélioration par l'examineur, les scores de la sous-échelle des activités de la vie quotidienne (Activities of Daily Living, ADL) pendant les périodes « OFF » et l'UPDRS symptômes moteurs pendant les périodes « ON ». La rasagiline a apporté un bénéfice statistiquement significatif par rapport au placebo.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La rasagiline est rapidement absorbée et atteint sa concentration plasmatique maximale (Cmax) en approximativement 0,5 heure. La biodisponibilité absolue d'une dose unique de rasagiline est d'environ 36 %. L'alimentation n'affecte pas le Tmax de la rasagiline, bien que la Cmax et l'exposition (ASC) soient diminuées respectivement d'environ 60 % et 20 % lorsque le médicament est administré avec un repas riche en graisses. Dans la mesure où l'ASC n'est pas considérablement modifiée, la rasagiline peut être administrée pendant ou en dehors de repas.

Distribution :

Le volume moyen de distribution après une administration intraveineuse unique de rasagiline est de 243 l. La liaison aux protéines plasmatiques après administration orale d'une dose unique de rasagiline marquée au ¹⁴C est d'environ 60 à 70 %.

Métabolisme :

La rasagiline est métabolisée presque complètement dans le foie avant son excrétion. Le métabolisme de la rasagiline est effectué par deux voies principales : une N-désalkylation et/ou une hydroxylation conduisant à la formation des dérivés : 1-amino-indane, 3-hydroxy-N-propargyl-1-amino-indane et 3-hydroxy-1-amino-indane. Les expérimentations in vitro ont indiqué que les deux voies du métabolisme de la rasagiline sont dépendantes du système du cytochrome P450, la principale isoenzyme participant au métabolisme de la rasagiline étant CYP1A2. La conjugaison de la rasagiline et de ses métabolites est également une voie majeure d'élimination, entraînant la formation de glucuroconjugués.

Excrétion :

Après l'administration orale de rasagiline marquée au ¹⁴C, l'élimination se fait principalement par voie urinaire (62,6 %), et secondairement par les fèces (21,8 %), avec une récupération totale de 84,4 % de la dose sur une période de 38 jours. Moins de 1 % de la rasagiline est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Linéarité/non linéarité :

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	19/27
SUJET				

La pharmacocinétique de la rasagiline est linéaire dans un intervalle de dose compris entre 0,5 et 2 mg. Sa demi-vie terminale est de 0,6-2 heures.

Populations particulières :

- Patients présentant une insuffisance hépatique : chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC et la Cmax ont été respectivement augmentées de 80 % et de 38 %. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, l'ASC et la Cmax ont été respectivement augmentées de 568 % et de 83 % (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Patients présentant une insuffisance rénale : les caractéristiques pharmacocinétiques de la rasagiline chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50-80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml/min) ont été similaires à celles des sujets sains.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

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

La rasagiline n'a pas montré de risque génotoxique ni in vivo, ni dans plusieurs études in vitro sur des bactéries ou des hépatocytes. En cas d'activation métabolique, à des concentrations hautement cytotoxiques qui ne seront pas atteintes lors de l'utilisation clinique, la rasagiline a entraîné une augmentation des aberrations chromosomiques.

La rasagiline ne s'est pas montrée carcinogène chez le rat à des expositions systémiques 84 à 339 fois supérieures aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme à la posologie de 1 mg/jour. Chez la souris, une augmentation des incidences des associations d'adénomes bronchio-alvéolaires et/ou de carcinomes a été observée à des expositions systémiques 144 à 213 fois supérieures aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme à la posologie de 1 mg/jour.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM EU/1/04/304/004 ; CIP 3400936578357 (2005, RCP rév 25.10.2010).

Pix : 100,80 euros (boîte de 30).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Teva Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Allemagne.

LUNDBECK SAS

37-45, quai du Président-Roosevelt
92445 Issy-les-Moulineaux cdx

Tél : 01 79 41 29 00

Pharmacovigilance : Tél (n° Vert) : 08 00 51 34 11

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	20/27
SUJET				

MOTILIUM[®] dompéridone

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 | Pharmacoc
inétique | Sécurité préclinique | Modalités de
conservation | Modalités de
manipulation/élimination | Prescription/délivrance/prise
en charge

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (biconvexe ; circulaire ; blanc cassé ou blanc crème) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.
Suspension buvable à 1 mg/ml (homogène ; blanche) : Flacon de 200 ml, avec capsule sécurité enfant et seringue pour administration orale de 5 ml graduée en kg et raqueur.

COMPOSITION

Comprimé :	p cp
Dompéridone (DCI)	10 mg

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs non modifié, cellulose microcristalline, amidon de pomme de terre prégélatinisé, povidone K 90, stéarate de magnésium, huile de coton hydrogénée, laurylsulfate de sodium.

Pelliculage : laurylsulfate de sodium, hypromellose.

Suspension buvable :	p ml
Dompéridone (DCI)	1 mg

Excipients : polysorbate 20, solution d'hydroxyde de sodium, cellulose microcristalline et carmellose sodique, sorbitol à 70 % (non cristallisable), parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216), saccharine sodique, eau purifiée.

DC INDICATIONS

Adulte :

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gênes au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques.

Enfant :

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Il est recommandé de prendre Motilium avant les repas. Si le médicament est pris après les repas, son absorption est quelque peu retardée.

La durée initiale du traitement est de 4 semaines. Les patients doivent être examinés à nouveau après 4 semaines et la nécessité de poursuivre le traitement sera alors évaluée.

Comprimé :

Adulte et adolescent (plus de 12 ans et plus de 35 kg) :

1 à 2 comprimés à 10 mg, 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximum étant de 80 mg.

Coût du traitement journalier : 0,42 à 1,68 euro(s).

Enfant :

0,25 à 0,5 mg/kg 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximum étant de 2,4 mg/kg par jour (sans toutefois dépasser 80 mg par jour).

La forme comprimé n'est pas adaptée aux enfants pesant moins de 35 kg.

Suspension buvable :

Adulte et adolescent (plus de 12 ans et plus de 35 kg) :

10 à 20 ml (de suspension buvable contenant 1 mg de dompéridone par ml), 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximum étant de 80 ml.

Nourrisson et enfant : De 0,25 à 0,5 mg/kg, 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximum étant de 2,4 mg/kg (sans toutefois dépasser 80 mg par jour).

Coût du traitement journalier : 0,45 à 1,19 euro(s) (adulte) ; 0,06 à 0,14 euro(s) (enfant et nourrisson).

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à la dompéridone ou à l'un des excipients.

- Tumeur hypophysaire à prolactine (prolactinome).

Motilium ne doit pas être utilisé lorsque la stimulation de la motricité gastrique peut s'avérer nocive : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les comprimés pelliculés contiennent du lactose et peuvent être inappropriés chez les patients souffrant d'intolérance au lactose, de galactosémie, ou de malabsorption du glucose ou du galactose.

La suspension buvable contient du sorbitol et peut être inappropriée chez les patients souffrant d'intolérance au sorbitol.

Utilisation en période d'allaitement :

La quantité totale de dompéridone excrétée dans le lait maternel est estimée inférieure à 7 µg par jour à la posologie maximale recommandée. La toxicité pour les nouveau-nés en est inconnue. En conséquence, Motilium ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Utilisation chez le nourrisson (suspension buvable) :

Bien que les effets indésirables neurologiques soient rares (cf Effets indésirables), le risque d'effets indésirables neurologiques est plus élevé chez les jeunes enfants, du fait que leurs fonctions métaboliques et leur barrière hématoencéphalique ne sont pas totalement développées pendant les premiers mois de vie. Il est donc recommandé de déterminer précisément la posologie et que celle-ci soit suivie scrupuleusement chez les nouveau-nés, les nourrissons, les bébés et les jeunes enfants.

Un surdosage peut entraîner des symptômes extrapyramidaux chez les enfants, mais d'autres étiologies doivent être recherchées.

Utilisation en cas de troubles hépatiques :

La dompéridone étant fortement métabolisée dans le foie, Motilium ne doit pas être utilisé chez des patients souffrant de troubles hépatiques.

Insuffisance rénale :

Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (créatinine sérique > 6 mg/100 ml, c'est-à-dire > 0,6 mmol/l), la demi-vie d'élimination de la dompéridone a été rallongée de 7,4 à 20,8 heures, mais les concentrations plasmatiques en produit actif étaient moins élevées que chez les volontaires sains.

Étant donné que les reins excrètent une très faible quantité de produit actif non dégradé, il est peu probable que, lors d'une administration unique, la dose doive être ajustée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Cependant, en cas d'administrations répétées, la fréquence des doses doit être réduite à une ou deux prises par jour, en fonction du degré de l'insuffisance rénale, et il est possible que la dose doive être diminuée. Les patients insuffisants rénaux sous traitement prolongé doivent être surveillés régulièrement.

Utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 :

La prise concomitante de kétoconazole par voie orale, d'érythromycine ou d'autres inhibiteurs puissants du

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	21/27
SUJET				

CYP3A4 qui allongent l'intervalle QTc doit être évitée (cf Interactions).

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

La voie métabolique principale de la dompéridone implique le CYP 3A4. Les données in vitro suggèrent que l'administration concomitante de médicaments qui inhibent le CYP 3A4 de façon importante peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone.

Différentes études d'interactions

pharmacocinétique/pharmacodynamique in vivo avec du kétoconazole par voie orale ou de l'érythromycine par voie orale chez des sujets sains ont confirmé une forte inhibition du métabolisme de premier passage CYP3A4-dépendant de la dompéridone par ces substances.

En associant dompéridone 10 mg par voie orale quatre fois par jour et kétoconazole 200 mg deux fois par jour, un allongement moyen du QTc de 9,8 ms a été noté durant la période d'observation, avec des variations ponctuelles allant de 1,2 à 17,5 ms. En associant dompéridone 10 mg quatre fois par jour et érythromycine par voie orale 500 mg trois fois par jour, l'intervalle QTc moyen durant la période d'observation était prolongé de 9,9 ms, avec des variations ponctuelles allant de 1,6 à 14,3 ms. Dans chacune de ces études d'interactions, la Cmax et l'ASC de la dompéridone à l'état d'équilibre étaient approximativement multipliées par trois. Dans ces études, la dompéridone 10 mg administrée par voie orale en monothérapie quatre fois par jour entraîne une augmentation du QTc moyen de 1,6 ms (étude kétoconazole) et de 2,5 ms (étude érythromycine), tandis que le kétoconazole en monothérapie (200 mg deux fois par jour) et l'érythromycine en monothérapie (500 mg trois fois par jour) entraînent une augmentation du QTc de 3,8 et 4,9 ms, respectivement, pendant la période d'observation.

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Il existe peu de données après commercialisation sur l'utilisation de la dompéridone chez les femmes enceintes. Une étude chez le rat a montré un effet toxique sur la reproduction en cas de dose élevée, toxique pour la mère. Le risque éventuel chez l'homme est inconnu. De ce fait, Motilium ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque le bénéfice thérapeutique attendu le justifie.

Le médicament est excrété dans le lait maternel des rates allaitantes (en majeure partie sous forme de métabolites : concentrations maximales de 40 ou 800 ng/ml après, respectivement, une administration orale ou intraveineuse de 2,5 mg/kg). Les concentrations de dompéridone dans le lait maternel des femmes allaitant représentent 10 à 50 % des concentrations plasmatiques correspondantes et ne devraient pas excéder 10 ng/ml. La quantité totale de dompéridone excrétée dans le lait humain est estimée inférieure à 7 µg par jour à la posologie maximale recommandée. La toxicité pour les nouveau-nés en est inconnue.

En conséquence, Motilium ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Motilium n'altère pas (ou de façon négligeable) la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, selon la convention suivante : 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), en incluant les cas isolés.

Troubles du système immunitaire :

- Très rare : réactions allergiques incluant anaphylaxie, choc anaphylactique, réaction anaphylactique et œdème de Quincke.

Troubles du système endocrinien :

- Rare : augmentation des taux de prolactine.

Troubles psychiatriques :

- Très rare : agitation, nervosité.

Troubles du système nerveux :

- Très rare : effets extrapyramidaux, convulsions, somnolence, céphalée.

Troubles cardiaques :

- Fréquence inconnue : allongement de l'intervalle QTc.

- Très rare : arythmie ventriculaire.

Troubles gastro-intestinaux :

- Rare : troubles gastro-intestinaux, y compris des crampes intestinales très rares et passagères.

- Très rare : diarrhées.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Très rare : urticaire, prurit, rash.

Troubles de la reproduction et des glandes mammaires :

- Rare : galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée.

Investigations :

- Très rare : test de la fonction hépatique anormal.

L'hypophyse étant située en deçà de la barrière hématoencéphalique, la dompéridone peut causer une augmentation des concentrations en prolactine. Dans de rares cas, cette hyperprolactinémie peut entraîner des effets indésirables neuro-endocriniens tels que galactorrhée, gynécomastie et aménorrhée.

Les effets extrapyramidaux sont très rares chez les nouveau-nés et les nourrissons, et exceptionnels chez les adultes. Ces effets indésirables régressent spontanément et complètement à l'arrêt du traitement.

Les troubles du système nerveux central de type convulsions, agitation et somnolence sont également très rares et rapportés essentiellement chez les nourrissons et les enfants.

DC SURDOSAGE

Symptômes :

Les cas de surdosage ont été rapportés essentiellement chez les nourrissons et les enfants. Les symptômes de surdosage peuvent inclure agitation, troubles de la conscience, convulsions, désorientation, somnolence et des effets extrapyramidaux.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la dompéridone mais, en cas de surdosage, un lavage gastrique ainsi que l'administration de charbon actif peuvent s'avérer utiles. Une surveillance médicale étroite et un traitement symptomatique sont recommandés.

Les médicaments anticholinergiques ou antiparkinsoniens peuvent être utiles pour contrôler les réactions extrapyramidales.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	22/27
SUJET				

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : stimulants de la motricité intestinale (code ATC : A03FA03).

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques qui ne traverse pas facilement la barrière hématoencéphalique. Chez les utilisateurs de dompéridone, en particulier chez les adultes, des effets secondaires extrapyramidaux sont très rares, mais la dompéridone entraîne la libération de prolactine par l'hypophyse.

Son effet antiémétique semble dû à une combinaison d'effets périphériques (motilité gastrique) et à un antagonisme des récepteurs dopaminergiques dans la zone de stimulation des chimiorécepteurs, située hors de la barrière hématoencéphalique, dans l'area postrema. Les études chez l'animal, ainsi que les faibles concentrations trouvées dans le cerveau, indiquent un effet périphérique prédominant de la dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques.

Les études chez l'homme ont montré que la dompéridone per os augmente le tonus du sphincter inférieur de l'oesophage, améliore la motilité antroduodénale et accélère la vidange gastrique. Il n'y a pas d'effet sur la sécrétion gastrique.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Chez les sujets à jeun, la dompéridone est rapidement absorbée après administration orale, avec un pic plasmatique atteint en 30 à 60 minutes. La faible biodisponibilité absolue de la dompéridone administrée par voie orale (environ 15 %) est due à un métabolisme de premier passage important dans la paroi intestinale et le foie.

Même si la biodisponibilité de la dompéridone est améliorée chez les sujets sains lorsqu'elle est prise après un repas, les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux doivent prendre la dompéridone dans les 15 à 30 minutes qui précèdent le repas. Une acidité gastrique réduite limite l'absorption de la dompéridone. La biodisponibilité orale est réduite en cas d'administration préalable rapprochée de cimétidine et de bicarbonate de sodium.

La survenue du pic d'absorption est légèrement retardée et l'aire sous la courbe augmente quelque peu lorsque le produit sous forme orale est pris après un repas.

Distribution :

La dompéridone per os ne semble pas s'accumuler ou activer son propre métabolisme ; le pic plasmatique à 90 minutes de 21 ng/ml après 2 semaines d'administration per os de 30 mg par jour était environ le même que celui de 18 ng/ml après la première dose. La dompéridone se lie entre 91 et 93 % aux protéines plasmatiques. Des études de distribution chez l'animal avec des médicaments radiomarqués ont montré une large distribution dans les tissus, mais une faible concentration dans le cerveau. De faibles quantités de produit actif traversent le placenta chez la rate.

Métabolisme :

La dompéridone subit un métabolisme hépatique rapide et important par hydroxylation et N-désalkylation. Les études de métabolisme in vitro utilisant des inhibiteurs diagnostiques ont révélé que CYP 3A4 est une forme majeure du cytochrome P450 jouant un rôle dans la N-désalkylation de la dompéridone, alors que CYP 3A4, CYP 1A2 et CYP 2E1 interviennent dans l'hydroxylation aromatique de la dompéridone.

Excrétion :

Les excréctions urinaires et fécales représentent respectivement 31 et 66 % de la dose orale. La proportion de produit inchangé excrété est faible (10 % des excréctions fécales et environ 1 % des excréctions urinaires). La demi-vie plasmatique après une dose orale unique est de 7 à 9

heures chez les sujets sains, mais est prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE

Des études électrophysiologiques in vitro et in vivo ont montré un risque global modéré d'allongement du QT chez l'homme par la dompéridone.

Au cours des expériences in vitro sur des cellules isolées transfectées avec HERG et des myocytes de cobaye isolés, les rapports d'exposition variaient entre 5 et 30, entre les valeurs de CI50 inhibant les courants à travers les canaux ioniques IKr et les concentrations plasmatiques libres chez l'homme après administration d'une dose quotidienne maximale de 20 mg (4 fois par jour). Les marges d'exposition pour la prolongation de la durée du potentiel d'action dans des études in vitro sur des tissus cardiaques isolés ont dépassé de 17 fois les concentrations plasmatiques libres chez l'homme à la dose quotidienne maximale (20 mg 4 fois par jour).

Cependant, les marges de sécurité dans les modèles proarythmiques in vitro (coeur Langendorff perfusé isolé) et sur les modèles in vivo (chien, cobaye, lapin sensibilisés aux torsades de pointes) ont dépassé de plus de 17 fois les concentrations plasmatiques libres chez l'homme à la dose quotidienne maximale (20 mg 4 fois par jour). En cas d'inhibition du métabolisme CYP3A4-dépendant, les concentrations plasmatiques libres de dompéridone peuvent être 10 fois plus élevées.

A dose élevée, toxique pour la mère (plus de 40 fois la dose recommandée chez l'homme), des effets tératogènes ont été observés chez le rat. Aucune tératogénicité n'a été observée chez la souris et le lapin.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION (début

page)

Durée de conservation du comprimé pelliculé :
5 ans.

Durée de conservation de la suspension buvable :

- Avant ouverture du flacon : 3 ans.
- Après 1^{ère} ouverture : 3 mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Suspension buvable :

Agiter doucement le flacon en l'inclinant pour bien mélanger le contenu sans former de mousse.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II

AMM 3400932341122 (1980, RCP rév 17.01.2011) cp.
3400932340989 (1980, RCP rév 11.01.2011) susp buv.

Prix ; 3,65 euros (boîte de 40 comprimés)
2,97 euros (suspension buvable de 200 ml).

Remb Séc soc à 30 %.

Collect.

Non remboursable dans les indications : sensations de distension épigastrique, gênes au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques.

JANSSEN-CILAG

1, rue Camille-Desmoulins. TSA 91003
92787 Issy-les-Moulineaux cdx 9
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 25 50 75

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	23/27
SUJET				

FORTIMEL® Extra,

FORTIMEL® Sans Lactose

Formes, Présentations

ADDFMS pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition :

Produits de nutrition clinique orale : Boissons lactées hyperprotidiques et hyperénergétiques. Conditionnés en bouteille plastique hermétique de 200 ml (avec paille coudée transparente), prêts à l'emploi, stérilisés UHT.

7 arômes Fortimel Extra avec lactose : vanille, fraise, moka, chocolat, abricot, fruits de la forêt, neutre.

4 arômes Fortimel Sans Lactose : vanille, caramel, moka, chocolat.

Composition

Fortimel Extra :

Analyse moyenne		p 100 ml	p 200 ml
Valeur énergétique	kcal/kJ	150/630	300/1260
Protéines (26,7 % de l'AET)	g	10,0	20,0
Glucides (41,3 % de l'AET)	g	15,6	31,2
- Sucres	g	<u>5,0^(a)/7,8^(c)/8,0^(b)</u>	<u>10,0^(a)/15,6^(c)/16,0^(b)</u>
- Lactose	g	<u>3,0^(b)/3,1^(c)</u>	<u>6,0^(b)/6,2^(c)</u>
- Saccharose	g	<u>1,3^(a)/4,3/4,5^(b)</u>	<u>2,6^(a)/8,6/9,0^(b)</u>
- Dextrine-maltose	g	<u>7,2^(b)/7,3^(c)/10,2^(a)</u>	<u>14,4^(b)/14,6^(c)/20,4^(a)</u>
Lipides (32 % de l'AET)	g	5,3	10,6
- saturés	g	<u>0,6/0,7^(b)</u>	<u>1,2/1,4^(b)</u>
- mono-insaturés	g	3,2	6,4
- poly-insaturés	g	1,5	3,0
Fibres	g	<u>0/0,3^(b)</u>	<u>0/0,6^(b)</u>
Minéraux et oligoéléments :			
- Sodium	mg	50	100
- Potassium	mg	200	400
- Chlore	mg	83	166
- Calcium	mg	280	560
- Phosphore	mg	195	390
- Magnésium	mg	40	80
- Fer	mg	2,1	4,2
- Zinc	mg	1,6	3,2
- Cuivre	µg	338	676
- Manganèse	mg	0,63	1,26
- Fluor	mg	0,19	0,38
- Molybdène	µg	19	38
- Sélénium	µg	11	22

Analyse moyenne		p 100 ml	p 200 ml
- Chrome	µg	13/18 ^(b)	26/36 ^(a)
- Iode	µg	25	50
Vitamines :			
- A	µg ER	188	376
- D	µg	1,3	2,6
- E	mg Eα-T	2,3	4,6
- K	µg	10	20
- Thiamine (B1)	mg	0,28	0,56
- Riboflavine (B2)	mg	0,31	0,62
- Niacine	mg EN	3,4	6,8
- Ac pantothénique	mg	1,0	2,0
- B6	mg	0,33	0,66
- Ac folique	µg	50	100
- B12	µg	0,70	1,40
- Biotine	µg	7,5	15,0
- C	mg	19	38
Choline	mg	69	138
Osmolarité	mOsm/l	<u>440^(b)/470</u>	

(a) Arôme neutre.

(b) Arôme chocolat.

(c) Valeur moyenne inter-arôme (hors neutre et chocolat).

Composition

Fortimel Sans Lactose :

Analyse moyenne		p 100 ml	p 200 ml
Valeur énergétique	kcal/kJ	130/550	260/1100
Protéines (30,8 % de l'AET)	g	10,0	20,0
Glucides (45 % de l'AET)	g	14,7	29,4
- Sucres	g	4,4	8,8
- Lactose	g	< 0,06	< 0,12
- Saccharose	g	3,8	7,6
- Dextrine-maltose	g	<u>9,7/9,8^(a)</u>	<u>19,4/19,6^(a)</u>
Lipides (24,2 % de l'AET)	g	3,5	7,0
- saturés	g	<u>0,4/0,5^(a)</u>	<u>0,8/1,0^(a)</u>
- mono-insaturés	g	2,1	4,2
- poly-insaturés	g	1,0	2,0

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	24/27
SUJET				

Analyse moyenne		p 100 ml	p 200 ml
Fibres	g	-	-
Minéraux et oligoéléments :			
- Sodium	mg	45	90
- Potassium	mg	170	340
- Chlore	mg	83	166
- Calcium	mg	270	540
- Phosphore	mg	180	360
- Magnésium	mg	38	76
- Fer	mg	2,1	4,2
- Zinc	mg	1,6	3,2
- Cuivre	µg	338	676
- Manganèse	mg	0,63	1,26
- Fluor	mg	0,19	0,38
- Molybdène	µg	19	38
- Sélénium	µg	11	22
- Chrome	µg	13/18 ^(a)	25/35 ^(a)
- Iode	µg	25	50
Vitamines :			
- A	µg ER	188	376
- D	µg	1,3	2,6
- E	mg Eα-T	2,3	4,6
- K	µg	10	20
- Thiamine (B1)	mg	0,28	0,56
- Riboflavine (B2)	mg	0,31	0,62
- Niacine	mg EN	3,4	6,8
- Ac pantothénique	mg	1,0	2,0
- B6	mg	0,33	0,66
- Ac folique	µg	50	100
- B12	µg	0,70	1,40
- Biotine	µg	7,5	15,0
- C	mg	19	38
Choline	mg	69	138
Osmolarité	mOsm/l	330 ^(a) /360	

(a)

Arôme chocolat.

Indications

Pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition.

Mode d'emploi

Selon le besoin en protéines et en énergie, 2 à 3 Fortimel Extra ou Fortimel Sans Lactose par jour.

Avis important : Fortimel Extra et Fortimel Sans Lactose doivent être utilisés sous contrôle médical en complément de l'alimentation normale. Ne conviennent pas aux enfants de moins de 3 ans.

Renseignements administratifs

Tarif LPPR :

Prix limite de
vente au public :

Fortimel Extra : 9,04 euros les
4 unités du même arôme ;
code LPPR 1160792.

Fortimel Sans Lactose :
7,89 euros les 4 unités du même
arôme ; code LPPR 1157560.

Prise en charge LPPR en cas de dénutrition, quelle que
soit la pathologie (arrêté du 02.12.09, JO du 08.12.09).

EAN (Fortimel Extra) : 8712400155267 (neutre) ;
8712400155427 (abricot) ; 8712400155571
(chocolat) ; 8712400155281 (vanille) ;
8712400155472 (fruits de la forêt) ;
8712400155359 (fraise) ; 8712400155533
(moka).

EAN (Fortimel Sans Lactose) : 8712400154758
(vanille) ; 8712400154772 (caramel) ;
8712400154796 (moka) ; 8712400154819
(chocolat).

NUTRICIA Nutrition Clinique

150, bd Victor-Hugo. 93406 Saint-Ouen

Tél standard : 01 49 48 47 00

Fax commandes : 08 00 00 26 93

Site web : www.nutricia.fr

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie					Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit					
Session 2014		Repère : U 32			Durée 1 h00		Coef. 5		25/27	
SUJET										

ANNEXE 2**Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française**

Dénomination des médicaments en DCI	Liste	Voie	Doses Maximales Adulte	
			Pour une dose	Pour 24 h.
Lévodopa	Liste 1	Orale	1,000 g	6,000 g
Rotigotine	Liste 1	Timbre		8 mg 16 mg (si associé à Lévodopa)

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	26/27
SUJET				

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

ANNEXE 3 (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 Canopé

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2014	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 5	27/27
SUJET				