



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

**Ce document a été mis en ligne par le Réseau Canopé  
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 2018

SOUS-EPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

---

Le sujet, documents et annexes compris, comporte 35 pages numérotées de 1/35 à 35/35. Dès la distribution, le candidat doit s'assurer que cet exemplaire est complet.

<b>DOCUMENT 1 – Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française</b>	p. 4/35
<b>DOCUMENT 2 – Monographies du Vidal®</b> COAPROVEL® 150 mg/12,5 mg cp pellic TAHOR® 20 mg cp pellic DAFALGAN® 500 mg cp MONURIL® 3 g glé p sol buv en sachet MONURELLE CRANBERRY® cp enr cystite	p. 5/35 à 13/35 p. 14/35 à 26/35 p. 27/35 à 30/35 p. 31/35 à 33/35 p. 34/35
<b>ANNEXE 1 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie)</b>	p. 35/35

Les réponses sont à rédiger avec soin et rigueur, de manière complète et précise, en se référant aux documents joints.

L'annexe 1, même non renseignée, est à rendre avec la copie.

La copie rendue, conformément au principe d'anonymat ne doit comporter aucun signe distinctif (nom, signature...). Ne pas utiliser d'encre rouge, ni de surligneurs (sauf sur les documents 1 et 2 qui ne sont pas à rendre).

L'usage de documents (ouvrage de référence, note personnelle...) et de matériel électronique, y compris la calculatrice, n'est pas autorisé.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 1/35

**Rédiger le commentaire technique écrit** de l'ordonnance reproduite en page 3/35, en indiquant les remarques qu'entraîne la prescription sur les points suivants :

1. Recevabilité de l'ordonnance
2. Analyse des spécialités : rendre le tableau **annexe 1** (page 35/35) avec la copie
3. Analyse du ou des dispositif(s) médical(aux), 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.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 2/35

Dr Martial JUIN  
2 rue de la Liberté  
59000 LILLE  
FRANCE  
(+33)3.31.33 .34.35  
Mail : [mjuin@gmail.com](mailto:mjuin@gmail.com)  
59 1 23480 0

Date (jour de l'examen)

Mme Gisèle LEVAYER  
Née le 06/10/1962

- COAPROVEL 150mg/12,5 mg (irbésartan 150 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg)  
1 comprimé pelliculé par jour pendant 1 mois AR 2 fois
  
- TAHOR 20 mg (atorvastatine 20 mg)  
1 comprimé pelliculé par jour pendant 1 mois AR 2 fois
  
- DAFALGAN 500 mg (paracétamol 500 mg) 1 boîte  
4 à 6 gélules par jour si besoin
  
- MONURIL 3 g (fosfomycine 3g) 1 boîte  
1 sachet dose en prise unique le matin après l'ECBU
  
- MONURELLE CRANBERRY 1 boîte  
1 comprimé par jour pendant 20 jours après la prise du MONURIL

Dr JUIN M.



*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*

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 3/35

## DOCUMENT 1

### Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française

Dénomination des médicaments en DC	Liste	Voie	Dose Maximale Adulte	
			Pour 1 dose	Pour 24 h.
Désignation				
Atorvastatine	I	Orale		80 mg
Paracétamol		Orale	1 g	4 g

## DOCUMENT 2

### COAPROVEL® 150 mg/12,5 mg cp pellic

#### FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 150 mg/12,5 mg (biconvexe ; ovale ; avec un cœur sur une face et le numéro « 2875 » gravé sur l'autre face ; pêche) : Boîtes de 30 et de 90, dans des blisters de 15.

Comprimé pelliculé à 300 mg/12,5 mg (biconvexe ; ovale ; avec un cœur sur une face et le numéro « 2876 » gravé sur l'autre face ; pêche) : Boîtes de 30 et de 90, dans des blisters de 10.

Comprimé pelliculé à 300 mg/25 mg (biconvexe ; ovale ; avec un cœur sur une face et le numéro « 2788 » gravé sur l'autre face ; rose) : Boîtes de 30 et de 90, dans des blisters de 10.

Modèles hospitaliers (tous dosages) : Boîtes de 56 x 1 comprimés dans des blisters prédécoupés en dose unitaire.

#### COMPOSITION

Comprimé à 150 mg/12,5 mg :	p cp
Irbésartan (DCI)	150 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg

Comprimé à 300 mg/12,5 mg :	p cp
Irbésartan (DCI)	300 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	12,5 mg

Comprimé à 300 mg/25 mg :	p cp
Irbésartan (DCI)	300 mg
Hydrochlorothiazide (DCI)	25 mg

*Excipients (communs) :* lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose (cp à 150 mg/12,5 mg et cp à 300 mg/12,5 mg), amidon prégélatinisé (cp à 300 mg/25 mg), dioxyde de silicone, stéarate de magnésium, oxydes de fer rouge et jaune (cp à 300 mg/25 mg). *Pelliculage :* lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 3000 (cp à 150 mg/12,5 mg et cp à 300 mg/12,5 mg), macrogol 3350 (cp à 300 mg/25 mg), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune (cp à 150 mg/12,5 mg et cp à 300 mg/12,5 mg) ou noir (cp à 300 mg/25 mg), cire de carnauba.

*Excipient à effet notoire :* lactose monohydraté : 38,5 mg par cp à 150 mg/12,5 mg ; 89,5 mg par cp à 300 mg/12,5 mg ; 53,3 mg par cp à 300 mg/25 mg.

#### INDICATIONS

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients adultes dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'irbésartan seul ou l'hydrochlorothiazide seul (cf Pharmacodynamie).

#### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

##### Posologie :

CoAprovel peut être pris en une prise par jour, pendant ou en dehors des repas.

Une adaptation des doses de chacun des composants pris individuellement (irbésartan et hydrochlorothiazide) peut être recommandée.

La substitution de la monothérapie par l'association fixe sera envisagée si elle est cliniquement appropriée :

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée avec l'hydrochlorothiazide seul ou 150 mg d'irbésartan seul.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par 300 mg d'irbésartan ou par CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Des doses supérieures à 300 mg d'irbésartan/25 mg d'hydrochlorothiazide par jour ne sont pas recommandées.

Si nécessaire, CoAprovel peut être administré avec un autre médicament antihypertenseur (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacodynamie).

##### Populations particulières :

###### Insuffisance rénale :

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, CoAprovel n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Les diurétiques de l'anse sont préférables aux thiazidiques dans cette population. Un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  ml/min (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

###### Insuffisance hépatique :

CoAprovel n'est pas indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Les thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf Contre-indications).

###### Personne âgée :

Aucune adaptation posologique de CoAprovel n'est nécessaire chez la personne âgée.

###### Population pédiatrique :

L'utilisation de CoAprovel n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents, car l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

**Mode d'administration :** Voie orale.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 5/35

## DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou à une autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Fertilité/Grossesse/Allaitement).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- L'association de CoAprovel à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (cf Interactions, Pharmacodynamie).

## DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Hypotension, patient hypovolémique : CoAprovel a rarement été associé à une hypotension symptomatique chez les patients hypertendus sans autre facteur de risque d'hypotension. Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou une hypovolémie secondaire à un traitement diurétique, une alimentation hyposodée, une diarrhée ou des vomissements. Ces anomalies doivent être corrigées avant l'initiation du traitement par CoAprovel.
- Sténose de l'artère rénale - Hypertension artérielle rénovasculaire : il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique sont traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Bien que l'on n'ait pas de données de ce type avec l'utilisation de CoAprovel, on devrait s'attendre à un effet similaire.
- Insuffisance rénale et transplantation rénale : quand CoAprovel est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation de CoAprovel chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. CoAprovel ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : cf Contre-indications. Une hyperazotémie liée à la prise de diurétiques thiazidiques peut survenir chez des patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min mais < 60 ml/min), cette association à dose fixe doit être administrée avec précaution.

- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (cf Interactions, Pharmacodynamie).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

- Insuffisance hépatique : il convient d'utiliser les thiazidiques avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie évolutive du foie car des altérations, même discrètes, de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent déclencher un coma hépatique. Il n'existe pas de données cliniques disponibles avec CoAprovel chez les patients insuffisants hépatiques.

- Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique : comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale, ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

- Hyperaldostéronisme primaire : les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation de CoAprovel n'est pas recommandée.

- Effets métaboliques et endocriniens : Les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Chez les diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux peut se révéler nécessaire. Un diabète sucré latent peut se révéler à l'occasion d'un traitement par thiazidique. Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été observées sous traitement par diurétiques thiazidiques. Cependant, à la dose de 12,5 mg contenue dans CoAprovel, des effets minimes, voire aucun effet, ont été signalés. Une hyperuricémie peut survenir ou une crise de goutte peut être déclenchée chez certains patients recevant des diurétiques thiazidiques.

- Équilibre hydroélectrolytique : Pour tout patient sous traitement diurétique, une surveillance régulière des électrolytes sériques sera effectuée à intervalles appropriés. Les thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydroélectrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte d'un déséquilibre hydroélectrolytique sont sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence,

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 6/35



agitation, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements.

L'hypokaliémie induite par les thiazidiques peut être réduite par l'association de ces diurétiques à l'irbésartan. Le risque d'hypokaliémie est plus important chez les patients porteurs d'une cirrhose hépatique, chez les patients présentant une diurèse importante, chez les patients qui reçoivent des prises orales inadéquates d'électrolytes et chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes ou par l'ACTH. Inversement, une hyperkaliémie peut survenir du fait de l'irbésartan, composant de CoAprovel, en particulier en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Un contrôle approprié du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé. Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments en potassium ou les substituts salés contenant du potassium doivent être administrés avec prudence avec CoAprovel (cf Interactions).

Il n'est pas démontré que l'irbésartan puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Une déplétion chlorée est en général peu importante et, dans la plupart des cas, ne requiert aucun traitement.

Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut être le symptôme d'une hyperparathyroïdie masquée. Les thiazidiques doivent être interrompus avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium ayant été démontrée avec les thiazidiques, il peut en résulter une hypomagnésémie.

- Lithium : l'association du lithium et de CoAprovel est déconseillée (cf Interactions).

- Test antidopage : ce médicament contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

- Général :

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë (cf Interactions). Comme avec n'importe quel agent antihypertenseur, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des

patients avec ou sans antécédents allergiques ou d'asthme bronchique. Cependant, ces réactions allergiques sont plus vraisemblables chez les patients présentant de tels antécédents. Des cas d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables). Si de telles réactions surviennent durant le traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci. Si la reprise du traitement par diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones du corps exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

- Grossesse : les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), dont CoAprovel, ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAI ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAI doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications, Fertilité/Grossesse/Allaitement).

- Lactose : ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou un déficit en lactase ne doivent pas prendre ce médicament.

- Myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé : les médicaments à base de sulfamides ou de dérivés de sulfamide peuvent provoquer une réaction idiosyncratique donnant lieu à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant un sulfamide, seuls des cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés jusqu'alors avec l'hydrochlorothiazide. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent en règle générale dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline (cf Effets indésirables).

## **DC INTERACTIONS**

### **Interactions médicamenteuses :**

- Autres antihypertenseurs : l'effet antihypertenseur de CoAprovel peut être augmenté lors de l'utilisation simultanée d'autres antihypertenseurs. L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide (à des doses allant jusqu'à 300 mg d'irbésartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide) ont été administrés sans problème de tolérance avec

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 7/35



d'autres antihypertenseurs, dont les antagonistes calciques et les bêtabloquants. Un traitement préalable par des diurétiques à dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lorsqu'un traitement par l'irbésartan avec ou sans diurétiques thiazidiques est instauré, sauf si la déplétion volémique est préalablement corrigée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Produits contenant de l'aliskiren ou un IEC : les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren, est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

- Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. A ce jour, des effets similaires ont été très rarement rapportés avec l'irbésartan. De plus, la clairance rénale du lithium étant réduite par les thiazidiques, le risque de toxicité du lithium est majoré avec CoAprovel. Par conséquent, l'association de lithium et de CoAprovel est déconseillée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Si cette association se révèle nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

- Médicaments modifiant la kaliémie : la déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide est atténuée par l'effet épargneur de potassium de l'irbésartan. Cependant, on peut s'attendre à ce que cet effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie soit potentialisé par d'autres médicaments qui induisent une perte potassique ou une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokaliémisants, les laxatifs, l'amphotéricine B, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique). A l'inverse, en se fondant sur l'expérience acquise avec les autres médicaments intervenant sur le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de CoAprovel avec des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatique (par exemple héparine sodique) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Il est recommandé une surveillance adéquate du potassium sérique chez les patients à risque (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations de la kaliémie : un dosage régulier de la kaliémie est recommandé lorsque CoAprovel est administré avec des médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations des concentrations sériques de potassium (par exemple digitaliques, antiarythmiques).

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : Lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont

administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 [COX-2], l'acide acétylsalicylique [ $> 3$  g/jour] et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

- Autres informations sur les interactions de l'irbésartan :

Dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'a pas été modifiée par l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique significatives quand l'irbésartan a été administré simultanément avec la warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9, tels que la rifampicine, sur la pharmacocinétique de l'irbésartan, n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été altérée par l'administration simultanée d'irbésartan.

- Autres informations sur les interactions de l'hydrochlorothiazide :

Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction lorsqu'ils sont administrés simultanément avec les diurétiques thiazidiques :

- Alcool : une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

- Antidiabétiques (médicaments oraux et insulines) : une adaptation posologique de l'antidiabétique peut être nécessaire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Résines (colestyramine et colestipol) : l'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. CoAprovel doit être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après ces médicaments.

- Corticostéroïdes, ACTH : une déplétion électrolytique, et en particulier une hypokaliémie, peut être aggravée.

- Digitaliques : l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les thiazidiques favorise l'apparition de troubles du rythme cardiaque induits par les digitaliques (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 8/35

antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques chez certains patients.

- Amines vasopressives (par exemple noradrénaline) : l'effet des amines vasopressives peut être atténué, mais pas suffisamment pour en exclure l'usage.

- Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine) : l'effet des myorelaxants non dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

- Médicaments hypo-uricémiants : une adaptation de la posologie des traitements hypo-uricémiants peut s'avérer nécessaire puisque l'hydrochlorothiazide peut élever le taux d'acide urique sérique. Une augmentation du dosage de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

- Sels de calcium : en réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique ou des médicaments épargneurs de calcium (par exemple traitement par la vitamine D) doivent être prescrits, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie du calcium en fonction des résultats.

- Carbamazépine : l'administration concomitante de carbamazépine et d'hydrochlorothiazide a été associée à un risque d'hyponatémie symptomatique. Il est nécessaire de surveiller les électrolytes en cas d'administration simultanée. Si possible, une autre classe de diurétiques doit être utilisée.

- Autres interactions : l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazidiques. Les agents anticholinergiques (tels que l'atropine, le bépéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. Les thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de l'amantadine. Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques (tels que cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialisent leurs effets myélosuppressifs.

## FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

### Grossesse : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) :

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC lors du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale

ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement avec un ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

### Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

CoAprovel contenant de l'hydrochlorothiazide, il n'est pas recommandé durant le premier trimestre de la grossesse. Un changement pour un traitement alternatif adapté devra être effectué avant d'envisager une grossesse.

### Allaitement :

#### Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) :

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de CoAprovel au cours de l'allaitement, CoAprovel n'est pas recommandé. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 9/35

particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

On ignore si l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la femme. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez le rat ont montré que l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait (cf Sécurité préclinique).

#### **Hydrochlorothiazide :**

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en petite quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de CoAprovel au cours de l'allaitement n'est pas recommandé. Si CoAprovel est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.

#### **Fertilité :**

L'irbésartan n'a pas présenté d'effets sur la fertilité des rats traités et leurs descendances jusqu'aux doses entraînant les premiers signes de toxicité parentale (cf Sécurité préclinique).

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte cette aptitude. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges ou de la fatigue peuvent survenir lors du traitement

### **SURDOSAGE**

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement en cas de surdosage par CoAprovel. Le patient doit être placé sous étroite surveillance ; un traitement symptomatique et le maintien des fonctions vitales seront instaurés. Les mesures à prendre dépendent du temps passé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Des mesures telles que l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique sont suggérées. Le charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage. Les dosages sanguins des électrolytes et de la créatinine devront être pratiqués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient devra être placé en décubitus et un remplissage volémique hydrosodé effectué rapidement.

Les signes cliniques les plus probables d'un surdosage par l'irbésartan seraient une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait également survenir.

Le surdosage d'hydrochlorothiazide est associé à un déficit électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) ainsi qu'à une déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus courants d'un surdosage sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut provoquer des spasmes musculaires et/ou aggraver les troubles du rythme cardiaque liés à l'utilisation concomitante de digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

L'irbésartan n'est pas hémodialysable. La proportion

d'hydrochlorothiazide éliminée par hémodialyse n'a pas été déterminée.

### **PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, associations (code ATC : C09DA04).

CoAprovel est l'association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, l'irbésartan, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces composants a un effet antihypertenseur additif, produisant une baisse de la pression artérielle plus importante que chacun de ces composants utilisés seuls.

L'irbésartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale. Il bloque tous les effets de l'angiotensine II faisant intervenir les récepteurs AT1, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT1) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine II, et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. La kaliémie n'est pas modifiée de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées en dehors des patients à risque de perturbation électrolytique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions). L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), enzyme qui génère la formation d'angiotensine II et qui dégrade également la bradykinine en métabolites inactifs. L'irbésartan ne nécessite pas d'activation métabolique pour être actif.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques n'est pas complètement connu. Les thiazidiques agissent sur les mécanismes de réabsorption électrolytique par les tubules du rein en augmentant directement l'élimination du sodium et du chlore en quantités approximativement égales. En favorisant la diurèse, l'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique, stimule l'activité de la rénine plasmatique, augmente la sécrétion d'aldostérone, avec pour conséquence l'augmentation de la kaliurèse, la perte de bicarbonate et la diminution de la kaliémie. L'administration concomitante d'irbésartan (probablement grâce au blocage de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone) tend à réduire les pertes potassiques induites par ces diurétiques. La diurèse commence 2 heures après une administration orale d'hydrochlorothiazide ; elle atteint son maximum environ 4 heures après la prise pour se maintenir pendant environ 6 à 12 heures.

La baisse de la pression artérielle avec l'association irbésartan-hydrochlorothiazide est dose-dépendante aux doses thérapeutiques recommandées. L'addition de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide à 300 mg d'irbésartan chez les patients mal contrôlés par la dose de 300 mg d'irbésartan seul, en une prise par jour, produit une baisse de la pression artérielle diastolique supplémentaire (24 heures après la prise) d'au moins 6,1 mm Hg, effet placebo déduit. L'association de 300 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a permis une réduction globale

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 10/35

de la pression artérielle pouvant atteindre 13,6/11,5 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit. Des données cliniques limitées (7 sur 22 patients) suggèrent que les patients non contrôlés par l'association à la dose de 300 mg/12,5 mg peuvent répondre à une dose plus élevée de 300 mg/25 mg. Chez ces patients, une diminution supplémentaire de la pression artérielle a été observée à la fois pour la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD), 13,3 et 8,3 mm Hg respectivement).

Une dose de 150 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, en une prise quotidienne, a permis une réduction moyenne de 12,9/6,9 mm Hg (PAS/PAD) (24 heures après la prise), effet placebo déduit, chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée. L'effet maximum survient entre 3 et 6 heures. Lors d'un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), l'association de 150 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide en une seule prise par jour a produit une baisse de la pression artérielle sur 24 heures avec une réduction moyenne sur 24 heures de 15,8/10 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit. Le rapport vallée/pic sous CoAprovel 150 mg/12,5 mg était de 100 %, mesures faites par l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle. Les rapports vallée/pic ont été respectivement de 68 % et 76 % sous CoAprovel 150 mg/12,5 mg et CoAprovel 300 mg/12,5 mg lorsque les mesures ont été prises dans le cabinet médical avec un brassard. Ces effets sur 24 heures ont été observés sans baisse excessive de la pression artérielle au pic et sont compatibles avec une réduction de la pression artérielle sûre et efficace, tout au long de l'intervalle de prise avec une administration quotidienne.

Chez les patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 25 mg seul, l'addition d'irbésartan a entraîné une réduction moyenne de PAS/PAD de 11,1/7,2 mm Hg.

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan en association avec l'hydrochlorothiazide apparaît dès la première dose ; il devient notable en 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant observé 6 à 8 semaines après le début du traitement. Lors des études de suivi à long terme, les effets de l'irbésartan/hydrochlorothiazide se sont maintenus au-delà d'un an. Quoique non spécifiquement étudié avec CoAprovel, un phénomène de rebond n'a pas été observé, que ce soit avec l'irbésartan ou avec l'hydrochlorothiazide.

L'effet sur la morbidité et la mortalité de l'association de l'irbésartan et de l'hydrochlorothiazide n'a pas été étudié. Des études épidémiologiques ont montré que le traitement à long terme par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

L'efficacité de CoAprovel est indépendante de l'âge et du sexe. Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les patients hypertendus noirs présentent une réponse sensiblement plus faible à une monothérapie par irbésartan. Quand l'irbésartan est administré en association avec de faibles doses d'hydrochlorothiazide (telles que 12,5 mg par jour), la

réponse antihypertensive des patients noirs se rapproche de celle des patients non noirs.

L'efficacité et la tolérance de CoAprovel en traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (définie par une PAD  $\geq 110$  mm Hg) ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et bras parallèles contre produit actif pendant 8 semaines. Au total, 697 patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 soit dans le groupe irbésartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg, soit dans le groupe irbésartan 150 mg. Après une semaine de traitement, les doses reçues par les patients ont été systématiquement augmentées par titration forcée (avant d'évaluer la réponse à la dose plus faible), respectivement à irbésartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ou irbésartan 300 mg.

L'étude a recruté 58 % d'hommes. L'âge moyen des patients était de 52,5 ans, 13 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et seulement 2 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Douze pour cent (12 %) des patients présentaient un diabète, 34 % une hyperlipidémie et la pathologie cardiovasculaire la plus fréquente était un angor stable chez 3,5 % des participants à l'étude. L'objectif principal de cette étude était de comparer le pourcentage de patients dont la PAD était contrôlée (PAD < 90 mm Hg) après 5 semaines de traitement. Quarante-sept pour cent (47,2 %) des patients traités par l'association ont eu une PAD < 90 mm Hg à la vallée comparé à 33,2 % des patients sous irbésartan ( $p = 0,0005$ ). La pression artérielle moyenne avant traitement était approximativement de 172/113 mm Hg dans chaque groupe de traitement et la diminution de la PAS/PAD à 5 semaines était de 30,8/24,0 mm Hg et 21,1/19,3 mm Hg respectivement dans les groupes irbésartan/hydrochlorothiazide et irbésartan ( $p < 0,0001$ ).

La nature et l'incidence des événements indésirables rapportés chez les patients traités par l'association étaient similaires à ceux du profil des événements indésirables rapportés chez les patients sous monothérapie. Pendant les 8 semaines de l'étude, il n'y a pas eu de syncope rapportée dans aucun des groupes de traitement. Dans le groupe de l'association et dans le groupe de la monothérapie, l'hypotension a été rapportée comme effet indésirable chez respectivement 0,6 % et 0 % des patients et la sensation de vertige chez respectivement 2,8 % et 3,1 % des patients.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : l'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 11/35

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

### Pharmacocinétique

L'administration concomitante de l'hydrochlorothiazide et de l'irbésartan n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de chacun des médicaments.

L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide sont des médicaments actifs par voie orale et ne nécessitent pas de biotransformation pour être actifs. Après administration orale de CoAprovel, la biodisponibilité absolue est respectivement de 60-80 % et 50-80 % pour l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité de CoAprovel. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale pour l'irbésartan et 1 à 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

La liaison de l'irbésartan aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 96 %, avec une liaison négligeable aux cellules sanguines. Le volume de distribution de l'irbésartan est de 53 à 93 litres. La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est de 68 %, et son volume apparent de distribution est de 0,83 à 1,14 l/kg.

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale : la cause en est inconnue. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157-176 et de 3-3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est de 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes 3 jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (< 20 %) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des

concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées furent observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la femme. Les valeurs des AUC et  $C_{max}$  de l'irbésartan ont été un peu plus élevées chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans) que chez les sujets jeunes (18-40 ans). Cependant, la demi-vie terminale n'a pas été significativement modifiée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. La demi-vie plasmatique moyenne de l'hydrochlorothiazide varie entre 5 et 15 heures.

Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au  $^{14}C$ , 80 à 85 % de la radioactivité plasmatique circulante peut être attribuée à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6 %). Des études in vitro ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450 ; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au  $^{14}C$ , approximativement 20 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et la radioactivité restante dans les fèces. Une quantité inférieure à 2 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé. L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais est éliminé rapidement par le rein. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures suivant la prise. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hématoencéphalique, et est excrété dans le lait maternel.

### Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les insuffisants rénaux ou chez les patients hémodialysés. L'irbésartan n'est pas épuré par hémodialyse. Chez les patients avec une clairance de la créatinine < 20 ml/min, une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'hydrochlorothiazide jusqu'à 21 heures a été rapportée.

### Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas modifiés de façon significative chez les patients présentant une cirrhose du foie légère à modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

### Sécurité préclinique

### SÉCURITE PRÉCLINIQUE

#### Irbésartan/hydrochlorothiazide :

La toxicité potentielle après administration orale de l'association irbésartan-hydrochlorothiazide a été évaluée chez les rats et les macaques dans des études d'une durée maximum de 6 mois. Il n'a pas été observé de données toxicologiques ayant une implication en thérapeutique humaine.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 12/35

Les modifications suivantes, observées chez les rats et les macaques recevant l'association irbésartan-hydrochlorothiazide dans le rapport 10/10 et 90/90 mg/kg/jour, ont également été observées lorsque l'un des deux médicaments était administré seul et/ou ont été secondaires à la baisse de la pression artérielle (aucune interaction toxique significative n'a été observée) :

- modifications rénales, caractérisées par une légère augmentation de l'urée et de la créatinine sériques, et une hyperplasie/hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, qui sont la conséquence directe de l'action de l'irbésartan sur le système rénine-angiotensine ;
- une légère diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) ;
- une décoloration de l'estomac, des ulcères et des nécroses focales de la muqueuse gastrique ont été observés chez quelques rats aux doses de 90 mg/kg/jour d'irbésartan, de 90 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide et de 10 mg/10 mg/kg/jour de l'association irbésartan-hydrochlorothiazide dans l'étude de toxicité à 6 mois. Ces lésions n'ont pas été observées chez le macaque ;
- diminution de la kaliémie due à l'hydrochlorothiazide, évitée en partie quand l'hydrochlorothiazide était donné en association avec l'irbésartan.

La plupart des effets mentionnés ci-dessus semblent dus à l'activité pharmacologique de l'irbésartan (le blocage de l'angiotensine II induit la stimulation des cellules produisant la rénine) et se produisent aussi avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ces constatations n'ont pas de rapport avec l'utilisation aux doses thérapeutiques de l'association irbésartan-hydrochlorothiazide chez l'homme.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rates recevant une association d'irbésartan-hydrochlorothiazide à des doses toxiques pour la mère. Les effets de l'association d'irbésartan-hydrochlorothiazide sur la fertilité n'ont pas été évalués dans des études sur l'animal car aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été mis en évidence chez l'animal ou chez l'homme, que ce soit avec l'irbésartan ou l'hydrochlorothiazide, administrés seuls. Cependant, un autre antagoniste de l'angiotensine II a affecté les paramètres de fertilité dans des études chez l'animal, lorsqu'il était administré seul. Ces résultats ont également été observés avec de faibles doses de cet antagoniste de l'angiotensine II lorsqu'il était administré en association avec l'hydrochlorothiazide.

Il n'a pas été mis en évidence de mutagénicité ou de clastogénicité avec l'association irbésartan-hydrochlorothiazide. Le potentiel carcinogène n'a pas été étudié chez l'animal avec l'association irbésartan-hydrochlorothiazide.

#### **Irbesartan :**

Aucune toxicité anormale systémique ou ciblée sur un organe n'a été mise en évidence aux posologies cliniquement appropriées. Dans les études non cliniques de sécurité, de fortes doses d'irbésartan ( $\geq 250$  mg/kg/jour chez le rat et  $\geq 100$  mg/kg/jour chez

le macaque) ont causé des réductions sur la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). A très fortes doses ( $\geq 500$  mg/kg/jour), des modifications dégénératives du rein (telles que néphrite interstitielle, distension tubulaire, présence de basophiles dans les tubules, augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) ont été induites par l'irbésartan chez le rat et le macaque. Ces effets furent considérés comme secondaires à une diminution de la perfusion rénale due aux effets hypotenseurs du médicament. De plus, l'irbésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires (chez le rat à des doses  $\geq 90$  mg/kg/jour et chez le macaque à des doses  $\geq 10$  mg/kg/jour). L'action pharmacologique de l'irbésartan a été considérée comme étant la cause de toutes ces modifications. Chez l'homme, aux doses thérapeutiques d'irbésartan, une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires n'apparaît pas avoir d'implication. L'irbésartan n'a montré aucun signe de mutagénicité, de clastogénicité ou de carcinogénicité.

Dans les études cliniques menées chez le rat mâle et femelle, la fécondité et la performance de reproduction n'ont pas été affectées même à des doses orales d'irbésartan entraînant une certaine toxicité parentale (de 50 à 650 mg/kg/jour), y compris la mortalité à la dose la plus élevée. Aucun effet significatif n'a été observé sur le nombre de corpora lutea, d'implants ou de fœtus vivants. L'irbésartan n'a pas affecté la survie, le développement et la reproduction de la descendance. Les études chez l'animal démontrent que l'irbésartan radiomarqué est détecté dans les fœtus chez le rat et chez le lapin. Chez la rate allaitante, l'irbésartan est excrété dans le lait. Les études menées chez l'animal avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou œdème sous-cutané) chez les fœtus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants, y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

#### **Hydrochlorothiazide :**

Malgré l'existence de données ambiguës sur l'effet génotoxique ou cancérigène dans certains modèles expérimentaux, la longue expérience de l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ne permet pas de montrer une association entre son utilisation et une augmentation des néoplasmes.

#### **MODALITÉS DE CONSERVATION**

*Durée de conservation* : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

#### **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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 13/35



## TAHOR® 20 mg cp pellic

### FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 10 mg (blanc, rond, de 5,6 mm de diamètre, gravé « 10 » sur une face et « ATV » sur l'autre face), à 20 mg (blanc, rond, de 7,1 mm de diamètre, gravé « 20 » sur une face et « ATV » sur l'autre face), à 40 mg (blanc, rond, de 9,5 mm de diamètre, gravé « 40 » sur une face et « ATV » sur l'autre face), et à 80 mg (blanc, rond, de 11,9 mm de diamètre, gravé « 80 » sur une face et « ATV » sur l'autre face) : Boîtes de 28, sous plaquettes thermoformées de 7 ; boîtes de 90, sous plaquettes thermoformées de 10.

Modèles hospitaliers : Boîtes de 50, sous plaquettes thermoformées de 10.

Comprimé à croquer à 10 mg (blanc à blanc cassé, avec des taches roses à violettes, rond, gravé avec « 10 » sur une face et « LCT » sur l'autre face, mesurant 7,1 mm de diamètre) et à 20 mg (blanc à blanc cassé, avec des taches roses à violettes, rond, gravé avec « 20 » sur une face et « LCT » sur l'autre face, mesurant 8,7 mm de diamètre) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

### COMPOSITION

	p cp
Atorvastatine (DCI) calcique trihydratée exprimée en atorvastatine	10 mg
ou	20 mg
ou	40 mg
ou	80 mg

#### Excipients :

**Comprimés pelliculés :** Noyau : carbonate de calcium, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, polysorbate 80, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium. **Pelliculage :** hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), talc. **Émulsion anti-mousse :** siméticone, stéarates émulsifiants (tristéarate de polyéthylèneglycol sorbitane, stéarate de polyéthoxylate, glycérides), épaississants (méthylcellulose, gomme xanthane), acide benzoïque, acide sorbique, acide sulfurique.

**Comprimés à croquer :** carbonate de calcium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, polysorbate 80, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, amidon de maïs pré-gélatinisé, mannitol (E421), aspartam (E951), sucralose (E955), parfum raisin (maltodextrine, concentré de jus de raisin, gomme d'acacia, concentré de jus d'ananas, acide citrique, arôme naturel).

#### Excipients à effet notoire :

**Comprimés pelliculés :** lactose monohydraté (27,25 mg/cp à 10 mg ; 54,50 mg/cp à 20 mg ; 109 mg/cp à 40 mg ; 218 mg/cp à 80 mg).

**Comprimés à croquer :** aspartam (1,25 mg/cp à 10 mg ; 2,5 mg/cp à 20 mg).

### DC INDICATIONS

#### Hypercholestérolémie :

Tahor est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total (Chol-T), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

Tahor est aussi indiqué pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipidémisants (notamment l'aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont indisponibles.

#### Prévention des maladies cardiovasculaires :

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire (cf Pharmacodynamie), en complément de la correction des autres facteurs de risques.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### Posologie :

Avant de commencer un traitement par Tahor, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard. Ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Tahor.

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient.

La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour.

#### Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :

Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé.

#### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :

Le traitement par Tahor doit débiter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine par jour.

#### Hypercholestérolémie familiale homozygote :

Les données disponibles sont limitées (cf Pharmacodynamie).

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (cf Pharmacodynamie). Chez ces patients,

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 14/35

l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

**Prévention des maladies cardiovasculaires :**

Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cibles du LDL-cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur.

**Insuffisance rénale :**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

**Insuffisance hépatique :**

Tahor doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Tahor est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (cf Contre-indications).

**Personnes âgées :**

Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale.

**Population pédiatrique :**

**Hypercholestérolémie :**

L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès.

Pour les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 10 ans et plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour (cf Pharmacodynamie). La dose peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour, en fonction de la réponse et de la tolérance. Les doses doivent être individualisées selon l'objectif thérapeutique recommandé. Des ajustements doivent être effectués à un intervalle d'au moins 4 semaines. L'augmentation de la dose jusqu'à 80 mg par jour est étayée par des données d'études effectuées chez l'adulte et par des données cliniques limitées d'études menées chez l'enfant atteint d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (cf Effets indésirables, Pharmacodynamie).

Les données de tolérance et d'efficacité disponibles chez les enfants atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 6 à 10 ans sont limitées et proviennent d'études en ouvert. L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

D'autres formes pharmaceutiques/dosages peuvent être plus appropriées pour cette population.

#### **Mode d'administration :**

Tahor est destiné à la voie orale.

La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique à n'importe quel moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

Les comprimés à croquer Tahor peuvent être mâchés ou avalés entiers avec un verre d'eau.

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

Tahor est contre-indiqué chez :

- Les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament mentionnés à la rubrique Composition.
- Les patients atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale.
- Les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

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

**Effets hépatiques :**

Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant le début du traitement, puis régulièrement après l'instauration de celui-ci. Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés chez les patients développant des signes ou symptômes évoquant une altération hépatique.

Les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation.

En cas d'augmentation persistante des transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale (LSN), la posologie devra être diminuée ou Tahor devra être arrêté (cf Effets indésirables).

Tahor doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique.

**Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - étude SPARCL) :**

Dans une analyse a posteriori réalisée dans des sous-groupes de patients ayant fait un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) récent mais ne présentant pas d'insuffisance coronarienne, une fréquence plus élevée d'AVC hémorragique a été observée chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par rapport aux patients sous placebo.

Ce risque élevé est particulièrement observé chez des patients ayant déjà fait un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire à l'inclusion de l'étude.

Chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, la balance bénéfique/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertaine. De ce fait, le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique devra être soigneusement évalué avant toute initiation de traitement (cf Pharmacodynamie).

**Effets sur les muscles squelettiques :**

L'atorvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, peut, dans de rares cas, affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies qui peuvent évoluer vers une rhabdomyolyse potentiellement fatale caractérisée par des taux élevés de créatine phosphokinase [CPK] (> 10 fois la

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 15/35

LSN), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. L'IMNM est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

*Avant l'initiation du traitement :*

L'atorvastatine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.

Avant de débuter un traitement par une statine, le taux de CPK doit être mesuré dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate.
- Antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool.
- Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ces mesures doit être évaluée, en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.
- Situations où une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire, du fait des interactions (cf Interactions) et de l'utilisation dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (cf Pharmacocinétique). Dans ces situations, une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, ainsi qu'une surveillance clinique régulière, sont recommandées. Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas débuter.

*Mesure de la créatine phosphokinase :*

La mesure du taux de créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être effectuée après un exercice physique important ni en présence de facteurs susceptibles d'en augmenter le taux, l'interprétation des résultats étant difficile dans ces cas. En cas d'élévation significative des CPK (> 5 LSN) avant traitement, un contrôle sera effectué 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

*Pendant le traitement :*

- Il faut demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexplicée, crampe ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.
- Si ces symptômes apparaissent sous traitement par atorvastatine, un dosage des CPK doit être effectué. Si le taux de CPK est significativement élevé (> 5 LSN), le traitement doit être interrompu.
- Si ces symptômes sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est égal ou inférieur à 5 fois la LSN.
- Si les symptômes disparaissent et si le taux de CPK se normalise, la reprise du traitement par atorvastatine ou par une autre statine peut être

envisagée à la dose la plus faible sous étroite surveillance.

- Le traitement par atorvastatine doit être interrompu en cas d'augmentation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 fois la LSN) ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

*Association avec d'autres médicaments :*

Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, le bocéprévir, l'érythromycine, la niacine, l'ézétimibe, le télaprévir, ou l'association tipranavir/ritonavir. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées dans la mesure du possible.

Dans le cas où l'association de ces médicaments est nécessaire, le bénéfice/risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué. Une dose maximale plus faible est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. De même, en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée et une surveillance clinique étroite est recommandée (cf Interactions).

L'atorvastatine ne doit pas être administrée simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant l'acide fusidique et une statine en association (cf Interactions). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de sensibilité musculaire.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de Tahor et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

**Population pédiatrique :**

Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé au cours d'une étude de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturation et du développement globaux, l'évaluation

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 16/35

selon la classification de Tanner et la mesure de la taille et du poids (cf Effets indésirables).

#### **Pneumopathie interstitielle :**

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (cf Effets indésirables). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

#### **Diabète :**

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

#### **Excipients :**

- Comprimé pelliculé : Tahor contient du lactose. Les patients présentant les troubles héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp et le syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- Comprimé à croquer : Tahor comprimé à croquer contient de l'aspartam, qui est une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les patients atteints de phénylcétonurie.

## **DC INTERACTIONS**

### **Effet de certains médicaments sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine :**

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, et elle est également un substrat des transporteurs protéiques tels que le transporteur hépatocytaire OATP1B1. L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou de transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

#### **Inhibiteurs du CYP3A4 :**

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, téliithromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et les

inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible doivent être envisagées et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée (cf tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que érythromycine, diltiazem, vérapamil et le fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (cf tableau 1). Une majoration du risque de myopathie a été observée lors de l'administration concomitante d'érythromycine et de statines.

Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine.

C'est pourquoi une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP3A4.

#### **Inducteurs du CYP3A4 :**

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tels que l'efavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une administration séparée dans le temps de l'atorvastatine de celle de la rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est toutefois inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.

#### **Inhibiteurs des transporteurs :**

Les inhibiteurs des transporteurs (tels que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (cf tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (cf tableau 1).

#### **Gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique :**

Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, tels que les rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un dérivé de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si l'association s'avère nécessaire, une dose d'atorvastatine plus faible pour atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et le patient

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 17/35



doit faire l'objet d'un suivi approprié (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

**Ézétimibe :**

L'ézétimibe seul est associé à des événements musculaires, tels que des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut ainsi être augmenté en cas de traitement concomitant par ézétimibe et atorvastatine. Une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée.

**Colestipol :**

L'association de Tahor et de colestipol entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs (ratio de la concentration en atorvastatine : 0,74). Les effets hypolipémiants sont cependant plus importants lorsque Tahor et le colestipol sont administrés simultanément par rapport à une administration séparée.

**Acide fusidique :**

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par la co-administration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si le traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par atorvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

**Colchicine :**

Bien qu'aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été réalisée, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'association de l'atorvastatine et de la colchicine. Des précautions doivent être prises lors de la prescription d'atorvastatine avec de la colchicine.

**Effet de l'atorvastatine sur les médicaments administrés en association :**

**Digoxine :**

À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de digoxine sont légèrement augmentées lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine. Les patients traités par digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.

**Contraceptifs oraux :**

L'administration concomitante de Tahor et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol.

**Warfarine :**

Dans une étude clinique conduite chez des patients recevant un traitement chronique de warfarine, l'administration concomitante de 80 mg par jour d'atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution, d'environ 1,7 seconde, du temps de prothrombine au cours des 4 premiers jours du traitement, ce temps se normalisant dans les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine.

Bien que seulement de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être

déterminé avant de débiter le traitement par atorvastatine chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par anticoagulants dérivés de la coumarine. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

**Population pédiatrique :**

Les études d'interactions médicamenteuses ont été seulement réalisées chez l'adulte. L'importance des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue. Les interactions mentionnées ci-dessus chez l'adulte et les précautions d'emploi de la rubrique Mises en garde et Précautions d'emploi doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

**Interactions médicamenteuses :**

Tableau 1 : Effet des médicaments administrés en association avec l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine	
	Dose (mg)	Ratio de la SSC <sup>(1)</sup>
Tipranavir 500 mg 2 x/jour - Ritonavir 200 mg 2 x/jour, (jours 14 à 21)	40 mg le 1 <sup>er</sup> jour, 10 mg le 20 <sup>e</sup> jour	9,4
Télaprévir 750 mg toutes les 8 h, 10 jours	20 mg, DU	7,9
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1 x/jour pendant 28 jours	8,7
<i>Recommandations cliniques<sup>(2)</sup> : Dans le cas où l'association d'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé.</i>		
Lopinavir 400 mg 2 x/jour - Ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	20 mg 1 x/jour pendant 4 jours	5,9
Clarithromycine 500 mg 2 x/jour, 9 jours	80 mg 1 x/jour pendant 8 jours	4,5
<i>Recommandations cliniques<sup>(2)</sup> : Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine &gt; à 20 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.</i>		
Saquinavir 400 mg 2 x/jour - Ritonavir (300 mg 2 x/jour à partir des jours 5-7, augmenté à	40 mg 1 x/jour pendant 4 jours	3,9

400 mg 2 x/jour le jour 8), jours 4-18, 30 min après la prise d'atorvastatine		
Darunavir 300 mg 2 x/jour - Ritonavir 100 mg 2 x/jour, 9 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	3,4
Itraconazole 200 mg 1 x/jour, 4 jours	40 mg, DU	3,3
Fosamprénavir 700 mg 2 x/jour - Ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	2,5
Fosamprénavir 1400 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 4 jours	2,3
<i>Recommandations cliniques</i> <sup>(2)</sup> : Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 40 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.		
Nelfinavir 1250 mg 2 x/jour, 14 jours	10 mg 1 x/jour pendant 28 jours	1,74
<i>Recommandations cliniques</i> <sup>(2)</sup> : Pas de recommandation spécifique.		
Jus de pamplemousse, 240 ml 1 x/jour*	40 mg, DU	1,37
<i>Recommandations cliniques</i> <sup>(2)</sup> : La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine.		
Diltiazem 240 mg 1 x/jour, 28 jours	40 mg, DU	1,51
<i>Recommandations cliniques</i> <sup>(2)</sup> : Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem.		
Érythromycine 500 mg 4 x/jour, 7 jours	10 mg, DU	1,33
<i>Recommandations cliniques</i> <sup>(2)</sup> : Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.		
Amlodipine dose unique 10 mg,	80 mg, DU	1,18
Cimétidine 300 mg 4 x/jour, 2 semaines	10 mg 1 x/jour pendant 2 semaines	1,00
Colestipol 10 g 2 x/jour, 28 semaines	40 mg 1 x/jour pendant 28 semaines	0,74**
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4 x/jour, 17 jours	10 mg 1 x/jour pendant 15 jours	0,66
Efavirenz 600 mg 1 x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59

<i>Recommandations cliniques</i> <sup>(2)</sup> : Pas de recommandation spécifique.			
Rifampicine 600 mg 1 x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg, DU		1,12
Rifampicine 600 mg 1 x/jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg, DU		0,20
<i>Recommandations cliniques</i> <sup>(2)</sup> : Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.			
Gemfibrozil 600 mg 2 x/jour, 7 jours	40 mg, DU		1,35
Fénofibrate 160 mg 1 x/jour, 7 jours	40 mg, DU		1,03
<i>Recommandations cliniques</i> <sup>(2)</sup> : Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.			
Bocéprévir 800 mg 3 x/jour, 7 jours	40 mg, DU		2,3
<i>Recommandations cliniques</i> <sup>(2)</sup> : Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour durant l'administration concomitante de bocéprévir.			

1 x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2 x/jour = deux fois par jour ; 3 x/jour = trois fois par jour ; 4 x/jour = quatre fois par jour.

(1) Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

(2) Cf Mises en garde et Précautions d'emploi et Interactions pour la pertinence clinique.

\* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prise d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de la SSC du métabolite actif orthohydroxy. De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant cinq jours) ont augmenté de 2,5 fois la SSC de l'atorvastatine et celle des substances actives (atorvastatine et métabolites), et de 1,3 fois celle des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

\*\* Ratio basé sur un seul échantillon prélevé entre 8 et 16 h après la prise de la dose.

Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de médicaments administrés en association

Posologie de l'atorvastatine	Médicament co-administré		Ratio de la SSC <sup>(1)</sup>
	Posologie du médicament (mg)		
80 mg 1 x/jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1 x/jour, 20 jours		1,15

*Recommandations cliniques* : Les patients traités par



la digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.			
40 mg pendant 22 jours	1 x/jour	Contraceptif oral 1 x/jour, 2 mois - noréthindrone 1 mg  - éthinylestradiol 35 µg	1,28 1,19
80 mg pendant 15 jours	1 x/jour	Phénazone* 600 mg, DU	1,03
10 mg, DU		Tipranavir 500 mg 2 x/jour - ritonavir 200 mg 2 x/jour, 7 jours	1,08
10 mg, pendant 4 jours	1 x/jour	Fosamprénavir 1400 mg 2 x/jour, 14 jours	0,73
10 mg pendant 4 jours	1 x/jour	Fosamprénavir 700 mg 2 x/jour - ritonavir 100 mg 2 x/jour, 14 jours	0,99
<i>Recommandations cliniques :</i> Pas de recommandation spécifique.			

1 x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique ;  
2 x/jour = deux fois par jour.

(1) Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

\* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a exercé que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.

## DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

### Femmes en âge d'avoir des enfants :

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser des mesures contraceptives fiables pendant le traitement (cf Contre-indications).

### Grossesse :

Tahor est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications). La sécurité d'emploi de l'atorvastatine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé chez des femmes enceintes traitées par atorvastatine. Suite à une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des anomalies congénitales ont rarement été rapportées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique).

Un traitement de la mère par l'atorvastatine peut réduire le taux fœtal du mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique, et l'interruption d'un médicament hypolipémiant pendant une grossesse devrait généralement avoir peu d'effet sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, Tahor ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le traitement par Tahor doit

être suspendu pendant la grossesse ou tant qu'il n'a pas été déterminé que la femme n'est pas enceinte (cf Contre-indications).

### Allaitement :

On ignore si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont similaires à celles retrouvées dans le lait (cf Sécurité préclinique).

En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Tahor ne doivent pas allaiter leur nourrisson (cf Contre-indications). L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

### Fertilité :

Aucun effet de l'atorvastatine sur la fertilité n'a été mis en évidence lors d'études conduites chez l'animal mâle ou femelle (cf Sécurité préclinique).

## DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Tahor n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## DC EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Tahor ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : 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).

Infections et infestations :

- Fréquent : nasopharyngite.
- Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Rare : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire :

- Fréquent : réactions allergiques.
- Très rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : hyperglycémie.
- Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie.

Affections psychiatriques :

- Peu fréquent : cauchemars, insomnie.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie.
- Rare : neuropathie périphérique.

Affections oculaires :

- Peu fréquent : vision floue.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 20/35

- Rare : troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Peu fréquent : acouphènes.
- Très rare : perte d'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée.
- Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent : hépatite.
- Rare : cholestase.
- Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie.
- Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

- Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale.
- Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire.
- Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture.
- Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Très rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie.

Investigations :

- Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.
- Peu fréquent : leucocyturie.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Tahor. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Tahor. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Tahor, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux

sériques supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Tahor (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

*Population pédiatrique :*

Des enfants âgés de 10 à 17 ans traités par atorvastatine ont un profil d'effets indésirables généralement similaire à celui des patients traités par placebo ; les effets indésirables le plus fréquemment observés dans les deux groupes étaient des infections, indépendamment de l'évaluation de la causalité. Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé au cours d'une étude de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturation et du développement globaux, l'évaluation selon la classification de Tanner et la mesure de la taille et du poids. Le profil de sécurité et de tolérance chez les patients pédiatriques était similaire au profil de sécurité connu de l'atorvastatine chez les patients adultes.

La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 121 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 392 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables sont similaires chez l'enfant et l'adulte.

*Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :*

- Troubles sexuels.
- Dépression.
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle).

**Déclaration des effets indésirables suspectés :**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

**DC SURDOSAGE**

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage à l'atorvastatine. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les taux des CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 21/35

## PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : hypolipémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (code ATC : C10AA05).

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, et en particulier du cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs à forte affinité pour les LDL (récepteurs des LDL).

L'atorvastatine diminue le taux de cholestérol plasmatique et les concentrations sériques des lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et, en conséquence, la biosynthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine accroît également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre des particules de LDL. Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes. L'atorvastatine réduit efficacement le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement résistante aux autres médicaments hypolipémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de cholestérol total (30 % à 46 %), de LDL-C (41 % à 61 %), de l'apolipoprotéine B (34 % à 50 %) et des triglycérides (14 % à 33 %) et augmentait celles du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulino-dépendant.

Il a été démontré que les diminutions du cholestérol total, du LDL-C et de l'apolipoprotéine B diminuaient le risque d'événements cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire.

### *Hypercholestérolémie familiale homozygote :*

Une étude multicentrique en ouvert d'utilisation compassionnelle d'une durée de 8 semaines avec une phase d'extension optionnelle d'une durée variable a été réalisée chez 335 patients, 89 étaient atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Chez ces 89 patients, la diminution moyenne en pourcentage du LDL-C a été d'environ 20 %. L'atorvastatine a été administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg/jour.

### *Athérosclérose :*

L'étude REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) a étudié l'effet sur l'athérosclérose coronaire d'un traitement hypolipémiant intensif par 80 mg d'atorvastatine à

celui d'un traitement hypolipémiant standard par 40 mg de pravastatine évalué par échographie intravasculaire (IVUS) réalisée au cours d'une angiographie chez des patients atteints de coronaropathie. Dans cet essai multicentrique en double aveugle, randomisé et contrôlé, une IVUS a été réalisée à l'inclusion et 18 mois après chez 502 patients. Aucune progression de l'athérosclérose n'a été observée dans le groupe atorvastatine (n = 253).

La modification du volume athéromateux total en pourcentage (médiane) par rapport à la valeur basale (critère principal de l'étude) a été de - 0,4 % (p = 0,98) dans le groupe atorvastatine et de + 2,7 % (p = 0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249). L'effet obtenu dans le groupe atorvastatine comparativement à celui obtenu dans le groupe pravastatine est significatif (p = 0,02). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires (tels que le recours à la revascularisation, la survenue des infarctus du myocarde non fatals, ou les décès d'origine coronarienne).

Dans le groupe atorvastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à  $2,04 \pm 0,8$  mmol/l ( $78,9 \pm 30$  mg/dl) par rapport à la valeur basale de  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 28$  mg/dl). Dans le groupe pravastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  mg/dl) par rapport à la valeur basale de  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 26$  mg/dl), p < 0,0001.

L'atorvastatine a également significativement réduit le taux moyen de cholestérol total de 34,1 % (groupe pravastatine : - 18,4 %, p < 0,0001), les taux moyens de triglycérides de 20 % (groupe pravastatine : - 6,8 %, p < 0,0009) et les taux moyens d'apolipoprotéine B de 39,1 % (groupe pravastatine : - 22,0 %, p < 0,0001).

L'atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-C de 2,9 % (groupe pravastatine : + 5,6 %, p = NS). Une réduction moyenne de 36,4 % du taux de PCR a été observée dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine (p < 0,0001).

Les résultats de l'étude ont été obtenus avec le dosage à 80 mg et ne peuvent donc pas être extrapolés aux dosages plus faibles.

Les profils de sécurité d'emploi et de tolérance ont été similaires entre les deux groupes de traitement.

Cette étude n'avait pas pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires majeurs. La relation entre les résultats d'imagerie obtenus dans cette étude et l'efficacité clinique en termes de prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires n'est pas établie.

### *Syndrome coronarien aigu :*

Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3086 patients (1538 patients dans le groupe atorvastatine ; 1548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde non à onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 22/35



80 mg/jour a augmenté le temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non fatals, des arrêts cardiaques réanimés ou d'un angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. La réduction du risque a été de 16 % (p = 0,048). Ceci a été principalement dû à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie du myocarde (p = 0,018). Les différences observées pour les critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatives (placebo : 22,2 %, atorvastatine : 22,4 %).

Le profil de la sécurité d'emploi de l'atorvastatine au cours de l'étude MIRACL était cohérent avec celui décrit à la rubrique Effets indésirables.

#### Prévention de maladies cardiovasculaires :

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, « the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm » (ASCOT-LLA), chez des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et présentaient des taux de CT  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge ( $\geq$  55 ans), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C  $>$  6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Tous les patients inclus n'étaient pas considérés comme présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.

Les patients recevaient un traitement antihypertenseur à base d'amlodipine ou d'aténolol associé soit à 10 mg/jour d'atorvastatine (n = 5168) soit à un placebo (n = 5137).

L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été :

Événement			
Réduction du risque relatif (%)	Nb d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu <sup>(1)</sup> (%)	Valeur de p
<i>Décès d'origine coronaire et infarctus du myocarde non fatals :</i>			
36 %	100 vs 154	1,1 %	0,0005
<i>Total des événements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation :</i>			
20 %	389 vs 483	1,9 %	0,0008
<i>Total des événements coronariens :</i>			
29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006

<sup>(1)</sup> Sur la base de la différence des taux d'événements survenus après une durée moyenne de suivi de 3,3 ans.

La diminution de la mortalité totale et cardiovasculaire n'était pas significative (185 versus 212 événements, p = 0,17 et 74 versus 82 événements, p = 0,51). Des

analyses en sous-groupes en fonction du sexe (81 % d'hommes, 19 % de femmes) ont montré un bénéfice de l'atorvastatine chez les hommes mais pas chez les femmes ; ceci pouvant être expliqué peut-être par le faible nombre d'événements dans le groupe des femmes. La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 versus 30 et 17 versus 12), mais sans atteindre la significativité statistique. Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseur initial a été observée. L'atorvastatine diminue le nombre de « décès d'origine coronaire et IDM non fatal » (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (HR 0,47 [0,32-0,69], p = 0,00008), contrairement à ceux traités par aténolol (HR 0,83 [0,59-1,17], p = 0,287).

L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les événements cardiovasculaires mortels et non mortels dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, sans antécédents de maladies cardiovasculaires, présentant un taux de LDL-C  $\leq$  4,14 mmol/l (160 mg/dl) et un taux de TG  $\leq$  6,78 mmol/l (600 mg/dl).

Tous les patients avaient au moins 1 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients recevaient soit 10 mg d'atorvastatine par jour (n = 1428) soit un placebo (n = 1410) pendant une période moyenne de 3,9 ans.

L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été :

Événement			
Réduction du risque relatif (%)	Nb d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu <sup>(1)</sup> (%)	Valeur de p
<i>Événements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non fatal, IDM asymptomatique, décès d'origine coronaire aiguë, angor instable, PAC, ACTP, revascularisation, AVC) :</i>			
37 %	83 vs 127	3,2 %	0,0010
<i>IDM (aigu fatal et non fatal, asymptomatique) :</i>			
42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
<i>Accidents vasculaires cérébraux (aigus fatals et non fatals) :</i>			
48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

<sup>(1)</sup> Sur la base de la différence des taux d'événements survenus après une durée moyenne de 3,9 ans.

IDM : infarctus du myocarde ; PAC : pontage aorto-coronarien ; ACTP : angioplastie coronarienne transluminale percutanée ; AVC : accident vasculaire cérébral.

Aucune différence de l'effet du traitement n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge des patients ou du taux de LDL-C à l'inclusion. Une tendance

favorable a été observée sur la mortalité (82 décès dans le groupe placebo *versus* 61 dans le groupe atorvastatine,  $p = 0,0592$ ).

#### Récidive des accidents vasculaires cérébraux :

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récurrence des AVC a été évalué chez 4731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours des 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60 % des patients était des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL cholestérol de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans.

En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine a diminué de 15 % le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (intervalle de confiance à 95 % : 0,72-1,00 ;  $p = 0,05$ ) ou de 0,84 (IC à 95 % : 0,71-0,99 ;  $p = 0,03$ ) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1 % (216/2365) chez les patients traités par atorvastatine *versus* 8,9 % (211/2366) chez les patients traités par placebo.

Une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuait la fréquence des accidents ischémiques de 9,2 % (218/2365) *versus* 11,6 % (274/2366) sous placebo ( $p = 0,01$ ), et augmentait la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2365) *versus* 1,4 % (33/2366) sous placebo ( $p = 0,02$ ).

- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % : 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 % : 0,27- 9,82).

- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine *versus* 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95 % : 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine *versus* 102/701 sous placebo) ; soit un risque relatif de 0,76 (IC 95 % : 0,57-1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par jour ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 15,6 % (7/45) sous atorvastatine *versus* 10,4 % (5/48) dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ; ce taux était de 10,9 % (77/708) sous atorvastatine *versus* 9,1 % (64/701) sous placebo dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

#### Population pédiatrique :

*Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans :*

Une étude en ouvert de 8 semaines pour évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine a été menée chez des enfants et des adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée génétiquement et avec un taux initial de LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. Un total de 39 enfants et adolescents, âgés de 6 à 17 ans, ont été inclus. La cohorte A a inclus 15 enfants âgés de 6 à 12 ans et étant au stade 1 de Tanner. La cohorte B a inclus 24 enfants âgés de 10 à 17 ans et étant à un stade de Tanner  $\geq 2$ .

La dose initiale d'atorvastatine était de 5 mg par jour sous forme de comprimé à croquer dans la cohorte A et de 10 mg par jour sous forme de comprimé dans la cohorte B. La dose d'atorvastatine pouvait être doublée si le sujet n'atteignait pas le taux cible de LDL-C  $< 3,35$  mmol/l à la semaine 4 et si l'atorvastatine était bien tolérée.

Les valeurs moyennes de LDL-C, Chol-T, VLDL-C et Apo B étaient diminuées à la semaine 2 chez tous les sujets. Pour les sujets chez qui la dose a été doublée, une diminution supplémentaire a été observée dès 2 semaines, lors de la première mesure suivant l'augmentation de dose. Les pourcentages moyens de diminution des paramètres lipidiques ont été similaires dans les deux cohortes, que les sujets soient restés à leur dose initiale ou qu'ils aient eu leur dose initiale doublée. A la semaine 8, en moyenne, les pourcentages de modification par rapport aux taux initiaux de LDL-C et de Chol-T étaient d'environ 40 % et 30 %, respectivement, quelle que soit la dose.

Dans une deuxième étude en ouvert, non comparative, 271 garçons et filles atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 6 à 15 ans ont été inclus et traités par atorvastatine pendant trois ans maximum. L'inclusion dans cette étude nécessitait une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée et un taux initial de LDL-C  $\geq 4$  mmol/L (environ 152 mg/dL). L'étude incluait 139 enfants au stade I de développement de Tanner (en général ayant entre 6 et 10 ans). La dose d'atorvastatine (une fois par jour) a débuté à 5 mg (comprimé à croquer) chez les enfants de moins de 10 ans. Les enfants de 10 ans et plus ont débuté à 10 mg d'atorvastatine (1 fois par jour). Tous les enfants pouvaient bénéficier d'une augmentation des doses pour atteindre un taux cible de LDL-C  $< 3,35$  mmol/L. La dose moyenne chez les enfants âgés de 6 à 9 ans était de 19,6 mg et la dose moyenne chez les enfants âgés de 10 ans et plus était de 23,9 mg.

La valeur moyenne initiale (+/- écart-type) de LDL-C était de 6,12 (1,26) mmol/L, ce qui correspond environ à 233 (48) mg/dL. Voir le tableau 3 ci-dessous pour les résultats finaux.

Les données étaient en accord avec l'absence d'effet du médicament sur tous les paramètres de croissance et de développement (tels que taille, poids, IMC, stade de Tanner, rapport de l'investigateur de maturation et développement globaux) chez les sujets pédiatriques et adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote recevant un traitement par atorvastatine pendant l'étude de 3 ans. Aucun effet du médicament n'a été rapporté

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Epreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 24/35

dans le rapport de l'investigateur au cours des visites quant à la taille, le poids, l'IMC par âge ou par genre.

Tableau 3 : Effets de l'atorvastatine sur la diminution des lipides chez les adolescents et adolescentes atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (mmol/L)

Étapes	N	TC (écart -type)	LDL-C (écart -type)	HDL-C (écart -type)	TG (écart -type)	Apo B (écart -type) <sup>(1)</sup>
J0	27 1	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mois 30	20 6	4,95 (0,77)	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)	0,90 (0,17)*
Mois 36/arrêt de traitement prématuré	24 0	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)**

TC = cholestérol total ; LDL-C = lipoprotéines-C de faible densité ; HDL-C = lipoprotéines-C de haute densité ; TG = triglycérides ; Apo B = apolipoprotéine B ; « Mois 36/arrêt de traitement prématuré » inclut les données de la visite finale chez les patients dont la participation s'est terminée avant les 36 mois prévus ainsi que les données complètes à 36 mois chez les patients dont la participation a atteint les 36 mois.

\* Mois 30, le N pour ce paramètre était 207.

\*\* J0, le N pour ce paramètre était 270.

\*\*\* Mois 36/arrêt de traitement prématuré, le N pour ce paramètre était 243.

<sup>(1)</sup> g/L pour Apo B.

*Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans :*

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, suivie par une phase en ouvert, 187 garçons et filles postménarche, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen : 14,1 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou une hypercholestérolémie sévère ont été randomisés et ont reçu soit de l'atorvastatine (n = 140) soit un placebo (n = 47) pendant 26 semaines puis ont tous reçu de l'atorvastatine pendant 26 semaines. La dose d'atorvastatine (une fois par jour) était de 10 mg pendant les 4 premières semaines puis a été augmentée à 20 mg si le taux de LDL-C était > 3,36 mmol/l. L'atorvastatine a réduit significativement les taux plasmatiques de Chol-T, LDL-C, triglycérides et apolipoprotéine B au cours de la phase en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne du LDL-C atteinte était de 3,38 mmol/l (intervalle : 1,81 - 6,26 mmol/l) dans le groupe atorvastatine et de 5,91 mmol/l (intervalle : 3,93 - 9,96 mmol/l) dans le groupe placebo durant la phase en double aveugle de 26 semaines.

Une étude pédiatrique supplémentaire évaluant l'atorvastatine *versus* le colestipol chez des patients atteints d'hypercholestérolémie âgés de 10 à 18 ans a démontré que l'atorvastatine (N = 25) a entraîné une réduction significative du LDL-C à la semaine 26 (p < 0,05) par rapport au colestipol (N = 31).

Une étude d'usage compassionnel chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie sévère (incluant l'hypercholestérolémie homozygote) a inclus 46 patients pédiatriques traités avec de l'atorvastatine, la dose était adaptée en fonction de la réponse (certains sujets ont reçu 80 mg d'atorvastatine par jour). L'étude a duré 3 ans : le LDL-cholestérol a été diminué de 36 %.

L'efficacité à long terme d'un traitement par atorvastatine pendant l'enfance afin de réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec de l'atorvastatine chez des enfants âgés de 0 à moins de 6 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie hétérozygote et chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de l'hypercholestérolémie mixte, de l'hypercholestérolémie primaire et de la prévention des événements cardiovasculaires (cf Posologie et Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## PP PHARMACOCINÉTIQUE

### Absorption :

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) étant atteintes en 1 à 2 heures.

L'importance de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante.

Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95 % à 99 % en comparaison à une solution orale.

La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 % ; la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase étant d'environ 30 %.

La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance dans la muqueuse gastro-intestinale précédant le passage systémique et à l'effet de premier passage hépatique.

### Distribution :

Le volume moyen de distribution de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ≥ 98 %.

### Biotransformation :

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en divers produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies métaboliques, ces produits sont ultérieurement métabolisés par glucuronidation. L'inhibition *in vitro* de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est similaire à celle de l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité circulante inhibitrice de



l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

#### **Élimination :**

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, l'atorvastatine ne semble pas subir un cycle entérohépatique important. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme. La demi-vie de l'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs.

#### **Populations particulières :**

##### *Personnes âgées :*

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez le sujet âgé sain que chez l'adulte jeune sain, l'effet hypolipémiant étant cependant comparable à celui observé chez des patients plus jeunes.

##### *Population pédiatrique :*

Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) étant au stade 1 de Tanner (N = 15) ou à un stade de Tanner  $\geq 2$  (N = 24), atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un LDL-C initial  $\geq 4$  mmol/l ont été traités respectivement avec 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé à croquer ou 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé pelliculé, une fois par jour. Le poids corporel a été la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de la population de l'atorvastatine. La clairance apparente après administration orale de l'atorvastatine chez les sujets pédiatriques est apparue similaire à celle des adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Une diminution constante du LDL-C et du Chol-T a été observée, quelle que soit l'exposition à l'atorvastatine et à l'o-hydroxyatorvastatine.

##### *Sexe :*

Les concentrations de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (chez les femmes : C<sub>max</sub> environ 20 % plus élevée et SSC environ 10 % plus basse). Ces différences n'ont pas de signification clinique, aucune différence cliniquement significative sur les paramètres lipidiques n'étant observée entre les hommes et les femmes.

##### *Insuffisance rénale :*

L'insuffisance rénale n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques ou sur l'effet de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sur les paramètres lipidiques.

##### *Insuffisance hépatique :*

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont très augmentées (environ 16 fois pour la C<sub>max</sub> et environ 11 fois pour la SSC) chez des patients présentant une insuffisance chronique due à l'alcool (classe B de Child-Pugh).

##### *Polymorphisme SLCO1B1 :*

Le captage hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLCO1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (cf Mises

en garde et Précautions d'emploi). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (SSC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique du captage hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

#### **PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE**

Aucun effet mutagène ou clastogène potentiel n'a été observé avec l'atorvastatine dans 4 tests *in vitro* et 1 test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas montré d'effet carcinogène chez le rat, mais de fortes doses chez la souris (conduisant à une SSC0-24 h 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme aux doses recommandées les plus élevées) ont été associées à des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et à des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Il a été montré lors d'études chez l'animal que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a exercé aucun effet sur la fécondité et n'a pas été tératogène mais une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour les mères. Un retard du développement des portées et une réduction de la survie postnatale ont été observés au cours d'expositions à une dose élevée d'atorvastatine chez la rate. Des données ont indiqué un transfert transplacentaire chez la rate. Les concentrations de l'atorvastatine dans le plasma et le lait ont été similaires chez la rate. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

#### **DP MODALITÉS DE CONSERVATION**

*Durée de conservation :*

Comprimé pelliculé : 3 ans.

Comprimé à croquer : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

#### **DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

#### **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

LISTE I

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 26/35

## DAFALGAN 500 mg cp

### FORMES et PRÉSENTATIONS

*Comprimé (blanc)* : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées.

### COMPOSITION

Paracétamol (DCI) *p cp* 500 mg  
*Excipients* : croscarmellose sodique, hypromellose (E 464), cellulose microcristalline, povidone, béhénate de glycérol, stéarate de magnésium.

### INDICATIONS

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 27 kg (à partir d'environ 8 ans).

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### Posologie :

##### Population pédiatrique :

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (cf Surdosage).

##### Comprimé effervescent sécable :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
13 kg-20 kg (environ 2 à 7 ans)	250 mg (1 demi-comprimé)	6 heures	1000 mg par jour (4 demi-comprimés)
21 kg-25 kg (environ 6 à 10 ans)	250 mg (1 demi-comprimé)	4 heures minimum	1500 mg par jour (6 demi-comprimés)
26 kg-40 kg (environ 8 à 13 ans)	500 mg (1 comprimé)	6 heures	2000 mg par jour (4 comprimés)
41 kg-50 kg	500 mg (1 comprimé)	4 heures minimum	3000 mg par jour

(environ 12 à 15 ans)	)		(6 comprimés)
> 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	500 mg à 1000 mg (1 à 2 comprimés)	4 heures minimum	3000 mg par jour (6 comprimés)

#### Gélule :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
27 kg-40 kg (environ 8 à 13 ans)	500 mg (1 gélule)	6 heures	2000 mg par jour (4 gélules)
41 kg-50 kg (environ 12 à 15 ans)	500 mg (1 gélule)	4 heures minimum	3000 mg par jour (6 gélules)
> 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	500 mg à 1 000 mg (1 à 2 gélules)	4 heures minimum	3000 mg par jour (6 gélules)

#### Adultes :

Poids	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes > 50 kg	500 mg à 1 000 mg (1 à 2 comprimés ou gélules)	4 heures minimum	3 000 mg (6 comprimés ou gélules)

Pour les adultes dont le poids est > à 50 kg (à partir d'environ 15 ans), la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés ou gélules à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés ou gélules par jour**.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 comprimés ou gélules** par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 h entre les prises.

#### Doses maximales recommandées :

Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

#### Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 27/35

Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
≥ 50 mL/min	500 mg toutes les 4 heures
10-50 mL/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	500 mg toutes les 8 heures

La dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour.

#### **Insuffisance hépatique :**

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.

#### **Situations cliniques particulières :**

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

#### **Mode d'administration :**

Voie orale.

#### **Comprimé effervescent sécable :**

Laisser dissoudre **complètement** le comprimé dans un verre d'eau, si besoin après l'avoir cassé en deux.

Ne pas avaler ou mâcher les comprimés.

#### **Gélule :**

Les gélules sont à avaler telles quelles avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route. Utiliser une autre forme.

#### **Fréquence d'administration :**

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

## **DC CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie active du foie décompensée.

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

### **Mises en garde :**

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription),

- respecter les doses maximales recommandées.

### **Doses maximales recommandées :**

- chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf Surdosage).

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

### **Précautions d'emploi :**

- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas :

- de poids < 50 kg,
- d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- d'insuffisance rénale (cf Posologie et Mode d'administration),
- de syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 28/35

- d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour),
- d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation, d'hypovolémie (cf Posologie et Mode d'administration).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

#### **Comprimé effervescent sécable :**

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 412,4 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

#### **Gélule :**

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E122 azorubine) et peut provoquer des réactions allergiques.

### **DC INTERACTIONS**

- Phénytoïne : la phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des grandes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.

- Probenécide : le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide.

- Salicylamide : le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.

- Inducteurs enzymatiques : des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (cf Surdosage).

#### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**

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

#### **Interactions avec les examens paracliniques :**

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

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

### **FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

#### **Grossesse :**

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

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

Des données prospectives sur des femmes enceintes exposées à des surdosages de paracétamol n'ont pas montré une augmentation du risque de malformation.

La posologie recommandée et la durée de traitement doivent être strictement respectées.

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

#### **Allaitement :**

Le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel suite à une administration orale. Des cas de rash cutané ont été rapportés chez le nourrisson allaité.

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

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

Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **SURDOSAGE**

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.

#### **Symptômes :**

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

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

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 29/35

### Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol dès que possible à partir de la 4<sup>ème</sup> heure après l'ingestion.
- Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale, si possible avant la 10<sup>e</sup> heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

### PHARMACODYNAMIE

**Classe pharmacothérapeutique :** Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).

*Mécanisme d'action :*

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

### PHARMACOCINÉTIQUE

*Absorption :*

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

*Distribution :*

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

*Biotransformation :*

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

En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

*Élimination :*

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

*Variations physiopathologiques :*

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (cf Posologie et Mode d'administration),

l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (cf Posologie et Mode d'administration).

### SÉCURITE PRÉCLINIQUE

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

A des doses non-hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

### MODALITÉS DE CONSERVATION

*Durée de conservation :*

3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

### MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Pas d'exigences particulières.

**Prescription / délivrance / prise en charge**

### PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 30/35



## **MONURIL® 3 g glé p sol buv en sachet**

### **FORMES et PRÉSENTATIONS**

Granulés pour solution buvable à 3 g : Sachet unitaire.

### **COMPOSITION**

	<i>p sachet</i>
Fosfomycine (DCI)	3 g
(sous forme de trométamol : 5,631 g/sachet)	
Excipients :	saccharine, saccharose.
Arômes :	mandarine, orange.
Excipient à effet notoire :	saccharose (2,213 g/sachet).

### **INDICATIONS**

Monuril 3 g, granulés pour solution buvable en sachet, est indiqué chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### **DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

#### **Posologie :**

*Chez l'adulte et l'adolescente pubère :*  
1 sachet en dose unique.

#### **Mode d'administration :**

Dissoudre le contenu du sachet de granulés dans un demi-verre d'eau à prendre à distance des repas (à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas).

### **DC CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité connue à la fosfomycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

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

#### **Mises en garde :**

Chez l'enfant et l'adolescent :

Les essais cliniques pédiatriques menés avec la fosfomycine trométamol sont limités.

Quelques données sur l'utilisation de la fosfomycine trométamol dans les infections urinaires chez l'enfant sont disponibles, mais aucune étude n'a été spécifiquement menée chez l'adolescente pubère. Compte tenu des pathogènes cibles et des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la fosfomycine trométamol, il est attendu que l'efficacité de cet antibiotique dans le traitement des cystites aiguës non compliquées soit la

même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d'emploi ne soit pas différent.

L'utilisation de la fosfomycine trométamol chez l'adolescente pubère dans le traitement des cystites aiguës non compliquées doit suivre les recommandations officielles en vigueur.

Le traitement d'une prise unique de 3 g de fosfomycine n'est pas adapté aux :

- cystites compliquées,
- bactériuries asymptomatiques et cystites de la femme enceinte,
- pyélonéphrites,
- infections urinaires chez l'homme.

La fosfomycine trométamol est peu active vis-à-vis d'infection suspectée ou prouvée à *Staphylococcus saprophyticus* (cf Pharmacodynamie).

Des réactions d'hypersensibilité incluant des chocs anaphylactiques susceptibles parfois d'engager le pronostic vital peuvent être observées chez des patients traités par fosfomycine (cf Effets indésirables). Si de telles réactions surviennent, la fosfomycine trométamol ne devra jamais être ré-administrée et un traitement adapté devra être mis en place.

#### **Précautions d'emploi :**

- En cas d'infection persistante ou récurrente, un examen plus approfondi s'impose car il s'agit souvent d'infections urinaires compliquées.
- Insuffisance rénale : des concentrations urinaires efficaces sont assurées pendant 48 heures à dose usuelle, chez les patients ayant une clairance à la créatinine de plus de 10 ml/min.
- Des cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés lors de l'utilisation de la plupart des antibiotiques, y compris avec la fosfomycine. La sévérité de ces diarrhées pouvant aller de diarrhée légère jusqu'à des colites fatales engageant le pronostic vital.
- Une diarrhée, particulièrement sévère, persistante et/ou sanglante, pendant ou après le traitement par fosfomycine trométamol (y compris plusieurs semaines après l'arrêt du traitement), peut être symptomatique de diarrhée associée à *Clostridium difficile*. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère pendant ou après le traitement avec fosfomycine trométamol. Si un cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* est évoqué ou confirmé, un traitement approprié doit être instauré sans délai (cf Effets indésirables). Dans ce cas, toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.
- Ce médicament contient du saccharose (cf Composition). Son utilisation est déconseillée en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 31/35



## DC INTERACTIONS

### Interactions nutritionnelles :

La prise de nourriture peut ralentir l'absorption de fosfomycine avec pour conséquence de moindres concentrations urinaires ; la substance active fosfomycine doit donc être administrée à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas.

### Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

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

## FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

### Grossesse :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet toxique sur la reproduction. Il existe de nombreuses données d'efficacité de la fosfomycine utilisée au cours de la grossesse. Cependant, seul un nombre limité de données de sécurité chez la femme enceinte est disponible et n'indique aucun effet malformatif ou fœtotoxique de la fosfomycine.

### Allaitement :

La fosfomycine administrée par voie injectable s'élimine en faible quantité dans le lait maternel. Par conséquent, la fosfomycine trométamol administrée par voie orale en monodose peut être utilisée pendant la période d'allaitement.

### Fertilité :

Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence au cours des études menées chez l'animal. Aucune donnée clinique n'est disponible chez l'Homme.

## CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été menée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent être informés du risque de survenue de vertiges. Ce risque devra être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

## SURDOSAGE

L'expérience concernant des cas de surdosage avec la fosfomycine orale est limitée. Cependant, des cas d'hypotonie, somnolence, troubles électrolytiques, thrombocytopenie et hypoprothrombinémie ont été rapportés avec l'utilisation de la fosfomycine parentérale.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré. La réhydratation est recommandée afin de favoriser l'élimination urinaire du médicament.

## PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres antibactériens (code ATC : J01XX01).

La fosfomycine est un antibiotique dérivé de l'acide phosphonique. Il exerce un effet bactéricide en détruisant la bactérie par inhibition de la première étape de la synthèse de la paroi cellulaire (inhibition de la pyruvate transférase).

### Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

(Recommandations EUCAST [2017.03.10, v. 7.0].)

*Enterobacteriaceae* : S ≤ 32 mg/L et R > 32 mg/L.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes :

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobie à Gram + : *Staphylococcus* méticilline-sensible, à l'exception de *Staphylococcus saprophyticus*.

- Aérobie à Gram - : *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ≥ 10 %) :

- Aérobie à Gram + : *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* méticilline-résistant\*, *Streptococcus* sp.

- Aérobie à Gram - : *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*\*\* , *Serratia* sp.

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobie à Gram + : *Corynebacterium* sp, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus saprophyticus*.

- Aérobie à Gram - : *Acinetobacter* sp, *Morganella morganii*.

Autres :

- *Chlamydia trachomatis*.

- *Mycoplasma* sp.

\* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

\*\* La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France.

Des acquisitions de résistance en cours de traitement sont possibles, mais ne sont pas croisées avec d'autres antibactériens.

## PHARMACOCINÉTIQUE

Le sel de fosfomycine trométamol est bien absorbé après administration orale (50 % environ).

Les concentrations plasmatiques maximales (comprises entre 20 et 30 µg/ml) sont atteintes environ 2 - 2,5 heures après la prise d'une dose de

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 32/35

50 mg/kg. La demi-vie d'élimination est comprise entre 3 et 5 heures chez l'adulte sain.

Monuril est éliminé sous forme active, surtout dans les urines où les concentrations maximales sont atteintes 2 - 4 heures après la prise du médicament et restent efficaces d'un point de vue bactériologique jusqu'à 36 - 48 heures.

### **SÉCURITE PRÉCLINIQUE**

Dans les études de toxicité aiguë par voie orale, la fosfomycine a été bien tolérée chez la souris et chez le rat à 5000 mg/kg, et chez le lapin et le chien à 2000 mg/kg.

Les études à doses répétées par voie orale ont montré que la dose sans effet toxique était comprise entre 100 et 200 mg/kg après 4 semaines de traitement respectivement chez le chien et chez le rat.

Les études de génotoxicité ont montré que la fosfomycine est dénuée de potentiel mutagène.

Les études de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont révélé aucun effet tératogène chez le rat et le lapin, aucun effet délétère sur la fertilité chez le rat, et aucun signe de toxicité lors de l'étude de péri- et postnatalité chez le rat.

### **MODALITÉS DE CONSERVATION**

*Durée de conservation :*

3 ans.

Pas de précautions particulières.

### **MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

**Prescription / délivrance / prise en charge**

### **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

LISTE I

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 33/35

## **MONURELLE CRANBERRY cp enr cystite**

### **MONOGRAPHIEDONNÉES ADMINISTRATIVES**

#### **Formes, Présentations**

Comprimé enrobé :

Boîte de 30, sous plaquette thermoformée (ACL 3401040776660).

#### **Composition**

Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) extrait sec (120 mg), vitamine C [acide ascorbique] 60 mg) ; agents de charge : phosphate dicalcique, cellulose microcristalline ; antiagglomérants : polyvinylpyrrolidone, béténate de glycérol, carboxyméthylcellulose de sodium réticulée, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium ; agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, gomme laque, mono et diglycérides d'acides gras, cellulose microcristalline, polyvinylpyrrolidone, acide stéarique ; colorants : dioxyde de titane (E 171), acide carminique (E 120).

#### **Propriétés, Utilisation**

Monurelle Cranberry est un dispositif médical qui contribue à prévenir les cystites grâce à la présence de ses deux principaux composants, l'extrait de cranberry et la vitamine C. Monurelle Cranberry peut aussi être utilisé en complément du traitement d'une cystite en cours ou récidivante.

Les deux principaux composants des comprimés de Monurelle Cranberry, connus pour leurs effets bénéfiques sur l'appareil urinaire, agissent de façon complémentaire :

- La concentration élevée de PAC (proanthocyanidines) présente dans l'extrait de cranberry s'oppose à l'adhésion des bactéries sur l'épithélium de la vessie.
- La vitamine C, ou acide ascorbique, est connue pour son action anti-oxydante qui aide à renforcer les défenses de l'organisme et à diminuer le pH de l'urine en augmentant son acidité.

Ces conditions créent un environnement défavorable à la croissance et à la prolifération des bactéries qui sont la cause des infections, et souvent de leurs récurrences.

#### **Conseils d'utilisation**

1 comprimé par jour à avaler avec un verre d'eau, de préférence le soir, pendant au moins un mois.

- Il est conseillé aux femmes souffrant d'une infection urinaire de prendre 1 comprimé de Monurelle Cranberry pendant au moins 20 jours, lorsque leur traitement antibiotique est terminé.
- Il est conseillé aux femmes sujettes aux infections urinaires épisodiques de prendre 1 comprimé de Monurelle Cranberry par jour lorsqu'elles sont le plus susceptibles d'être exposées à une infection.

#### **Précautions d'emploi**

- Monurelle Cranberry est un dispositif médical bien toléré à la dose recommandée.
- Ce dispositif médical ne remplace pas le traitement antibiotique nécessaire pour traiter les infections urinaires.
  - Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
  - Pour une utilisation chez l'enfant ou la femme enceinte, il est nécessaire de consulter un médecin.
  - En cas de prise d'anticoagulants (type warfarine), consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre ce produit.
  - Si les symptômes persistent, consulter un médecin.
  - Interrompre le traitement en cas de réaction allergique ou d'intolérance.

#### **Conditions de conservation**

A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

#### **Renseignements administratifs**

Marquage CE 0546.

*Distribué en France par :*

ZAMBON FRANCE

13, rue René-Jacques

92138 Issy-les-Moulineaux cdx

Tél : 01 58 04 41 41. Fax : 01 58 04 41 00

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 18SP – BP PP U32	Session 2018	<b>SUJET</b>
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 34/35

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

**PAGE AU FORMAT A3**

**ANNEXE 1** (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
COAPROVEL® 150 mg/12.5 mg Irbésartan 150 mg/cpr Hydro chlorothiozide 125 mg/cpr comprimé pelliculé	Liste I			
TAHOR® 20 mg Atorvastatine 20 mg/cpr comprimé pelliculé	Liste I			
DALFAGAN® 500 mg Paracétamol 500 mg/gélule	Hors liste			
MONURIL® Fosfomycine 3g/sachet unitaire granules pour suspension buvable	Liste I			