



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

**Ce document a été mis en ligne par le Canopé de l'académie de Montpellier
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 2015

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 22 pages, numérotées de 1/22 à 22/22.

L'annexe numérotée 2 (page 22/22) est à rendre avec la copie.

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

Vous traiterez le sujet, en vous référant uniquement aux annexes jointes (monographies du Vidal et tableaux de posologie de la pharmacopée).

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	1/22
SUJET				

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance en page 3/22 en indiquant les remarques qu'entraîne la prescription sur les points suivants :

1. recevabilité de l'ordonnance,
2. analyse des spécialités : rendre le tableau annexe 2 (page 22/22) 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®

FLIXOTIDE®	pages 4/22 à 8/22
VENTOLINE®	pages 9/22 à 11/22
SINGULAIR®	pages 12/22 à 18/22
TRIDESONIT®	pages 19/22 à 20/22
ABLE SPACER®	page 21/22

ANNEXE 2 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie) page 22/22

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	2/22
SUJET				

Docteur DUPONT Albert
Médecine générale
3 Rue des Anges
45000 ORLEANS- France
+ 33.2.38.00.00.00
Dupont.albert@apicrypt.fr

451999991

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

Orléans le, (date de l'examen)

Enfant Sophie FONSEC
Née le 1^{er} janvier 2011
17 kg – 1,02 m

FLIXOTIDE 50 µg
1 bouffée 2 fois par jour pendant 1 mois

VENTOLINE 100 µg
1 à 2 bouffées si nécessaire – 1 flacon

SINGULAIR 4 mg
1 sachet par jour pendant 1 mois

TRIDESONIT 0,05 % crème
En application sur les plaques d'eczéma au niveau du bras, 2 fois par jour pendant 6 jours
puis 1 fois par jour pendant 6 jours – 1 tube

Une chambre d'inhalation ABLE SPACER

Dr A. Dupont



En cas d'urgence vitale appeler le 15

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

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	3/22
SUJET				

ANNEXE 1

Vidal 2014

*FLIXOTIDE® *FLIXOTIDE DISKUS® fluticasone

FORMES et PRÉSENTATIONS

Flixotide :

Suspension pour inhalation à 50 µg/dose, à 125 µg/dose et à 250 µg/dose : Flacons pressurisés (120 doses) avec valve doseuse et embout buccal.

Flixotide Diskus :

Poudre pour inhalation à 100 µg/dose, à 250 µg/dose et à 500 µg/dose : Distributeurs (Diskus) de 60 doses, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION

Flixotide :

	<i>p dose</i>
Fluticasone (DCI) propionate	50 µg
	ou 125 µg
	ou 250 µg

Excipient : Gaz propulseur : norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a).

Flixotide Diskus :

	<i>p dose</i>
Fluticasone (DCI) propionate	100 µg
	ou 250 µg
	ou 500 µg

Excipient : lactose monohydraté (contenant des protéines de lait).

DC INDICATIONS

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant.

L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

Remarque : Flixotide Diskus 100 µg, 250 µg et 500 µg sont particulièrement adaptés aux sujets chez lesquels il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie et sera ajustée en fonction des résultats individuels.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

Pour un patient traité par béclométasone, la dose de fluticasone à préconiser est habituellement la moitié de la dose de béclométasone utilisée.

Adulte :

- Asthme persistant léger (symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour, symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, DEP ou VEMS > 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP* comprise entre 20 et 30 %) : 100 à 150 µg 2 fois par jour (matin et soir).
Coût du traitement journalier : 0,32 à 0,48 euro(s).
- Asthme persistant modéré (symptômes diurnes quotidiens, crise retentissant sur l'activité et le sommeil, symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, DEP ou VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP* supérieure à 30 %) : 150 à 500 µg 2 fois par jour (matin et soir).
Coût du traitement journalier : 0,48 à 1,14 euro(s).
- Asthme persistant sévère (symptômes permanents, crises fréquentes, symptômes d'asthme nocturne fréquents, activités physiques limitées par les symptômes d'asthme, DEP ou VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, variabilité du DEP* supérieure à 30 %) : 500 à 1000 µg 2 fois par jour (matin et soir).
Coût du traitement journalier : 1,14 à 2,28 euro(s).

* la variabilité du DEP s'évalue sur la journée : (DEP du soir - DEP du matin)/½ (DEP du soir + DEP du matin), ou sur une semaine.

Enfant de plus de 4 ans (Flixotide Diskus 100 µg et Flixotide 50 µg) :

- Asthme léger à modéré : 50 à 100 µg 2 fois par jour.
Coût du traitement journalier : 0,16 à 0,32 euro(s).
- Asthme sévère : 200 µg 2 fois par jour.
Coût du traitement journalier : 0,64 euro(s).

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	4/22
SUJET				

Le rapport efficacité/sécurité de doses quotidiennes supérieures n'a pas été étudié chez l'enfant. Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace.

Enfant de 1 à 4 ans (Flixotide 50 µg) :

La posologie habituellement efficace est de 50 à 100 µg deux fois par jour, mais peu de données sont disponibles avec la fluticasone dans l'asthme sévère de l'enfant de 1 à 4 ans. Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace et d'envisager une décroissance de la dose lorsque le patient est stabilisé.
Coût du traitement journalier : 0,16 à 0,32 euro(s).

Fréquence d'administration :

La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour.
En cas d'asthme instable, la dose et le nombre de prises pourront être augmentés jusqu'à une administration en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.
Chez les enfants de plus de 4 ans, lorsque l'asthme est stabilisé par une dose quotidienne de 100 µg par jour, celle-ci pourra être administrée en 1 prise par jour lorsque les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être réaugmentés.

Mode d'administration :

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage du système d'inhalation par le patient.

Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg :

Chez les petits enfants et, de façon générale, lorsqu'il est mis en évidence chez le patient une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation adaptée est indiquée.

Après avoir agité l'appareil et enlevé le capuchon, le patient devra :

- expirer profondément,
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut,
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément,
- retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes,
- se rincer la bouche après inhalation du produit,

- l'embout buccal de l'appareil de propulsion doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.

Chaque pression sur le fond de la cartouche délivre une dose précise. La durée de la pression n'a donc pas d'importance.
Si nécessaire, retirer la cartouche, rincer l'embout à l'eau chaude, sécher et remettre la cartouche.

Flixotide Diskus 100 µg, 250 µg et 500 µg :

- Ouvrir le Diskus. Pousser le levier jusqu'en butée.
- Souffler à fond, loin du Diskus, pour vider les poumons.
- Placer l'embout buccal du Diskus entre les lèvres.
- Inspirer par la bouche aussi profondément que possible.
- Retenir brièvement la respiration.
- Refermer le Diskus.
- Se rincer la bouche après inhalation.

Une fois les 60 doses utilisées, il est inutile de forcer le levier : le Diskus doit être jeté.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité (allergie) au principe actif ou aux excipients (cf Composition).

Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg :

- Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres formes d'administration ou d'autres thérapeutiques.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se feront sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines.

Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Il conviendra d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	5/22
SUJET				

soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique). Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Précautions d'emploi :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En cas de déstabilisation de l'asthme ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

Des effets systémiques peuvent apparaître en particulier lors de traitements au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous-cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome et, plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme (cf Effets indésirables).

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses

de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Les concentrations plasmatiques retrouvées après inhalation étant faibles, le risque d'interactions médicamenteuses entraînant un retentissement clinique est en général peu probable. Néanmoins, il conviendra de rester prudent en cas d'administration concomitante de produits inhibiteurs puissants du CYP3A4 (exemple : kétoconazole, ritonavir) lors d'un traitement par fluticasone en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Toute augmentation de l'exposition systémique survenant lors de traitements associés pendant une période prolongée peut entraîner une majoration de l'effet freinateur sur l'axe corticosurrénalien. Quelques cas décrivant un retentissement clinique lié à ce type d'interaction ont été rapportés.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Liée au propionate de fluticasone :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique.

Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Liée au norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur (Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg) :

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a) contenu dans ce médicament. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. Il n'existe néanmoins actuellement pas de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du norflurane lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Allaitement :

Lié au propionate de fluticasone :

Les corticoïdes passent dans le lait.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	6/22
SUJET				

Lié au norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur (Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg) :

Le passage de HFA 134a et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux :

- Possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.
- Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation.
- Des réactions d'hypersensibilité avec manifestations cutanées ont été signalées. De rares cas d'œdèmes facial et oropharyngé ont été rapportés.
- Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg : Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Effets systémiques :

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec des doses élevées (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Ont été décrites avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures), de raréfaction du tissu osseux, de ralentissement de la croissance, de cataracte et de glaucome. L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance, en particulier chez les enfants et les sujets âgés. La recherche de la posologie minimale efficace doit être toujours recommandée en considérant le risque d'un contrôle insuffisant de l'asthme qui devra être pesé face à celui du retentissement systémique.

Fréquence très rare :

- cataracte et glaucome ;
- troubles psychiatriques : anxiété, troubles du sommeil, modification du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement observés chez l'enfant).

Fréquence indéterminée :

- dépression, agressivité (principalement chez l'enfant).

DC SURDOSAGE

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP PHARMACODYNAMIE

Glucocorticoïde par voie inhalée, anti-asthmatique (code ATC : R03BA05).

Le propionate de fluticasone en inhalation exerce une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique.

Chez l'adulte, l'effet freinateur du propionate de fluticasone sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure à 1500 µg par 24 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Propionate de fluticasone :

Après inhalation, une partie de la dose est déglutie, l'autre partie pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets. Lors d'une utilisation correcte de l'appareil, la biodisponibilité systémique absolue est de 12 à 26 % provenant presque exclusivement de la résorption pulmonaire. Sa biodisponibilité orale est quasi nulle.

Après administration orale de fluticasone, 87 à 100 % de la dose est excrétée dans les fèces dont une partie sous forme inchangée (de 20 % pour une dose de 1 mg jusqu'à 75 % pour une dose de 16 mg).

Il existe un important effet de premier passage hépatique. 98 % de la dose administrée par voie IV est éliminée en 3 à 4 heures et la demi-vie terminale d'élimination plasmatique est d'environ 8 heures.

Le volume de distribution est voisin de 300 litres.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %. Le propionate de fluticasone est principalement métabolisé par le cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 sous forme de métabolites sans effet corticoïde.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur (Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg) :

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide, la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).

Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique, n'ont pas mis

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	7/22
SUJET				

en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Flixotide 50 µg, 125 µg et 250 µg :

Durée de conservation :

- Flixotide 50 µg et 125 µg : 2 ans.
- Flixotide 250 µg : 18 mois.

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

Récipient sous pression : Ne pas exposer à une température supérieure à 50 °C ni au soleil, ne pas percer, ne pas jeter au feu, même vide.

Flixotide Diskus 100 µg, 250 µg et 500 µg :

Durée de conservation :

- Flixotide Diskus 100 µg : 2 ans.
- Flixotide Diskus 250 µg et 500 µg : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400933670375 (1993, RCP rév 15.02.2013) Flixotide 50 µg.
3400933670665 (1993, RCP rév 15.02.2013) Flixotide 125 µg.
3400933670894 (1993, RCP rév 15.02.2013) Flixotide 250 µg.
3400933933074 (1995, RCP rév 15.02.2013) Flixotide Diskus 100 µg.
3400933933364 (1995, RCP rév 15.02.2013) Flixotide Diskus 250 µg.
34009339336327 (1995, RCP rév 15.02.2013) Flixotide Diskus 500 µg.

Mis sur le marché en 1997 (Flixotide 250 µg et Flixotide Diskus 500 µg), 1999 (Flixotide 125 µg et Flixotide Diskus 250 µg) et 2001 (Flixotide 50 µg et Flixotide Diskus 100 µg).

Prix : 9,64 euros (120 doses 50 µg).
17,95 euros (120 doses 125 µg).
34,23 euros (120 doses 250 µg).
9,64 euros (60 doses Diskus 100 µg).
17,95 euros (60 doses Diskus 250 µg).
34,23 euros (60 doses Diskus 500 µg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles. 78163 Marly-le-Roi cdx

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic : Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	8/22
SUJET				

*VENTOLINE® 100 µg salbutamol

FORMES et PRÉSENTATIONS

Suspension pour inhalation : Flacon pressurisé de 200 doses avec valve doseuse et embout buccal.

COMPOSITION

	<i>p dose</i>
Salbutamol (DCI)	100 µg
(sous forme de sulfate : 120,5 µg/dose)	

Gaz propulseur : norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a).

DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la crise d'asthme.
- Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive.
- Prévention de l'asthme d'effort.
- Test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Prévention de l'asthme d'effort :

Inhalation de 1 à 2 bouffées, 15 à 30 minutes avant l'exercice.

Traitement de la crise d'asthme et des exacerbations :

Dès les premiers symptômes, inhaler 1 à 2 bouffées.

La dose de 1 à 2 bouffées est généralement suffisante pour traiter une gêne respiratoire. En cas de persistance des symptômes, elle peut être renouvelée quelques minutes plus tard.

La dose quotidienne ne doit habituellement pas dépasser 15 bouffées par 24 heures. Au-delà de cette dose, le patient doit être informé qu'une consultation médicale est nécessaire afin de réévaluer la conduite thérapeutique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

En cas de crise d'asthme aiguë grave ou d'exacerbation aiguë sévère de bronchopneumopathie chronique obstructive, il convient d'administrer 2 à 6 bouffées à renouveler toutes les 5 à 10 minutes en attendant la prise en charge par une structure d'urgence pré-hospitalière. Dans ces situations, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est recommandée car elle contribue à améliorer la diffusion pulmonaire du salbutamol administré par voie inhalée. Néanmoins, le déclenchement de l'aérosol-doseur à plusieurs reprises dans la chambre d'inhalation pouvant diminuer la dose totale inhalée, le patient devra inhaler le produit immédiatement après chaque déclenchement

(ou éventuellement chaque série de deux déclenchements successifs) de l'aérosol-doseur dans la chambre d'inhalation. L'administration sera ensuite répétée par cycles successifs. L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation. Une oxygénothérapie et la mise en route d'une corticothérapie par voie systémique doivent être envisagées.

Coût par inhalation : 0,03 euro(s).

Mode d'administration :

Inhalation par distributeur avec embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil par le patient. En cas de mise en évidence chez le patient d'une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est indiquée. D'autres spécialités à base de salbutamol mieux adaptées à ces patients sont également disponibles.

Après avoir agité l'appareil et enlevé le capuchon, le patient devra :

- expirer profondément ;
- présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut ;
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément ;
- retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes ;
- l'embout buccal de l'appareil de propulsion doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.

DC CONTRE-INDICATIONS

Intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit). Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Informez le patient qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, en cas de crise d'asthme, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé.

Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	9/22
SUJET				

évolution vers un état de mal asthmatique. Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir au préalable dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Chez les patients asthmatiques adultes, l'association à un traitement anti-inflammatoire continu doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2 mimétiques par voie inhalée. Le patient doit dans ce cas être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Précautions d'emploi :

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

Le salbutamol administré par voie inhalée avec cet aérosol-doseur peut être, aux doses usuelles, normalement utilisé chez les malades atteints d'hyperthyroïdie, de troubles coronariens, de cardiomyopathie obstructive, de troubles du rythme ventriculaire, d'hypertension artérielle, de diabète sucré, contrairement au salbutamol administré par voie orale ou injectable qui ne doit être prescrit qu'avec prudence dans ces situations.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Salbutamol :

En clinique, il existe un recul important, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on puisse conclure à l'innocuité du salbutamol pendant la grossesse.

En conséquence, le salbutamol par voie inhalée peut être administré en cas de grossesse.

Lors de l'administration pendant la grossesse : l'accélération du rythme cardiaque foetal peut être observée parallèlement à la tachycardie maternelle. Il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.

De même, les valeurs de la glycémie post-natale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.

En cas d'administration avant l'accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2 mimétiques.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

L'étude des fonctions de reproduction menée chez l'animal n'a pas mis en évidence d'effet néfaste de l'administration de HFA 134a (ou tétrafluoroéthane) contenu dans ce médicament.

Néanmoins, chez la femme enceinte, le retentissement de l'administration de HFA 134a en cours de grossesse n'est pas connu.

Allaitement :

Les bêta-2 mimétiques passent dans le lait maternel.

Le passage du gaz propulseur, le norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), et de ses métabolites dans le lait n'est pas connu.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$), et très rare ($< 1/10\ 000$) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : oedème angioneurotique, urticaire, prurit, bronchospasme, hypotension, collapsus	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie*	Très rare
Affections du système nerveux	Céphalées, tremblements	Fréquent
Affections psychiatriques	Troubles du comportement : nervosité, agitation	Très rare
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
	Palpitations	Peu fréquent
	Arythmies cardiaques (incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Très rare
Affections vasculaires	Vasodilatation périphérique	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme paradoxal**	Très rare
Affections gastro-intestinales	Irritation de la bouche et de la gorge	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques	Crampes musculaires	Peu fréquent

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	10/22
SUJET				

et systémiques

* Les bêta-2 mimétiques administrés à très fortes doses peuvent entraîner des hypokaliémies.

** Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme paradoxal à la suite de l'inhalation. Ne pas renouveler l'administration de ce médicament et utiliser un autre médicament bronchodilatateur à action rapide pour soulager le bronchospasme. Le traitement devra alors être réévalué pour envisager, le cas échéant, la prescription d'une alternative thérapeutique. Les bêta-2 mimétiques à fortes doses peuvent entraîner des hyperglycémies réversibles à l'arrêt du traitement.

DC SURDOSAGE

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables. L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire, nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action rapide et de courte durée par voie inhalée (R : système respiratoire).

Le salbutamol est un agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques présentant une action beaucoup plus sélective sur les récepteurs bêta-2.

Après inhalation, le salbutamol exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique, assurant ainsi une bronchodilatation rapide, significative en quelques minutes, et persistant pendant 4 à 6 heures.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Salbutamol :

Après inhalation, les concentrations plasmatiques observées aux doses usuelles sont négligeables (10 à 50 fois inférieures à celles observées per os ou en injection). Il n'y a pas de corrélation entre les taux sanguins et la courbe d'efficacité. Après résorption pulmonaire, l'élimination essentiellement urinaire se fait en partie sous forme active et en partie sous forme de métabolites inactifs.

Norflurane (tétrafluoroéthane ou HFA 134a), gaz propulseur :

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption de HFA 134a est très faible et rapide, la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes. Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).

Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trifluoroacétique.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
2 ans.

Récipient sous pression : ne pas exposer à une chaleur supérieure à 30 °C, ni au soleil ; ne pas percer ; ne pas jeter au feu, même vide.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Le médecin devra informer le patient qu'il doit nettoyer son aérosol-doseur au moins une fois par semaine.

Les instructions de nettoyage sont :

- séparer la cartouche de l'applicateur en plastique et retirer le capuchon ;
- rincer soigneusement l'applicateur en plastique sous l'eau tiède ;
- sécher soigneusement l'applicateur aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur ;
- une fois ces opérations effectuées, remettre en place la cartouche métallique et le capuchon.

Ne pas plonger la cartouche métallique dans l'eau.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400934438738 (1997, RCP rév 31.07.2008).

Mis sur le marché en 1998.

Prix : 5,06 euros (200 doses).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles. 78163 Marly-le-Roi cdx

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	11/22
SUJET				

*SINGULAIR® 4 mg montelukast

FORMES et PRÉSENTATIONS

Granulés (blancs) à 4 mg : Sachets-dose, boîte de 28.

COMPOSITION

	p sachet
Montelukast (DCI) sodique exprimé en montelukast	4 mg

Excipients : mannitol, hyprolose (E 463), stéarate de magnésium.

DC INDICATIONS

Singulair est indiqué en traitement additif chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

Singulair peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients âgés de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée (cf Posologie et Mode d'administration).

Singulair est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Ce médicament doit être administré à l'enfant sous la surveillance d'un adulte. Chez l'enfant de 6 mois à 5 ans, la posologie préconisée est de 1 sachet de granulés à 4 mg par jour le soir. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Les données d'efficacité à partir d'essais cliniques réalisés chez l'enfant de 6 mois à 2 ans présentant un asthme persistant sont limitées. La réponse au traitement par le montelukast doit être évaluée après 2 à 4 semaines, le traitement doit être interrompu devant l'absence de réponse. Singulair 4 mg, granulés ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 6 mois. Coût du traitement journalier : 1,00 euro(s).

Administration des granulés Singulair :

Les granulés Singulair peuvent être administrés directement dans la bouche ou mélangés avec une cuillère de nourriture de préférence semi-liquide froide ou à température ambiante (compote de pommes, glace, carottes et riz par exemple). Le sachet ne doit être ouvert qu'au moment de la prise. Après ouverture, la dose complète de granulés de Singulair doit être administrée immédiatement (dans les 15 minutes). S'ils sont mélangés à de la nourriture, les granulés de Singulair ne doivent pas être conservés en vue d'une administration

ultérieure. Les granulés de Singulair ne sont pas destinés à être dissous dans du liquide. Cependant, des boissons peuvent être prises après administration. Les granulés Singulair peuvent être administrés sans tenir compte du moment de l'ingestion alimentaire.

Recommandations générales :

L'effet thérapeutique de Singulair sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Les patients devront être informés qu'ils doivent poursuivre leur traitement même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La posologie est la même quel que soit le sexe du patient.

Singulair utilisé comme une alternative à la corticothérapie par voie inhalée à faibles doses dans l'asthme persistant léger :

Le montelukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. L'utilisation du montelukast comme alternative thérapeutique aux corticoïdes inhalés à faibles doses ne doit être envisagée que chez les enfants de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger et n'ayant pas présenté d'épisodes récents de crises d'asthme sévères ayant nécessité une corticothérapie par voie orale et dont l'incapacité à adhérer à une corticothérapie par voie inhalée est démontrée (cf Indications). Un asthme persistant léger est caractérisé par des symptômes diurnes se manifestant plus d'une fois par semaine mais moins d'une fois par jour, des symptômes nocturnes plus de deux fois par mois mais moins d'une fois par semaine, une fonction pulmonaire normale entre les crises. Si au cours du suivi le contrôle de l'asthme est jugé insuffisant (en général, dans le mois qui suit), l'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire additionnel ou différent doit être envisagée selon un schéma de prise en charge par étape. Le contrôle de l'asthme doit être régulièrement évalué chez ces patients.

Singulair utilisé comme traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez l'enfant de 2 à 5 ans :

Chez les enfants de 2 à 5 ans, la bronchoconstriction induite par l'effort peut être la manifestation prédominante d'un asthme persistant qui nécessite un traitement par corticoïdes inhalés. La réponse au traitement par le montelukast devra être évaluée après 2 à 4 semaines. Si l'effet est insuffisant, un traitement complémentaire ou différent devra être envisagé.

Administration de Singulair avec les autres traitements de l'asthme :

Lorsque Singulair est utilisé en traitement additif aux corticoïdes inhalés, il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale aux corticoïdes inhalés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Des comprimés pelliculés dosés à 10 mg sont disponibles pour l'adulte et l'adolescent à partir de

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	12/22
SUJET				

15 ans.

Des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont disponibles pour l'enfant de 6 à 14 ans.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Chez les très jeunes enfants (6 mois à 2 ans), l'avis d'un pédiatre ou d'un pneumologue est requis pour établir le diagnostic d'asthme persistant.

Il conviendra d'avertir les patients que le montélukast par voie orale n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme, et qu'ils doivent toujours avoir à disposition dès la survenue d'une dyspnée, le médicament destiné à les soulager dans l'immédiat. En cas de dyspnée ou de crise d'asthme, un bêta-2-mimétique à action immédiate et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé. Les patients devront être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide si les besoins en bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée par voie inhalée venaient à augmenter.

Il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale aux corticoïdes administrés par voie inhalée ou par voie orale.

Il n'existe pas de données démontrant qu'il est possible de diminuer la dose de corticoïdes administrés par voie orale lorsqu'un traitement par le montélukast est instauré.

Rarement, il a été décrit chez des patients recevant des médicaments antiasthmatiques, dont fait partie le montélukast, la survenue d'une hyperéosinophilie parfois associée à des symptômes de vascularite s'inscrivant dans le syndrome de Churg-Strauss qui lui-même est souvent traité par la corticothérapie par voie systémique. Ces cas ont souvent, mais pas toujours, été décrits lors de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie orale. L'imputabilité des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes dans l'émergence de syndrome de Churg-Strauss ne peut ni être affirmée ni être exclue. Les médecins doivent rester vigilants lors de l'apparition d'une hyperéosinophilie, de signes de vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'une complication cardiaque et/ou de neuropathie chez leurs patients. Le cas des patients développant de tels symptômes doit être réévalué ainsi que les traitements administrés.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

- Le montélukast peut être administré avec les autres traitements habituellement utilisés en prévention et en traitement de fond de l'asthme. Les études d'interactions réalisées aux doses préconisées de montélukast n'ont pas mis en évidence de conséquences cliniques importantes liées à un effet sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : théophylline, prednisone, prednisolone, contraceptifs oraux

(éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1), terfénadine, digoxine et warfarine.

- L'administration de phénobarbital chez les sujets traités par montélukast a entraîné une diminution d'environ 40 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du montélukast. Le montélukast est métabolisé par le CYP 3A4. Par conséquent, la prudence est requise, en particulier chez les enfants, lors de l'administration concomitante de montélukast et de médicaments inducteurs du CYP 3A4 comme la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine.
- Des études in vitro ont montré que le montélukast est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP 2C8. Néanmoins, les résultats d'une étude clinique ayant pour objectif l'étude des interactions entre montélukast et rosiglitazone (substrat de référence du CYP 2C8) n'ont pas mis en évidence d'effet inhibiteur du montélukast sur le CYP 2C8 in vivo. Par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions pharmacocinétiques significatives lorsque le montélukast est utilisé en association à des médicaments métabolisés par cette enzyme (par exemple, paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide).

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou le développement embryonnaire/foetal.

Des données limitées issues des bases de données disponibles sur la grossesse ne suggèrent pas de relation causale entre Singulair et des malformations (telles que anomalies des membres) rarement rapportées au plan mondial depuis la mise sur le marché.

Singulair ne sera utilisé au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement :

Des études chez le rat ont montré que le montélukast est excrété dans le lait (cf Sécurité préclinique). On ne sait pas si le montélukast est excrété dans le lait maternel.

Singulair ne sera utilisé au cours de l'allaitement que si nécessaire.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Il n'est pas attendu que le montélukast ait un effet sur l'aptitude d'un patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, dans de très rares cas, des patients ont rapporté une somnolence ou des étourdissements.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	13/22
SUJET				

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Le montélukast a été étudié au cours d'essais cliniques réalisés chez des patients présentant un asthme persistant :

- en comprimés pelliculés à 10 mg chez environ 4000 patients adultes âgés de 15 ans et plus ;
- en comprimés à croquer à 5 mg chez environ 1750 enfants âgés de 6 à 14 ans ;
- en comprimés à croquer à 4 mg chez 851 enfants âgés de 2 à 5 ans ;
- et en granulés à 4 mg chez 175 enfants de 6 mois à 2 ans.

Le montélukast a été étudié au cours d'essais cliniques réalisés chez des patients présentant un asthme intermittent :

- en granulés et comprimés à croquer à 4 mg chez 1038 enfants âgés de 6 mois à 5 ans.

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables suivants, imputables au médicament, ont été rapportés fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez des patients traités par montélukast et avec une incidence supérieure à celle des patients traités par placebo :

Adultes âgés de 15 ans et plus (deux études de 12 semaines ; n = 795) :

- Troubles neurologiques : céphalées.
- Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales.

Enfants âgés de 6 à 14 ans (une étude de 8 semaines, n = 201 ; et deux études de 56 semaines, n = 615) :

- Troubles neurologiques : céphalées.

Enfants âgés de 2 à 5 ans (une étude de 12 semaines, n = 461 ; et une étude de 48 semaines, n = 278) :

- Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : soif.

Enfants âgés de 6 mois à 2 ans (une étude de 6 semaines ; n = 175) :

- Troubles neurologiques : hyperkinésie.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme.
- Troubles gastro-intestinaux : diarrhée.
- Manifestations cutanées et sous-cutanées : dermatite eczémateuse, rash.

Dans les essais cliniques, le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les quelques patients ayant reçu un traitement prolongé allant jusqu'à 2 ans pour des adultes

et jusqu'à 12 mois pour des enfants de 6 à 14 ans. Au total, 502 enfants de 2 à 5 ans ont été traités par montélukast pendant au moins 3 mois, 338 pendant 6 mois ou plus et 534 patients pendant 12 mois ou plus. Le profil de sécurité ne s'est pas modifié non plus chez ces patients ayant reçu un traitement prolongé. Le profil de sécurité ne s'est pas modifié chez les enfants de 6 mois à 2 ans ayant reçu un traitement allant jusqu'à 3 mois.

Expérience acquise depuis la mise sur le marché :

Les effets indésirables, rapportés depuis la mise sur le marché, sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organe et par terminologie conventionnelle des effets indésirables. Les catégories de fréquence sont estimées sur la base des essais cliniques correspondants.

La catégorie de fréquence est définie pour chaque effet indésirable par l'incidence rapportée dans la base des essais cliniques : 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 ($< 1/10\ 000$).

<i>Infections et infestations :</i>	
Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures ⁽¹⁾
<i>Troubles hématologiques et du système lymphatique :</i>	
Rare	Augmentation du risque de saignement
<i>Troubles du système immunitaire :</i>	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie
Très rare	Infiltration éosinophile hépatique
<i>Troubles psychiatriques :</i>	
Peu fréquent	Rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, irritabilité, anxiété, fébrilité, agitation incluant agressivité et comportement hostile, dépression
Rare	Tremblements
Très rare :	Hallucinations, idées suicidaires avec tentatives de suicide
<i>Troubles du système nerveux :</i>	
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie/hypoesthésie, somnolence, convulsions
<i>Troubles cardiaques :</i>	
Rare	Palpitations
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</i>	
Peu fréquent	Épistaxis
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	
Fréquent	Diarrhée ⁽²⁾ , nausée ⁽²⁾ , vomissements ⁽²⁾
Peu fréquent	Sécheresse de la bouche, dyspepsie
Très rare	Syndrome de Churg-Strauss (SCS), cf Mises en garde et Précautions d'emploi

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	14/22
SUJET				

<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	
Fréquent	Augmentation des transaminases sériques (ALAT, ASAT)
Très rare	Hépatite (incluant atteinte hépatique cholestatique, cytolytique ou mixte)
<i>Troubles cutanés et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent	Rash cutané ⁽²⁾
Peu fréquent	Ecchymoses, urticaire, prurit
Rare	Angio-oedème
Très rare	Érythème noueux
<i>Troubles musculosquelettiques et systémiques :</i>	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, crampes musculaires
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Fréquent	Pyrexie ⁽²⁾
Peu fréquent	Asthénie/sensation de fatigue, malaise, oedème

⁽¹⁾ Cet effet indésirable, rapporté comme « Très fréquent » chez les patients ayant reçu du montélukast, était déjà rapporté comme « Très fréquent » chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques.

⁽²⁾ Cet effet indésirable, rapporté comme « Fréquent » chez les patients ayant reçu du montélukast, était déjà rapporté comme « Fréquent » chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques.

DC SURDOSAGE

Il n'y a pas de données spécifiques disponibles sur le traitement d'un surdosage par le montélukast. Au cours des études menées dans l'asthme persistant, le montélukast a été administré aux patients adultes à des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 22 semaines et, dans des études à court terme, à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 1 semaine environ, sans événements indésirables importants au plan clinique.

Des cas de surdosage aigu ont été rapportés depuis la mise sur le marché et au cours des études cliniques réalisées avec le montélukast. Ces cas concernaient des enfants et des adultes ayant absorbé des doses allant jusqu'à 1000 mg (environ 61 mg/kg chez un enfant de 42 mois). Les données cliniques et les résultats biologiques correspondaient au profil de sécurité décrit chez les adultes et les enfants. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable dans la majorité des cas décrits. Les événements les plus fréquemment rapportés correspondaient au profil de sécurité connu du montélukast, incluant : douleurs abdominales, somnolence, soif, maux de tête, vomissements et hyperactivité psychomotrice.

Aucune donnée permettant d'établir si le montélukast est dialysable par voie péritonéale ou par hémodialyse n'est disponible.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : antagoniste des récepteurs aux leucotriènes (code ATC : R03DC03).

Les leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl-leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sont des eicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire ; ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs pro-asthmatiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT) présents dans les voies aériennes respiratoires de l'Homme où ils induisent un effet bronchoconstricteur, une augmentation de la sécrétion de mucus, de la perméabilité vasculaire et du recrutement des éosinophiles.

Le montélukast est actif par voie orale et se lie sélectivement au récepteur CysLT₁ avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montélukast a inhibé la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD₄ dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration orale de montélukast. L'ajout d'un bêta-2-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montélukast. Le traitement par montélukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, l'administration de montélukast a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les enfants. Dans une autre étude, le traitement par montélukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles mesuré dans l'expectoration. Chez les adultes et les enfants et adolescents de 2 à 14 ans, le montélukast, comparé au placebo, a diminué le taux d'éosinophiles mesuré dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme.

Dans les études cliniques menées chez les adultes, l'administration de montélukast 10 mg en une prise par jour, a montré des améliorations significatives par rapport au placebo, du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) matinal (10,4 % contre 2,7 % par rapport aux valeurs initiales), du débit expiratoire de pointe (DEP) du matin (24,5 l/min contre 3,3 l/min par rapport aux valeurs initiales) et une diminution significative par rapport au placebo de la consommation totale de bêta-2-mimétiques « à la demande » (- 26,1 % contre - 4,6 % par rapport aux valeurs initiales). L'amélioration des scores symptomatiques diurnes et nocturnes de l'asthme a été significativement plus importante que sous placebo.

Les études menées chez les adultes ont montré que l'effet clinique du montélukast s'ajoute à celui des corticoïdes administrés par voie inhalée (% de changement par rapport au début de l'étude pour l'association béclométasone inhalée et montélukast contre béclométasone, concernant respectivement : le VEMS : 5,43 % contre 1,04 % ; la consommation de bêtamimétiques à la demande : - 8,70 % contre 2,64 %). Comparée à l'administration de béclométasone par voie inhalée (200 µg 2 fois par jour administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation), l'administration de montélukast a entraîné une réponse initiale plus rapide, bien qu'après 12 semaines un effet

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	15/22
SUJET				

thérapeutique supérieur en moyenne ait été mis en évidence avec la béclométasone (% de changement par rapport au début de l'étude pour le montélukast contre la béclométasone, concernant respectivement le VEMS : 7,49 % contre 13,3 % ; la consommation de bêta-2-mimétiques « à la demande » : - 28,28 % contre - 43,89 %).

Cependant, comparé à la béclométasone, chez un fort pourcentage de patients traités par montélukast, il a été observé une réponse clinique similaire (par exemple chez 50 % des patients traités par la béclométasone, il a été observé une amélioration du VEMS de l'ordre de 11 % ou plus par rapport aux valeurs initiales, alors qu'environ 42 % des patients traités par montélukast ont obtenu la même réponse).

Dans une étude de 8 semaines menée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, le montélukast 5 mg administré en une prise par jour, a amélioré la fonction respiratoire (VEMS 8,71 % contre 4,16 % par rapport aux valeurs initiales ; débit expiratoire de pointe matinal 27,9 l/min contre 17,8 l/min par rapport aux valeurs initiales) et diminué la consommation de bêta-2-mimétiques « à la demande » (- 11,7 % contre + 8,2 % par rapport aux valeurs initiales) de façon significative par rapport au placebo.

Une étude réalisée sur 12 mois a comparé l'efficacité du montélukast (5 mg/jour) à celle de la fluticasone inhalée (200 µg/jour) sur le contrôle de l'asthme, chez des enfants de 6 à 14 ans présentant un asthme persistant léger. Sur le critère principal de l'étude, pourcentage de jours sans recours à un traitement symptomatique de secours, l'analyse des résultats retrouve une non infériorité du montélukast par rapport à la fluticasone. En moyenne, sur la période de traitement de 12 mois, le pourcentage de jours sans utilisation d'un traitement symptomatique de secours a augmenté de 61,6 % à 84,0 % dans le groupe montélukast et de 60,9 % à 86,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les deux groupes de - 2,8 % (IC 95 % = [- 4,7 % ; - 0,9 %]) était statistiquement significative (méthode des moindres carrés), mais dans les limites de non-infériorité clinique prédéfinies.

Le montélukast et la fluticasone ont tous deux également amélioré les critères secondaires choisis dans l'étude pour évaluer le contrôle de l'asthme au cours des 12 mois de traitement :

La moyenne des VEMS a augmenté de 1,83 l à 2,09 l dans le groupe montélukast et de 1,85 l à 2,14 l dans le groupe fluticasone. La différence entre l'augmentation moyenne du VEMS dans les groupes montélukast et fluticasone, établie par la méthode des moindres carrés, était de - 0,02 l (IC 95 % = [- 0,06 l ; 0,02 l]).

Ces augmentations moyennes du VEMS par rapport à la valeur initiale, exprimées en pourcentage des valeurs individuelles théoriques, ont été de 0,6 % dans le groupe montélukast et de 2,7 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée sur ce critère entre les deux groupes : - 2,2 % par rapport aux valeurs initiales (IC 95 % = [- 3,6 % ; - 0,7 %]) était significative (méthode des moindres carrés).

Le pourcentage de jours avec utilisation de bêta-2-mimétiques a diminué de 38,0 % à 15,4 % dans le groupe montélukast et de 38,5 % à 12,8 % dans le groupe fluticasone. La différence retrouvée entre les 2 groupes sur ce critère : 2,7 % (IC 95 % = [0,9 ; 4,5]) était significative (méthode des moindres carrés).

Le pourcentage de patients ayant présenté une crise d'asthme (définie dans l'étude par la nécessité soit d'une corticothérapie orale, soit d'une consultation non prévue chez le médecin ou dans un service d'urgence, soit d'une hospitalisation) était de 32,2 % dans le groupe montélukast et de 25,6 % dans le groupe fluticasone, le odd-ratio marquant une différence significative entre les 2 groupes : valeur = 1,38 ; (IC 95 % = [1,04 ; 1,84]).

Le pourcentage de patients ayant eu recours aux corticoïdes systémiques durant l'étude (pour la majorité par voie orale) était de 17,8 % dans le groupe montélukast et de 10,5 % dans le groupe fluticasone. La différence entre les deux groupes était significative : 7,3 % (IC 95 % = [2,9 ; 11,7]) (méthode des moindres carrés).

Dans une étude de 12 semaines menée chez des enfants de 2 à 5 ans, contrôlée contre placebo, le montélukast 4 mg administré en une prise par jour a amélioré les paramètres utilisés pour l'évaluation du contrôle de l'asthme par rapport au placebo, indépendamment des traitements concomitants (corticothérapie ou traitement à base de cromoglycate de sodium par voie inhalée ou par nébulisation) ; 60 % des patients ne prenaient pas d'autres traitements. Le montélukast a amélioré les symptômes diurnes (y compris toux, sifflement, difficulté à respirer et limitation de l'activité) et nocturnes par rapport au placebo. Le montélukast a également permis la diminution de la consommation de bêta-2-mimétiques « à la demande » et le recours aux corticoïdes administrés en cas d'aggravation de l'asthme, par rapport au placebo. Les patients recevant le montélukast ont eu plus de jours sans asthme que ceux sous placebo. L'effet du traitement a été obtenu dès la première prise.

Dans une étude de 12 mois contrôlée contre placebo, menée chez des enfants de 2 à 5 ans présentant un asthme léger avec des épisodes d'exacerbation, le montélukast 4 mg administré en une prise par jour a diminué de façon significative ($p \leq 0,01$) le taux annuel d'épisodes d'exacerbation par rapport au placebo (respectivement, 1,60 vs 2,34), le taux d'épisodes d'exacerbation étant défini par ≥ 3 jours consécutifs avec des symptômes diurnes nécessitant soit l'utilisation de bêta-2-mimétiques ou de corticoïdes (par voie orale ou inhalée), soit une hospitalisation en raison de l'asthme. Le pourcentage annuel d'épisodes d'exacerbation d'asthme a diminué de 31,9 % (IC 95 % = [16,9 ; 44,1]).

Dans une étude contrôlée contre placebo, conduite chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans présentant un asthme intermittent mais pas un asthme persistant, le traitement par montélukast a été administré pendant 12 mois, soit à raison de 4 mg en une prise par jour, soit par périodes de 12 jours, chaque période débutant à l'apparition des symptômes d'un épisode d'asthme

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	16/22
SUJET				

intermittent. Il n'a pas été observé de différence significative entre les patients traités par Singulier 4 mg et ceux recevant le placebo quant au nombre d'épisodes d'asthme aboutissant à un épisode d'exacerbation, défini comme nécessitant le recours à des soins médicaux tels qu'une visite non programmée chez un médecin, aux urgences ou à l'hôpital ou un traitement par corticoïde par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire.

L'efficacité du montélukast chez les enfants de 6 mois à 2 ans est basée sur l'extrapolation de l'efficacité démontrée chez les patients âgés de 2 ans et plus souffrant d'asthme, et sur la similarité des données de pharmacocinétique, en supposant que l'évolution de la maladie, la physiopathologie et l'effet du médicament sont sensiblement identiques entre ces populations.

Une réduction significative par rapport au placebo de la bronchoconstriction induite par l'effort a été mise en évidence dans une étude de 12 semaines menée chez les adultes (baisse maximale du VEMS de 22,33 % dans le groupe traité par montélukast contre 32,40 % dans le groupe traité par le placebo ; temps de retour à une valeur de VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 44,22 minutes contre 60,64 minutes). Cet effet a persisté pendant les 12 semaines de l'étude. Une réduction de la bronchoconstriction induite par l'effort a également été mise en évidence dans une étude à court terme menée chez les enfants de 6 à 14 ans (diminution maximale du VEMS de 18,27 % contre 26,11 % ; temps de retour à une valeur du VEMS proche d'au moins 5 % du VEMS initial : 17,76 minutes contre 27,98 minutes). Cet effet, retrouvé dans les deux études, a été observé au terme de l'intervalle de 24 heures séparant chaque prise.

Chez les patients asthmatiques intolérants à l'aspirine recevant de façon concomitante un traitement par corticoïdes inhalés et/ou per os, le traitement par montélukast a entraîné une amélioration significative par rapport au placebo du contrôle de l'asthme (VEMS + 8,55 % contre - 1,74 % par rapport aux valeurs initiales et diminution de la consommation totale de bêtamimétique, - 27,78 % contre 2,09 % par rapport aux valeurs initiales).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

Le montélukast est rapidement absorbé après administration orale. Pour le comprimé pelliculé à 10 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne (Cmax) est atteinte 3 heures (Tmax) après administration chez des adultes à jeun. La biodisponibilité orale moyenne est de 64 %. La biodisponibilité orale et la Cmax ne sont pas influencées par un repas standard. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été établies lors d'études cliniques durant lesquelles des comprimés pelliculés à 10 mg de montélukast ont été administrés sans tenir compte de l'heure des prises alimentaires.

Avec les comprimés à croquer à 5 mg, la Cmax a été observée deux heures après administration chez des adultes à jeun. La

biodisponibilité orale moyenne est de 73 % et est diminuée à 63 % par un repas standard. Après administration à jeun d'un comprimé à croquer à 4 mg chez des enfants de 2 à 5 ans, la Cmax a été atteinte deux heures après administration. La moyenne des Cmax est de 66 % supérieure à celle retrouvée chez les adultes après administration d'un comprimé à 10 mg alors que la moyenne des Cmin est inférieure.

Administrée à des adultes à jeun, la forme granulés 4 mg s'est montrée bioéquivalente à la forme comprimés à croquer 4 mg. Chez les enfants de 6 mois à 2 ans, la Cmax était atteinte 2 heures après administration de la forme granulés à 4 mg. La Cmax était près de 2 fois plus élevée que chez les adultes recevant un comprimé à 10 mg. La co-administration de compote de pommes ou d'un repas standard riche en graisses n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du montélukast en granulés comme l'ont montré les mesures des aires sous courbes des concentrations plasmatiques (ASC) mesurées : 1225,7 vs 1223,1 ngxh/ml, respectivement avec et sans compote, et 1191,8 vs 1148,5 ng.h/mL, respectivement avec et sans repas standard riche en graisses.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. A l'équilibre, le volume de distribution moyen est de 8 à 11 litres. Des études menées chez des rats ont montré un faible passage du montélukast radiomarqué à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, les concentrations des produits radiomarqués mesurées dans les autres tissus 24 h après la prise étaient faibles.

Biotransformation :

Le montélukast est largement métabolisé. Dans les études menées aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques des métabolites du montélukast sont indétectables à l'état d'équilibre chez les adultes et chez les enfants.

Les études in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains révèlent que les cytochromes P450 3A4, 2A6 et 2C9 sont impliqués dans le métabolisme du montélukast. D'après d'autres résultats obtenus in vitro sur des microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques du montélukast n'inhibent pas les cytochromes P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. La contribution des métabolites à l'effet thérapeutique du montélukast est minimale.

Élimination :

La clairance plasmatique moyenne du montélukast est de 45 ml/min chez l'adulte sain. Après l'administration orale d'une dose de montélukast radiomarqué, 86 % de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces recueillies sur 5 jours et moins de 0,2 % dans les urines. Ajouté aux estimations de la biodisponibilité orale du montélukast, ceci indique que le montélukast et ses métabolites sont excrétés quasi exclusivement par voie biliaire.

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	17/22
SUJET				

Patients à risque :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas eu d'études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Le montélukast et ses métabolites étant éliminés par voie biliaire, il ne semble pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9). L'administration de doses élevées de montélukast (20 et 60 fois la dose recommandée chez l'adulte) a entraîné une diminution des taux plasmatiques de théophylline. Cet effet n'a pas été observé à la posologie recommandée de 10 mg en une prise quotidienne.

PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE

Dans les études de toxicité menées chez l'animal, il a été observé des modifications mineures et transitoires des paramètres sanguins : transaminases (ALAT), glucose, phosphore et triglycérides. Il a été également observé une augmentation de la sécrétion salivaire, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux, de selles molles et de perturbations ioniques. Ces effets ont été observés aux doses correspondant à une exposition systémique > 17 fois celle observée à la dose thérapeutique. Chez les singes, les effets indésirables sont apparus aux doses de 150 mg/kg/jour (correspondant à une exposition systémique > 232 fois celle observée à la dose thérapeutique). Dans des études effectuées chez l'animal, le montélukast n'a pas affecté la fertilité ni les fonctions de reproduction lors d'expositions systémiques allant jusqu'à 24 fois celles observées à la dose thérapeutique en clinique. Une légère baisse du poids des nouveau-nés a été mise en évidence dans des études sur la fertilité des rates à 200 mg/kg/jour (soit une exposition systémique 69 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique). Dans les études menées chez les lapins, il a été mis en évidence une incidence plus importante d'ossification incomplète dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle pour une exposition systémique 24 fois supérieure à celle observée à la dose thérapeutique en clinique humaine. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats. Chez l'animal, le montélukast passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait.

Aucune mortalité n'est apparue chez les souris et les rats après une administration orale unique de doses de montélukast sodique allant jusqu'à 5000 mg/kg (correspondant respectivement à 15000 mg/m² et 30000 mg/m² chez les souris et les rats), dose maximale testée. Cette dose est équivalente à 25000 fois la dose quotidienne recommandée en clinique (soit pour un homme adulte d'un poids de 50 kg).

Le montélukast ne s'est pas révélé phototoxique chez les souris exposées aux UVA, UVB ou à la lumière visible, pour des doses supérieures à 500 mg/kg/jour (plus de 200 fois environ l'exposition systémique).

Le montélukast ne s'est pas révélé être mutagène lors des tests réalisés in vitro et in vivo. Le montélukast ne s'est pas révélé être carcinogène lors des études menées chez les rongeurs.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
2 ans.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400939312361 (2009, RCP rév
19.10.2011).

Prix : 27,87 euros (28 sachets).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

MSD France

34, av Léonard-de-Vinci. 92400 Courbevoie
Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40
Site web : <http://www.msd-france.com>

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	18/22
SUJET				

***TRIDÉSONIT® 0,05 %
désonide**

FORMES et PRÉSENTATIONS

Crème : Tube de 30 g.

COMPOSITION

	p 100 g
Désonide (DCI)	50 mg

Excipients : lanette SX (alcool cétostéarylique, laurylsulfate de sodium, cétostéarylsulfate de sodium), blanc de baleine synthétique (Cutina CP-A), cire d'abeille synthétique (B-Wax), vaseline, paraffine liquide légère, glycérol, laurylsulfate de sodium, acétate de calcium, sulfate d'aluminium, dextrine blanche, eau purifiée. *Conservateur* : parahydroxybenzoate de méthyle.

DC INDICATIONS

Privilégiées, où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :

- Eczéma de contact.
- Dermite atopique.

Où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels :

- Dermite de stase.
- Psoriasis en relais, dans les plis ou chez l'enfant.
- Dermite séborrhéique, à l'exception du visage.

De circonstance, pour une durée brève :

- Piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

La forme crème est plus particulièrement destinée aux lésions aiguës, suintantes.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être limité à 1 à 2 applications par jour. Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.

Le traitement de grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.

Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé. Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Infections primitives bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Lésions ulcérées.
- Acné.
- Rosacée.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité modérée expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance. Ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

Précautions d'emploi :

- Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes d'activité modérée. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.
- En cas d'infection bactérienne ou mycosique d'une dermatose corticosensible, faire précéder l'utilisation du corticoïde d'un traitement spécifique.
- Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.
- Des applications répétées et/ou prolongées de ce produit peuvent entraîner un passage systémique non négligeable du corticoïde. Des applications répétées et/ou prolongées de ce produit peuvent entraîner une hypertension oculaire chez certains patients :
 - chez les patients sans glaucome connu, un contrôle ophtalmologique est nécessaire en cas d'utilisation prolongée sur la paupière ;
 - chez les patients à risque de glaucome, l'hypertonie réactionnelle est un peu plus fréquente et une application de corticoïdes topiques doit être faite sous contrôle

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	19/22
SUJET				

ophtalmologique en cas d'utilisation supérieure à une semaine.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Aucune étude de tératogénicité n'a été effectuée avec des corticoïdes locaux.

Néanmoins, les études concernant la prise de corticoïdes per os n'ont pas mis en évidence un risque malformatif supérieur à celui observé dans la population générale.

Allaitement :

Lors d'un traitement per os, l'allaitement est à éviter car les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel.

Par voie locale, le passage transdermique et donc le risque d'excrétion du corticoïde dans le lait seront fonction de la surface traitée, du degré d'altération épidermique et de la durée du traitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité modérée peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.

Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite périorale ou bien aggraver une rosacée (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi). Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe (cf Contre-indications).

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

Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées. Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

DC SURDOSAGE

Le syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance sont des effets systémiques qui peuvent résulter d'une utilisation prolongée ou à fortes doses. Ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement qui doit être progressif (un arrêt brutal peut être à l'origine d'une insuffisance surrénale aiguë).

Traitement :

Un traitement symptomatique approprié est indiqué. Les symptômes d'un hypercorticisme aigu sont généralement réversibles. Corriger les désordres électrolytiques si nécessaire.

PP PHARMACODYNAMIE

Dermocorticoïde (D : dermatologie ; code ATC : D07AB08).

Les dermocorticoïdes sont classés en 4 niveaux d'activité selon les tests de vasoconstriction cutanée : activité très forte, forte, modérée, faible.

Tridésonit 0,05 % crème est d'activité modérée.

Actif sur certains processus inflammatoires (par exemple : hypersensibilité de contact) et l'effet prurigineux qui leur est lié. Vasoconstricteur. Inhibe la multiplication cellulaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

L'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de l'importance de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée du traitement. Ces effets sont d'autant plus à redouter que le traitement est prolongé.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :
2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM 3400931585756 (1973/1995, RCP rév 08.06.2012).

Prix : 2,52 euros (tube 30 g).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

SINCLAIR PHARMA FRANCE

35, rue d'Artois. 75008 Paris
Tél : 01 53 76 11 11. Fax : 01 53 76 12 12

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	20/22
SUJET				

CE ABLE SPACER® chambre d'inhalation

PRÉSENTATION

Able Spacer est une chambre d'inhalation en plastique transparent d'un volume de 135 ml. Elle dispose d'un adaptateur universel compatible avec tous les aérosols doseurs. Elle possède une valve qui fait partie intégrante de la chambre et ne nécessite pas d'être changée.

Sans latex.

Able Spacer existe en trois versions, en fonction de l'âge des patients :

- Able Spacer nourrissons (avec petit masque), de 0 à 9 mois (ACL 3401043577561).
- Able Spacer pédiatrique (avec masque moyen), de 9 mois à 6 ans (ACL 3401074795958).
- Able Spacer (sans masque), pour tous les patients de plus de 6 ans (ACL 3401074795897).

PROPRIÉTÉS

La chambre d'inhalation, en diminuant la vitesse des particules et leur taille, améliore le dépôt pulmonaire en réduisant le dépôt oropharyngé.

Chez l'enfant, elle permet l'administration de traitements sous forme d'aérosol doseur grâce au masque fourni. Chez l'adulte, son utilisation élimine les problèmes de synchronisation main-poumon.

Sa petite taille, son petit volume rendent son transport et son emploi faciles, ce qui améliore l'observance.

Sa forme étudiée permet de placer l'aérosol doseur à l'intérieur pour le ranger.

INDICATIONS

Tous les patients ayant besoin d'être traités par un médicament sous forme d'aérosol doseur.

MODE D'EMPLOI

- Enlever le capuchon de l'aérosol doseur.
- Enlever le capuchon d'Able Spacer et adapter le masque sur l'embout.
- Agiter le flacon de l'aérosol doseur, adapter son embout buccal à l'arrière de la chambre (membrane étoilée).
- Appuyer sur l'aérosol doseur pour déclencher une bouffée de médicament dans Able Spacer.
- Appliquer aussitôt le masque sur le visage de l'enfant en couvrant le nez et la bouche. Le maintenir ainsi pendant 10 secondes.
- Attendre au moins 30 secondes avant d'administrer une seconde bouffée, si nécessaire.
- Après utilisation, ôter l'aérosol doseur, et le ranger dans Able Spacer.
- Dès que l'âge du patient le permet, il est préférable d'inspirer directement par la bouche dans l'embout buccal au lieu d'utiliser le masque.

Remarque : Utilisé sans masque, si Able Spacer émet un sifflement, l'inspiration est trop forte. Il faut alors respirer plus lentement pour une meilleure inhalation.

Entretien :

Une fois par semaine, nettoyer Able Spacer ainsi que le masque.

Oter le capuchon, séparer les deux parties d'Able Spacer. Ne détacher ni l'embout ni la valve. Laver les différentes parties dans de l'eau tiède avec un peu de liquide vaisselle. Laisser sécher sans essuyer. Une fois la chambre d'inhalation sèche, la remonter et la ranger dans un endroit exempt de poussières.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR : 18,14 euros (code 1134783 jusqu'à 6 ans) ; 8,84 euros (code 1128423 au-delà de 6 ans).

Le renouvellement de la prise en charge de la chambre d'inhalation, du lot de valves de rechange ou de l'embout et du masque ne peut être assuré qu'au-delà d'un délai minimal de 6 mois par rapport à la prise en charge précédente.

Marquage CE.

MEDIFLUX

Parc aux Vignes. 19, allée des Vendanges
77183 Croissy-Beaubourg
Tél : 01 60 93 90 60. Fax : 01 60 06 49 82

E-mail : contact@mediflux.fr

Site web : <http://www.mediflux.fr>

Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	21/22
SUJET				

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

PAGE AU FORMAT A3

ANNEXE 2 (à rendre avec la copie)

TABLEAU DES SPÉCIALITÉS

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

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2015	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	22/22
SUJET				