



**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 PRÉPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2019

SOUS-ÉPREUVE 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.

DOCUMENT 1 – Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française	p.4/35
DOCUMENT 2 – Monographies du Vidal® SERETIDE DISKUS® 250 µg/50 µg/dose poudre pour inhalation VENTOLINE® 100 µg/dose susp p inhal en flacon pressurisé DOLIPRANE® 1000 mg cp PADERYL® sirop 0,1% ABLE SPACER 2 chbre inhal adulte +6 ans	p.5/35 à 20/35 p.20/35 à 25/35 p.25/35 à 30/35 p.30/35 à 33/35 p.34/35
ANNEXE 1 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie)	p.35/35

Le commentaire est 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.

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

1. Recevabilité de l'ordonnance
2. Analyse des spécialités : **tableau en ANNEXE 1, à rendre 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 : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 2/35

Docteur Paul DURAND
Médecin généraliste
12 rue du château
59000 Lille - FRANCE
Tel : (33)0320122632
pdurand@gmail.com
N° 59 1 06617 1

Date (jour de l'examen)

Monsieur Joseph DUPONT
né le 15/12/1949

- SERETIDE DISKUS 250µg/50 µg (Fluticasone, Salmétérol)
1 bouffée matin et soir 3 mois
- VENTOLINE aérosol 100 µg/dose (Salbutamol)
1 à 2 bouffées en cas de gêne respiratoire 1 flacon
- ABLE SPACER 2 chambre adulte 1 unité
- DOLIPRANE 1g comprimé (Paracétamol)
1 comprimé en cas de fièvre, à renouveler si besoin
sans dépasser 4 prises par jour 1 boîte
- PADERYL sirop 0,1% (Phosphate de codéine)
1 cuillère à soupe 2 à 3 fois par jour, si toux 1 flacon

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 : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 3/35

DOCUMENT 1

Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française

Substance	Voie	Doses Maximales	
Désignation		Pour 1 dose	Pour 24 h.
Codéine (phosphate)	Orale	0.150 g	0.400 g
Paracétamol	Orale	1 g	4 g

DOCUMENT 2

SERETIDE DISKUS® 250 µG/50 µG/DOSE PDRE P INHAL EN RECIPIENT UNIDOSE

FORMES et PRÉSENTATIONS

SERETIDE :

Suspension pour inhalation à 50 µg/25 µg/dose, à 125 µg/25 µg/dose et à 250 µg/25 µg/dose (blanche à blanchâtre) : Flacon pressurisé de 8 ml (120 doses) avec valve doseuse. La cartouche est insérée dans un applicateur en plastique violet muni d'un embout buccal fermé par un capuchon, avec un compteur de doses pour indiquer le nombre de doses restantes.

SERETIDE DISKUS :

Poudre pour inhalation à 100 µg/50 µg/dose, à 250 µg/50 µg/dose et à 500 µg/50 µg/dose : Distributeur (Diskus) de 60 récipients unidoses (régulièrement espacés), sous film thermosoudé. Modèles hospitaliers : Distributeur (Diskus) de 28 récipients unidoses, sous film thermosoudé.

COMPOSITION

SERETIDE :

	<i>p dose</i> *	<i>p dose délivrée</i>
Fluticasone (DCI) propionate	50 µg	44 µg
ou	125 µg	110 µg
ou	250 µg	220 µg
Salmétérol (DCI) xinafoate exprimé en salmétérol	25 µg	21 µg

* Émise par la valve doseuse.
Excipient (commun) : norflurane (HFA 134a ; gaz propulseur).

SERETIDE DISKUS :

	<i>p dose</i> *	<i>p dose délivrée</i> **
Fluticasone (DCI) propionate	100 µg	92 µg
ou	250 µg	231 µg
ou	500 µg	460 µg
Salmétérol (DCI) xinafoate exprimé en salmétérol	50 µg	47 µg

* Contenue dans chaque récipient unidoses.
** Au niveau de l'embout buccal.

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

Teneur en lactose : jusqu'à 12,5 mg/dose.

INDICATIONS

SERETIDE ET SERETIDE DISKUS :

Asthme :

Traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande »,

ou

- chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Remarque :

Les dosages Seretide suspension pour inhalation 50 µg/25 µg/dose et Seretide Diskus 100 µg/50 µg/dose ne sont pas adaptés au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.

SERETIDE DISKUS A 500 µG/50 µG/DOSE :

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Voie d'administration : voie inhalée.

Il conviendra d'informer le patient que, pour observer un effet optimal du traitement, Seretide doit être administré quotidiennement, même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de Seretide est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en 2 prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée. Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de Seretide à 1 prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par β -2 mimétique de longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de Seretide sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, Seretide sera administré le soir ; si elle est diurne, Seretide sera administré le matin.

Le dosage de Seretide qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme.

Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, β -2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

Il convient de souligner que les dosages Seretide suspension pour inhalation 50 μ g/25 μ g/dose et Seretide Diskus 100 μ g/50 μ g/dose ne sont pas adaptés au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.

POSOLOGIE PRECONISEE :

Asthme :

Adulte et adolescent de 12 ans et plus :

Seretide suspension pour inhalation :

- 2 inhalations de 50 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ; Coût du traitement journalier : 1,03 euro(s),

ou

- 2 inhalations de 125 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ; Coût du traitement journalier : 1,22 euro(s),

ou

- 2 inhalations de 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ; Coût du traitement journalier : 1,44 euro(s).

Seretide Diskus :

- 1 inhalation de 100 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ; Coût du traitement journalier : 1,03 euro(s),

ou

- 1 inhalation de 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ; Coût du traitement journalier : 1,22 euro(s),

ou

- 1 inhalation de 500 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour ; Coût du traitement journalier : 1,44 euro(s).

Seretide peut être envisagé en traitement d'initiation pendant une courte période d'essai chez des adultes et adolescents ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action en traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est de deux inhalations de 25 μ g de salmétérol et 50 μ g de propionate de fluticasone 2 fois par jour (Seretide suspension pour inhalation), ou d'une inhalation de 50 μ g de salmétérol et 100 μ g de propionate de fluticasone 2 fois par jour (Seretide Diskus).

Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un corticoïde inhalé seul. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. Il n'a pas été établi de bénéfice évident de Seretide utilisé en traitement d'initiation par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsque 1 à 2 des critères de sévérité évoqués ci-dessus ne sont pas présents. Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticoïdes inhalés seuls. Seretide n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Les dosages 50 μ g/25 μ g (Seretide suspension pour inhalation) et 100 μ g/50 μ g (Seretide Diskus) ne conviennent pas aux adultes et aux enfants atteints d'asthme sévère ; la dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Population pédiatrique :

Enfant de 4 ans et plus :

- Seretide suspension pour inhalation : 2 inhalations de 50 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour.

Coût du traitement journalier : 1,03 euro(s).

- Seretide Diskus :

1 inhalation de 100 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour.

Coût du traitement journalier : 1,03 euro(s).

Chez l'enfant, la dose maximale de propionate de fluticasone par voie inhalée qui est préconisée est de 100 μ g, 2 fois/jour.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide suspension pour inhalation et de Seretide Diskus chez les enfants de moins de 4 ans.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 6/35

- Seretide suspension pour inhalation : Les enfants de moins de 12 ans peuvent avoir des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec leur inspiration. L'utilisation d'une chambre d'inhalation avec Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé est recommandée chez les patients ayant ou susceptible d'avoir des difficultés à coordonner leur inspiration avec le déclenchement du dispositif d'inhalation. Une étude clinique récente a montré que les patients pédiatriques ayant utilisé une chambre d'inhalation ont obtenu une exposition similaire à celle d'adultes n'ayant pas utilisé de chambre d'inhalation et à celle de patients pédiatriques ayant utilisé un dispositif Diskus, ce qui confirme que les chambres d'inhalation compensent une mauvaise technique d'inhalation (cf Pharmacocinétique).

Il est possible d'utiliser les chambres d'inhalation Volumatic ou AeroChamber Plus (selon les recommandations nationales). Des données limitées ont mis en évidence une exposition systémique plus importante lorsque le produit est inhalé à l'aide de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus comparé à la chambre d'inhalation Volumatic (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les patients devront être informés des modalités d'utilisation et d'entretien de leur dispositif d'inhalation et de leur chambre d'inhalation. Il conviendra également de vérifier que le patient utilise convenablement la chambre d'inhalation afin que le produit soit délivré de façon optimale jusqu'au poumon. Dans la mesure du possible, les patients doivent continuer à utiliser le même type de chambre d'inhalation, le passage d'une chambre d'inhalation à une autre pouvant faire varier la dose de produit inhalé (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Lors de l'introduction ou du changement de chambre d'inhalation, il convient de toujours rechercher la dose minimale efficace.

**BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE
OBSTRUCTIVE (SERETIDE DISKUS
500 µG/50 µG/DOSE) :**

Adulte :

1 inhalation de 500 microgrammes de propionate de fluticasone et 50 microgrammes de salmétérol, 2 fois/jour.

Coût du traitement journalier : 1,44 euro(s).

Populations à risque (Seretide et Seretide Diskus) :

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

MODE D'ADMINISTRATION :

Instructions pour l'utilisation de Seretide suspension pour inhalation :

Il convient d'informer les patients sur les modalités de fonctionnement de l'aérosol doseur (voir notice).

Durant l'inhalation, le patient doit, de préférence, se tenir assis ou debout. L'aérosol a été conçu pour un usage en position verticale.

Vérification du fonctionnement du dispositif :

Avant la première utilisation, afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif, libérer des bouffées de produit dans l'air jusqu'à ce que le compteur indique 120 doses. Pour cela, après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté, bien agiter l'inhalateur, tenir le dispositif entre les doigts en positionnant le pouce à la base du dispositif sous l'embout buccal, puis presser sur la cartouche. Bien agiter le dispositif juste avant de l'activer pour libérer chaque bouffée. Si le dispositif n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, le patient doit bien agiter l'inhalateur après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal et doit libérer deux bouffées de produit dans l'air. Le compteur de doses est décompté d'une unité à chaque fois que le dispositif est déclenché.

Utilisation de l'aérosol :

1. Le patient doit retirer le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté.
2. Le patient devra vérifier qu'il n'existe pas de corps étranger à l'intérieur ou à l'extérieur du dispositif et notamment de l'embout buccal, pour s'assurer qu'il est propre.
3. Le patient doit bien agiter l'aérosol pour éliminer tout corps étranger et assurer le mélange des composants de la suspension dans le flacon.
4. Le patient doit tenir l'aérosol bien droit entre les doigts et le pouce avec son pouce à la base, sous l'embout buccal.
5. Le patient doit expirer autant que possible puis placer l'embout buccal dans sa bouche entre les dents et fermer les lèvres autour. Signaler au patient qu'il ne doit pas mordre l'embout buccal.
6. Juste après avoir commencé à inspirer par la bouche à travers le dispositif, le patient doit fermement appuyer vers le bas sur le haut de l'aérosol doseur pour libérer le produit, tout en inspirant régulièrement et profondément.
7. Pendant qu'il retient sa respiration, le patient retirera l'inhalateur de sa bouche. Le patient retiendra sa respiration autant que cela lui est possible.
8. Si le patient doit prendre une seconde inhalation, il devra garder l'aérosol doseur bien droit et attendre environ 30 secondes avant de répéter les étapes 3 à 7.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 7/35

9. Le patient devra replacer le capuchon sur l'embout buccal immédiatement après en appuyant fermement sur le capuchon en veillant à ce qu'il soit placé dans la position correcte. Il n'y a pas besoin d'exercer une force importante pour replacer le capuchon sur l'embout buccal, un simple « clic » suffit à s'assurer de la fermeture de l'embout buccal par le capuchon.

Important :

- Les étapes 5, 6 et 7 ne devront pas être réalisées dans la précipitation. Il est important que le patient débute une respiration aussi lente que possible avant de déclencher son dispositif. Le patient devra s'entraîner les premières fois devant un miroir. S'il voit un peu de « fumée » sortir du haut de l'aérosol doseur ou à la commissure des lèvres, il doit alors recommencer à partir de l'étape 3.

- Les patients devront se rincer la bouche avec de l'eau en la recrachant et/ou se brosser les dents après chaque utilisation de Seretide afin de réduire les risques de candidose buccale et pharyngée ainsi que l'apparition d'une raucité de la voix.

- Les patients doivent penser au remplacement de l'aérosol doseur lorsque le compteur de doses affiche le nombre 020. Lorsque toutes les doses disponibles dans le dispositif auront été délivrées, le compteur affiche 000. L'aérosol doseur devra être remplacé lorsque le compteur affiche 000.

- Les patients ne doivent jamais essayer de modifier les chiffres sur le compteur ou de détacher celui-ci de la cartouche métallique. Le compteur ne peut pas être remis à zéro et reste en permanence attaché à la cartouche.

Nettoyage (également détaillé dans la notice d'information à l'utilisateur) :

Le dispositif doit être nettoyé au moins une fois par semaine.

1. Retirer le capuchon de l'embout buccal.
2. Ne pas retirer la cartouche de son adaptateur en plastique.
3. Essuyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et de l'adaptateur en plastique avec un tissu ou un mouchoir propre et sec.
4. Remettre le capuchon de l'embout buccal en veillant à ce qu'il soit placé correctement dans le bon sens. Il n'y a pas besoin d'exercer une force importante pour replacer le capuchon sur l'embout buccal, un simple « clic » suffit à s'assurer de la fermeture de l'embout buccal par le capuchon.

Ne pas mettre la cartouche en métal dans l'eau.

Instructions pour l'utilisation de Seretide Diskus poudre pour inhalation :

Après ouverture du dispositif : pousser le levier pour préparer une dose. L'embout buccal sera ensuite placé entre les lèvres ; la dose peut alors être inhalée, après quoi le dispositif sera refermé.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Seretide et Seretide Diskus ne sont pas adaptés au traitement des crises d'asthme et des épisodes de dyspnées paroxystiques. Dans ces situations, le patient devra avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient sera informé qu'il doit ainsi avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.

Le traitement par Seretide ne doit pas être initié pendant une phase d'exacerbation, ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir lors du traitement par Seretide. Il convient d'informer les patients que, si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Seretide, ils doivent continuer leur traitement mais prendre avis auprès de leur médecin.

Une augmentation de la consommation de médicaments bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée (dit « médicaments de secours ») ou une diminution de la réponse à ceux-ci est le signe d'une déstabilisation de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin.

Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie.

Dès que les symptômes de l'asthme sont contrôlés, une diminution progressive de la dose de Seretide doit être envisagée. Il est important que les patients soient suivis régulièrement lors de la période de réduction du traitement. La dose minimale efficace de Seretide doit être utilisée (cf Posologie et Mode d'administration).

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 8/35

Le traitement par corticoïdes systémiques est habituellement indiqué chez les patients souffrant d'exacerbations de leur BPCO ; par conséquent, ces patients devront être incités à consulter un médecin si leurs symptômes s'aggravent pendant leur traitement par Seretide.

Chez les patients asthmatiques, le traitement par Seretide ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical.

Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une décompensation symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical.

Comme les autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, Seretide doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infections fongiques et virales ou d'autres infections des voies respiratoires. Un traitement approprié doit être instauré rapidement si nécessaire.

Rarement, Seretide peut entraîner des troubles du rythme cardiaque tels que tachycardie supraventriculaire, extrasystoles et fibrillation auriculaire, ainsi qu'une baisse modérée et transitoire de la kaliémie à des doses thérapeutiques élevées. Seretide doit être utilisé avec prudence en cas de pathologies cardiovasculaires sévères ou de troubles du rythme cardiaque et chez les patients présentant un diabète, une hyperthyroïdie, une hypokaliémie non corrigée ou à risque d'hypokaliémie.

Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (cf Effets indésirables). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques.

Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un essoufflement survenant immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient alors de cesser toute administration de Seretide, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instaurer un traitement alternatif.

Les effets indésirables pharmacologiques des traitements β -2 agonistes, tels que tremblements, palpitations et maux de tête ont été rapportés, mais ces manifestations sont généralement transitoires passagères et s'atténuent au cours d'un traitement régulier.

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes

doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome, et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant ; voir la sous-rubrique Population pédiatrique ci-dessous pour plus d'informations sur les effets systémiques des corticoïdes inhalés chez les enfants et les adolescents). En conséquence, le patient sera suivi régulièrement et la posologie minimale efficace devra toujours être recherchée.

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne et une insuffisance surrénalienne aiguë. Des cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénale aiguë ont également été très rarement décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et 1000 μ g. Les crises d'insuffisance surrénalienne peuvent être déclenchées par un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie. Le tableau clinique est généralement atypique pouvant comprendre anorexie, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentation par voie générale peut être nécessaire.

L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour traiter l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution et leur fonction cortico-surrénalienne régulièrement surveillée. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes en urgence. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis.

Le ritonavir peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Par conséquent, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 9/35

indésirables systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter de les administrer de façon concomitante. Le risque d'effets systémiques de la corticothérapie est également augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (cf Interactions).

Pneumonie chez les patients atteints de BPCO :

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administré.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie.

Des données issues d'un essai clinique à grande échelle (« Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial », [SMART]) ont suggéré une augmentation du risque de survenue d'événements indésirables respiratoires graves ou de décès d'origine respiratoire chez les patients afro-américains traités par salmétérol par rapport au placebo (cf Pharmacodynamie). Il n'a pu être déterminé si ces observations étaient d'origine pharmacogénétique ou résultaient d'autres facteurs intercurrents. Si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par Seretide, les patients d'origine noire africaine ou afro-caribéenne doivent continuer leur traitement par Seretide tout en prenant rapidement avis auprès de leur médecin.

L'administration concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition systémique au salmétérol, pouvant entraîner une augmentation du risque de survenue d'effets systémiques (par exemple prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, il convient d'éviter l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol (cf Interactions).

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire

une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

SERETIDE SUSPENSION POUR INHALATION :

Le propionate de fluticasone et le salmétérol sont essentiellement absorbés par voie pulmonaire. L'utilisation d'une chambre d'inhalation associée à l'aérosol doseur peut augmenter la dose de produit délivrée au poumon, pouvant ainsi augmenter le risque de survenue d'effets indésirables systémiques. Des données de cinétique en administration en dose unique ont mis en évidence une exposition systémique deux fois plus importante lorsque Seretide suspension pour inhalation est administré à l'aide de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® par rapport à la chambre d'inhalation Volumatic®.

SERETIDE DISKUS :

Contient jusqu'à 12,5 mg de lactose par dose. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réaction chez les patients intolérants au lactose.

Population pédiatrique :

Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ≥ 1000 μg par jour) sont particulièrement à risque. Des effets systémiques peuvent survenir, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, une insuffisance surrénalienne aiguë et un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité. Il convient alors d'adresser l'enfant ou l'adolescent à un pédiatre spécialisé en pneumologie.

La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée. La corticothérapie inhalée devra être réduite à la plus faible dose assurant un contrôle efficace de l'asthme.

INTERACTIONS

Les β -bloquants adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'effet du salmétérol. Les β -bloquants, sélectifs ou non, doivent être évités chez les patients atteints d'asthme, sauf nécessité absolue. Une hypokaliémie potentiellement grave peut survenir suite à un traitement par β -2 agoniste. Une attention particulière est recommandée en cas d'asthme aigu sévère en raison du risque d'aggravation de cette hypokaliémie par l'administration d'un traitement concomitant à base de dérivés de la xanthine, de stéroïdes et de diurétiques.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 10/35

L'administration concomitante d'autres β -adrénergiques peut potentialiser les effets β -2 mimétiques.

Propionate de fluticasone :

Dans les conditions normales d'emploi, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone atteintes après administration par voie inhalée sont faibles du fait d'un effet de premier passage présystémique important (hépatique et intestinal) et d'une forte clairance plasmatique par une importante métabolisation médiée par le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, le risque d'interactions cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone semble faible.

Néanmoins, une étude d'interaction, chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie nasale a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome P450 3A4), à la dose de 100 mg deux fois par jour, augmentait de plusieurs centaines de fois les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une diminution marquée des concentrations en cortisol plasmatique. Il n'y a pas de donnée documentant l'interaction avec le propionate de fluticasone administré par voie inhalée, mais une augmentation importante des concentrations plasmatiques est attendue ; des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru d'effets systémiques de la corticothérapie.

Une étude de faible effectif menée chez des volontaires sains a montré que le kétoconazole (inhibiteur un peu moins puissant du cytochrome P450 3A4) augmentait de 150 % l'exposition systémique d'une dose de propionate de fluticasone par voie inhalée. La réduction du cortisol plasmatique était plus importante que celle observée après l'administration de propionate de fluticasone seul. Une augmentation de l'exposition systémique et du risque d'effets indésirables systémiques est attendue en cas d'administration concomitante d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (ex : itraconazole) et d'inhibiteurs modérés du CYP3A (ex : érythromycine). La prudence est recommandée et les traitements au long cours associant ce type de médicaments devront être évités dans la mesure du possible.

Salmétérol :

- Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 : L'administration concomitante de kétoconazole (400 mg par voie orale une fois par jour) et de salmétérol (50 μ g par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de salmétérol (concentration maximale [C_{max}] augmentée

d'un facteur 1,4 et aire sous la courbe [ASC] augmentée d'un facteur 15). Cette observation suggère donc une augmentation du risque de survenue des effets systémiques du salmétérol, tels que prolongation de l'intervalle QT et palpitations, par rapport à l'administration de salmétérol ou de kétoconazole seuls (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la glycémie et la kaliémie. L'administration concomitante de kétoconazole n'a pas entraîné de prolongation de la demi-vie d'élimination du salmétérol ni son accumulation après administrations répétées.

Il convient d'éviter l'association de kétoconazole avec un traitement par le salmétérol, sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur le risque potentiel de survenue d'effets systémiques du salmétérol. Un risque d'interaction du même ordre est attendu avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (par exemple avec l'itraconazole, la télichromycine, le ritonavir).

- Inhibiteurs modérés du cytochrome P450 3A4 : L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg par voie orale trois fois par jour) et de salmétérol (50 μ g par voie inhalée deux fois par jour) chez 15 volontaires sains pendant 6 jours a entraîné une légère augmentation, mais non statistiquement significative, des concentrations plasmatiques du salmétérol (C_{max} augmentée d'un facteur 1,4 et ASC augmentée d'un facteur 1,2). Aucun effet indésirable grave n'a été associé à l'administration concomitante avec l'érythromycine.

FERTILITE / GROSSESSE / ALLAITEMENT

Fertilité :

Il n'existe pas de donnée chez l'Homme. Cependant, les études menées chez l'animal n'ont montré aucun effet du salmétérol ou du propionate de fluticasone sur la fécondité.

Grossesse :

Une quantité modérée de données obtenues chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 cas de grossesses documentées) ne rapportent pas de toxicité malformative ou fœtonéonatale du salmétérol et du propionate de fluticasone. Les études menées chez l'animal sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une toxicité des β -2-mimétiques et des glucocorticoïdes (cf Sécurité préclinique).

L'utilisation de Seretide au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 11/35

Chez la femme enceinte, il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace de propionate de fluticasone assurant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme.

Allaitement :

Le passage dans le lait maternel du salmétérol et du propionate de fluticasone, et de leurs métabolites, n'est pas connu.

Des études ont mis en évidence que le salmétérol et le propionate de fluticasone, et leurs métabolites, sont excrétés dans le lait des rates allaitantes.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons nourris au sein ne peut être exclu. La décision d'interruption de l'allaitement ou du traitement par Seretide sera établie en fonction du bénéfice attendu de l'allaitement maternel pour l'enfant face à celui du traitement pour la femme qui allaite.

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

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

EFFETS INDESIRABLES

Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, dont les effets indésirables sont connus. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation. Les effets secondaires associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous, listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies en : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences ont été définies sur la base des essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération.

<i>Classes de systèmes d'organes</i>	
Effets indésirables	Fréquence
<i>Infections et infestations</i>	
Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO)	Fréquent ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁾
Bronchite	Fréquent ⁽¹⁾⁽³⁾
Candidose œsophagienne	Rare
<i>Troubles du système immunitaire</i>	
Réactions d'hypersensibilité à type de réactions cutanées d'hypersensibilité, de symptômes respiratoires (dyspnée)	Peu fréquent
Réactions d'hypersensibilité à type d'angioedème (principalement œdème facial et oropharyngé), de symptômes respiratoires (bronchospasme), de réactions anaphylactiques incluant le choc anaphylactique	Rare
<i>Troubles endocriniens</i>	
Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse	Rare ⁽⁴⁾
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Hypokaliémie	Fréquent ⁽³⁾
Hyperglycémie	Peu fréquent ⁽⁴⁾
<i>Troubles psychiatriques</i>	
Anxiété, troubles du sommeil	Peu fréquent
Modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants)	Rare
Dépression, agressivité (principalement chez les enfants)	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Maux de tête	Très fréquent ⁽¹⁾
Tremblements	Peu fréquent

<i>Troubles oculaires</i>	
Cataracte	Peu fréquent
Glaucome	Rare ⁽⁴⁾
<i>Troubles cardiaques</i>	
Palpitations, tachycardie, fibrillation auriculaire, angine de poitrine	Peu fréquent
Arythmies cardiaques (y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Rare
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	
Rhinopharyngite	Très fréquent ⁽²⁾⁽³⁾
Gêne pharyngée, rauçité de la voix/dysphonie	Fréquent
Sinusite	Fréquent ⁽¹⁾⁽³⁾
Bronchospasme paradoxal	Rare ⁽⁴⁾
<i>Troubles cutanés et sous-cutanés</i>	
Contusions	Fréquent ⁽¹⁾⁽³⁾
<i>Troubles musculosquelettiques et systémiques</i>	
Fractures traumatiques	Fréquent ⁽¹⁾⁽³⁾
Crampes musculaires, arthralgies, myalgies	Fréquent

⁽¹⁾ Rapportés fréquemment dans les groupes placebo.

⁽²⁾ Rapportés très fréquemment dans les groupes placebo.

⁽³⁾ Rapportés sur une période de 3 ans dans une étude dans la BPCO.

⁽⁴⁾ Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

⁽⁵⁾ Cf Pharmacodynamie.

Description de certains effets indésirables :

- Des effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques β -2 mimétiques du salmétérol, tels que tremblements, palpitations et maux de tête, ont été rapportés. Ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement.

- Comme avec d'autres traitements inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements et un essoufflement survenant immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée. Il convient alors de cesser toute administration de Seretide, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un traitement alternatif.

- Des effets indésirables associés au propionate de fluticasone comme une rauçité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée, et rarement œsophagienne peuvent survenir chez certains patients. Les candidoses buccales et pharyngées peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau et/ou le brossage de dents après utilisation de Seretide. Les candidoses buccales et pharyngées symptomatiques peuvent être traitées par antifongiques locaux tout en continuant le traitement par Seretide.

Population pédiatrique :

Les effets systémiques tels que Syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne et ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent, sont possibles (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Anxiété, troubles du sommeil et modifications du comportement, incluant hyperactivité et irritabilité, peuvent également survenir chez les enfants.

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.

SURDOSAGE

Aucun surdosage n'a été décrit dans les essais cliniques menés avec Seretide. Néanmoins, les signes de surdosage sont connus pour chacun des principes actifs. Les symptômes d'un surdosage en salmétérol sont des vertiges, une augmentation de la pression artérielle systolique, des tremblements, des céphalées et une tachycardie. Si le traitement par Seretide doit être interrompu en raison d'une exposition excessive aux β -2 mimétiques, il sera remplacé par un corticoïde seul. Si une hypokaliémie apparaît, elle devra être corrigée par un apport adapté de potassium et la kaliémie devra être surveillée.

Surdosage aigu :

L'administration de propionate de fluticasone à des doses supérieures à celles recommandées par voie inhalée peut entraîner une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Il n'y a pas lieu d'adopter une mesure d'urgence car la fonction surrénalienne se rétablit en quelques jours comme en témoignent les mesures du cortisol plasmatique.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 13/35

Surdosage chronique en propionate de fluticasone inhalé :

La fonction surrénalienne doit être surveillée et un traitement à base de corticoïde systémique peut alors être nécessaire. Une fois stabilisé, le traitement doit être poursuivi avec un corticoïde inhalé à la dose recommandée. Cf Mises en garde et Précautions d'emploi : Risque d'inhibition surrénalienne.

En cas de surdosage aigu ou chronique en propionate de fluticasone, le traitement par Seretide doit être poursuivi en ajustant la posologie aux doses suffisantes pour un contrôle optimal des symptômes de l'asthme.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques en association avec des corticoïdes ou d'autres médicaments, à l'exclusion des anticholinergiques (code ATC : R03AK06).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui ont des modes d'action différents.

Les mécanismes d'action respectifs de ces 2 principes actifs sont présentés ci-après.

Salmétérol :

Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs β -2 adrénergiques. Il possède une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur.

Le salmétérol produit une bronchodilatation qui persiste pendant environ 12 heures. Cette durée est supérieure à celle observée généralement avec les β -2 mimétiques de courte durée d'action administrés aux posologies usuelles.

Propionate de fluticasone :

Le propionate de fluticasone administré par voie inhalée aux doses préconisées exerce une activité glucocorticoïde entraînant un effet anti-inflammatoire local au niveau de la muqueuse bronchique. En conséquence, les symptômes et les exacerbations d'asthme sont diminués alors que les effets systémiques sont limités comparativement à l'administration de corticoïdes par voie générale.

EFFICACITE CLINIQUE ET SECURITE :

Études cliniques conduites avec Seretide dans l'asthme :

Une étude de 12 mois (Gaining Optimal Asthma control, GOAL), réalisée chez 3416 patients adultes et adolescents atteints d'asthme persistant, a comparé la tolérance et l'efficacité de Seretide à une corticothérapie inhalée seule (propionate de fluticasone) afin d'évaluer la possibilité d'atteindre les objectifs de la prise en charge de l'asthme.

La posologie du traitement était augmentée toutes les 12 semaines jusqu'à ce que le contrôle total^(b) ait été obtenu ou que la posologie la plus forte de l'étude ait été atteinte. GOAL a montré qu'il y avait plus de patients qui atteignaient le contrôle de l'asthme lorsqu'ils étaient traités par Seretide que lors d'un traitement par corticoïdes inhalés seuls, ce contrôle étant obtenu avec une moindre dose de corticoïdes.

Un bon contrôle^(a) de l'asthme a été obtenu plus rapidement chez les patients traités par Seretide que chez les patients traités par un corticoïde inhalé seul. Le temps nécessaire pour que 50 % des sujets inclus dans l'étude atteignent leur première semaine de bon contrôle^(a) a été de 16 jours pour les sujets traités par Seretide et de 37 jours pour ceux traités par corticostéroïdes inhalés (CSI). Dans le sous-groupe des patients asthmatiques non traités préalablement par des corticoïdes inhalés, ce temps était respectivement de 16 jours (Seretide) et de 23 jours (CSI).

Les résultats globaux de l'étude étaient les suivants :

Pourcentage de patients atteignant le « bon contrôle » (BC)^(a) et le « contrôle total » (CT)^(b) de l'asthme sur 12 mois

Traitement avant inclusion dans l'étude	FP ^(f) /salmétérol		FP ^(f)	
	BC	CT	BC	CT
Aucun CSI ^(c) (β -2 CDA ^(d) seul)	78 %	50 %	70 %	40 %
CSI à faible dose ($\leq 500 \mu\text{g}$ de BDP ^(e) ou équivalent par jour)	75 %	44 %	60 %	28 %
CSI à dose moyenne ($> 500 - 1000 \mu\text{g}$ de BDP ^(e) ou équivalent par jour)	62 %	29 %	47 %	16 %
Résultats globaux (quelque soit le traitement antérieur)	71 %	41 %	59 %	28 %

^(a) Bon contrôle (BC) de l'asthme : 2 jours par semaine maximum avec un score des symptômes supérieur à 1 (un score des symptômes de 1 est défini comme « présence de symptômes pendant une courte période pendant la journée »), utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action : 2 jours maximum par semaine et 4 fois maximum par semaine, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin ≥ 80 % de la valeur théorique, pas de réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 14/35

(b) Contrôle total (CT) de l'asthme : pas de symptômes, pas d'utilisation d'un bronchodilatateur β -2 agoniste de courte durée d'action, valeur du débit expiratoire de pointe mesuré le matin supérieure ou égale à 80 % de la valeur théorique, pas de réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

(c) CSI : corticostéroïdes par voie inhalée.

(d) β -2 CDA : β -2 agoniste de courte durée d'action.

(e) BDP : dipropionate de béclométazone.

(f) FP : propionate de fluticasone.

Les résultats de cette étude suggèrent que Seretide 100 μ g/50 μ g/dose, deux fois par jour, peut être envisagé en initiation d'un traitement de fond chez des patients ayant un asthme persistant modéré chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme (cf Posologie et Mode d'administration).

Une étude en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, conduite chez 318 patients d'au moins 18 ans, atteints d'asthme persistant, a évalué la sécurité et la tolérance de l'administration de deux inhalations deux fois par jour (double dose) de Seretide pendant deux semaines. Cette étude a montré que le doublement de la dose de Seretide (quel que soit le dosage), sur une durée allant jusqu'à 14 jours, entraîne par rapport à l'administration d'une inhalation deux fois par jour, une légère augmentation des effets indésirables liés à l'activité β -mimétique (tremblements : 1 patient [1 %] vs 0, palpitations : 6 [3 %] vs 1 [$<$ 1 %], crampes musculaires : 6 [3 %] vs 1 [$<$ 1 %]) et une incidence similaire des effets indésirables liés au corticoïde inhalé (candidose orale : 6 [6 %] vs 16 [8 %], rauçité de la voix : 2 [2 %] vs 4 [2 %]). La faible augmentation des effets indésirables liés à l'activité β -mimétique doit être prise en considération, s'il est envisagé de doubler la dose prescrite de Seretide chez des patients adultes qui nécessiteraient une augmentation de la corticothérapie inhalée pendant une courte période (jusqu'à 14 jours).

Études cliniques menées avec Seretide Diskus dans la BPCO :

TORCH est une étude qui avait pour objectif la comparaison du taux de mortalité globale sur 3 ans de traitement par Seretide Diskus 500 μ g/50 μ g/dose 2 fois par jour, par salmétérol Diskus 50 μ g/dose 2 fois par jour, par propionate de fluticasone (FP) Diskus 500 μ g/dose 2 fois par jour ou par placebo chez des patients atteints de BPCO. Les patients atteints de BPCO présentant à l'inclusion, un VEMS (prébronchodilatateur) $<$ 60 % de la valeur théorique ont été randomisés pour recevoir les traitements médicamenteux en double aveugle. Pendant l'étude, les patients pouvaient utiliser leur traitement habituel de la BPCO à l'exception des autres corticoïdes inhalés, des bronchodilatateurs de longue durée d'action et des corticoïdes par voie systémique au long cours. La survie

à 3 ans a été déterminée pour l'ensemble des patients, y compris ceux ayant arrêté le traitement en cours d'étude. Le critère de jugement principal était la réduction de la mortalité globale à 3 ans avec Seretide par rapport au placebo.

Mortalité globale à 3 ans	Placebo	Salmétérol 50 μ g	Propionate de fluticasone (FP) 500 μ g	Seretide Diskus 500 μ g / 50 μ g
		n = 1524	n = 1521	n = 1534
Nombre de décès (%)	231 (15,2)	205 (13,5)	246 (16)	193 (12,6)
Risque relatif vs placebo (IC)	N/A	0,879 (0,73 ; 1,06)	1,060 (0,89 ; 1,27)	0,825 (0,68 ; 1,00)
valeur du « p »		0,180	0,525	0,052*
Risque relatif Seretide 500 μ g/50 μ g vs chacun des principes actifs [salmétérol ou FP] (IC)	N/A	0,932 (0,77 ; 1,13)	0,774 (0,64 ; 0,93)	N/A
valeur du « p »		0,481	0,007	

* p = statistiquement non significatif, valeur déterminée après ajustement prenant en compte les 2 analyses intermédiaires sur le critère principal d'efficacité. Analyse log-rank stratifiée en fonction du degré de tabagisme.

Il a été observé une tendance à une amélioration de la survie à 3 ans avec Seretide par rapport au placebo mais le seuil de significativité statistique ($p \leq 0,05$) n'a pas été atteint.

Le pourcentage de patients décédés d'une cause liée à leur BPCO durant les 3 ans était de 6,0 % pour le placebo, 6,1 % pour le salmétérol, 6,9 % pour le propionate de fluticasone (FP) et 4,7 % pour Seretide.

Le taux annuel moyen d'exacerbations modérées à sévères était significativement diminué dans le groupe

des sujets traités par Seretide comparé aux groupes des sujets traités par salmétérol, par propionate de fluticasone (FP) et ceux recevant un placebo (taux moyen dans le groupe Seretide : 0,85 par rapport à 0,97 dans le groupe salmétérol ; 0,93 dans le groupe FP et 1,13 dans le groupe placebo). La réduction des taux observés d'exacerbations modérées à sévères était de 25 % (IC 95 % [19 à 31 %], $p < 0,001$) par rapport au placebo, de 12 % par rapport au salmétérol (IC 95 % [5 à 19 %], $p = 0,002$) et de 9 % par rapport au propionate de fluticasone (FP) (IC 95 % [1 à 16 %], $p = 0,024$). Le taux d'exacerbations avec le salmétérol et le propionate de fluticasone était significativement diminué par rapport au placebo, respectivement de 15 % (IC 95 % [7 % à 22 %], $p < 0,001$) et de 18 % (IC 95 % [11 % à 24 %], $p < 0,001$).

La qualité de vie, mesurée à l'aide du Questionnaire respiratoire de l'hôpital St-George (SGRQ), a été améliorée dans chacun des groupes des traitements actifs comparativement au placebo. Dans le groupe de patients traités par Seretide, l'amélioration moyenne sur 3 ans était de - 3,1 unités (IC 95 % [- 4,1 à - 2,1], $p < 0,001$) par rapport au placebo, de - 2,2 unités ($p < 0,001$) par rapport au salmétérol et de - 1,2 unité par rapport à FP ($p = 0,017$). Une diminution de 4 unités est considérée comme cliniquement pertinente.

La probabilité estimée, dans l'étude sur 3 ans, de la survenue d'une pneumonie rapportée en tant qu'événement indésirable était de 12,3 % pour le placebo, 13,3 % pour le salmétérol, 18,3 % pour le propionate de fluticasone et 19,6 % pour Seretide (risque relatif pour Seretide vs placebo : 1,64 [IC 95 % (1,33 à 2,01)], $p < 0,001$). Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la mortalité en relation avec la survenue de pneumonies. Le nombre de cas où la cause principale du décès a été attribuée à la survenue d'une pneumonie était de 7 pour le placebo, 9 pour le salmétérol, 13 pour le propionate de fluticasone et 8 pour Seretide. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le pourcentage d'apparition de fracture osseuse (placebo : 5,1 % ; salmétérol : 5,1 % ; FP : 5,4 % et Seretide : 6,3 %). Risque relatif pour Seretide vs placebo : 1,22 [IC 95 % (0,87 à 1,72)], $p = 0,248$).

Les études cliniques contrôlées contre placebo, d'une durée de 6 ou 12 mois, ont montré qu'une prise régulière de Seretide 500 µg/50 µg/dose améliore la fonction respiratoire et réduit la dyspnée et la consommation des médicaments destinés au traitement des symptômes aigus.

Les études SCO40043 et SCO100250, conduites selon un protocole identique, étaient des études randomisées, en groupes parallèles, comparant en double aveugle les effets de Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour (dose n'ayant pas été approuvée pour le traitement de la

BPCO dans l'Union Européenne) à ceux de 50 µg deux fois par jour de salmétérol sur le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères chez des patients atteints de BPCO présentant un VEMS inférieur à 50 % de la valeur prédite et ayant des antécédents d'exacerbations. Les exacerbations modérées/sévères étaient définies comme une aggravation des symptômes nécessitant une corticothérapie orale et/ou une antibiothérapie ou une hospitalisation.

Les sujets en état clinique stable après une période de 4 semaines (période de « run-in ») de traitement standard, en ouvert, par l'association FP/salmétérol 250/50, étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir, en aveugle pendant 52 semaines, FP/salmétérol 250/50 (n total en ITT = 776) ou salmétérol (n total en ITT = 778). Les traitements antérieurs de la BPCO, à l'exception des bronchodilatateurs de courte durée d'action, étaient interrompus avant la période de run-in préalable à la randomisation.

L'utilisation concomitante des bronchodilatateurs de longue durée d'action par voie inhalée (β -2 mimétiques et anticholinergiques), des associations d'ipratropium/salbutamol, des β -2 mimétiques oraux et des préparations à base de théophylline n'était pas autorisée pendant la période de traitement. Les corticoïdes oraux et les antibiotiques étaient autorisés pour le traitement des exacerbations de BPCO, selon des modalités d'utilisations spécifiques. Pendant les études, les patients utilisaient le salbutamol en traitement bronchodilatateurs pris « à la demande ». Les résultats de ces deux études ont montré un taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de BPCO significativement plus bas dans le groupe traité par Seretide 250/50 par rapport au groupe recevant le traitement par salmétérol (étude SCO40043 : respectivement 1,06 et 1,53 exacerbation par sujet et par an ; rapport : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,83 ; $p < 0,001$ et étude SCO100250 : respectivement 1,10 et 1,59 exacerbation par sujet et par an ; rapport : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,83 ; $p < 0,001$). Les résultats sur les critères d'efficacité secondaires (délai avant la survenue de la première exacerbation modérée/sévère, taux annuel d'exacerbations nécessitant une corticothérapie orale et VEMS matinal avant la prise) étaient significativement en faveur de Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour par rapport au salmétérol. Les événements indésirables étaient similaires, à l'exception d'une incidence plus élevée des cas de pneumonie et des effets secondaires locaux bien connus (candidose et dysphonie) dans le groupe Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour par rapport au salmétérol. Des événements associés à une pneumonie ont été signalés par 55 (7 %) sujets dans le groupe Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour et par 25 sujets (3 %) dans le groupe salmétérol. L'incidence accrue de

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 16/35

cas de pneumonie signalés avec Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour semble être du même ordre de grandeur que celle observée suite au traitement par Seretide 500 µg/50 microgrammes/dose deux fois par jour dans l'étude TORCH.

Essai multicentrique dans l'asthme avec le salmétérol (« Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial » [SMART]) :

L'étude SMART était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, versus placebo, réalisée aux États-Unis sur 28 semaines. 13 176 patients ont reçu du salmétérol (50 µg deux fois par jour) et 13 179 patients ont reçu du placebo administré en plus de leur traitement antiasthmatique habituel. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 12 ans, être asthmatiques et avoir un traitement antiasthmatique en cours (à l'exclusion d'un traitement par β-2 agoniste de longue durée d'action). La corticothérapie inhalée n'était pas obligatoire pendant l'étude, la prise éventuelle de corticoïdes était néanmoins enregistrée à l'entrée dans l'étude. Le critère de jugement principal de l'étude SMART était un critère combiné associant le nombre de décès liés à une cause respiratoire et le nombre de détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

Résultats de l'étude SMART sur le critère de jugement principal :

Groupes de patients	Critère principal : nb d'événements/nb de patients		Risque relatif (IC ^(a) à 95 %)
	Salmétérol	Placebo	
Population globale incluse	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91 ; 2,14)
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	23/6127	19/6138	1,21 (0,66 ; 2,23)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	27/7049	17/7041	1,60 (0,87 ; 2,93)
Sous-groupe des patients afro-américains	20/2366	5/2319	4,10 (1,54 ; 10,90) ^(b)

^(a) Intervalle de confiance.

^(b) Statistiquement significatif à 95 %.

Autres résultats de l'étude SMART en fonction de la prise ou non de corticoïdes par voie inhalée à l'inclusion :

	Critères secondaires : nb d'événements/nb de patients		Risque relatif (IC ^(a) à 95 %)
	Salmétérol	Placebo	
<i>Nombre de décès liés à une cause respiratoire</i>			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	10/6127	5/6138	2,01 (0,69 ; 5,86)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	14/7049	6/7041	2,28 (0,88 ; 5,94)
<i>Critère combiné associant les épisodes d'asthme ayant entraîné le décès ou mettant en jeu le pronostic vital</i>			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	16/6127	13/6138	1,24 (0,60 ; 2,58)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	21/7049	9/7041	2,39 (1,10 ; 5,22) ^(b)
<i>Nombre de décès liés à l'asthme</i>			
Patients utilisant des corticoïdes inhalés	4/6127	3/6138	1,35 (0,30 ; 6,04)
Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés	9/7049	0/7041	^(c)

^(a) Intervalle de confiance.

^(b) Les résultats sont statistiquement significatifs à 95 %. Les critères secondaires dans le tableau ci-dessus ont atteint la significativité statistique dans l'ensemble de la

population étudiée. Les critères secondaires de « décès ou menaces vitales toutes causes confondues », « décès toutes causes confondues » ou « hospitalisation toutes causes confondues » n'ont pas atteint la significativité statistique sur l'ensemble de la population étudiée.

(c) Risque relatif n'ayant pu être calculé en raison de l'absence d'événement dans le groupe placebo.

Population pédiatrique :

Dans l'étude SAM101667, conduite chez 158 enfants âgés de 6 à 16 ans présentant un asthme symptomatique, l'association propionate de fluticasone/salmétérol était aussi efficace qu'une double dose de propionate de fluticasone sur le contrôle des symptômes et sur la fonction pulmonaire. Cette étude n'était pas conçue pour l'étude de l'effet sur les exacerbations.

Seretide :

Dans une étude de 12 semaines conduite chez des enfants âgés de 4 à 11 ans (n = 428), un traitement par propionate de fluticasone/salmétérol Diskus (100/50 µg, une inhalation deux fois par jour) a été comparé à un traitement par propionate de fluticasone/salmétérol en flacon pressurisé avec valve doseuse (50/25 µg, 2 inhalations deux fois par jour). La moyenne ajustée du débit expiratoire de pointe (DEP ou Peak Expiratory Flow) mesurée le matin à l'inclusion par rapport à sa valeur après 12 semaines de traitement était de 37,7 l/min pour le groupe DISKUS et de 38,6 l/min pour le groupe en flacon pressurisé avec valve doseuse. Dans les 2 groupes de traitement, des améliorations ont également été observées sur les symptômes et sur la diminution de la consommation de traitement dit « de secours » aussi bien nocturne que diurne.

Seretide Diskus :

Dans une étude de 12 semaines conduite chez des enfants âgés de 4 à 11 ans (n = 257) traités par l'association propionate de fluticasone/salmétérol 100/50 µg 2 fois par jour ou par salmétérol 50 µg et propionate de fluticasone 100 µg 2 fois par jour, une augmentation moyenne de 14 % du débit expiratoire de pointe (DEP ou Peak Expiratory flow) ainsi qu'une amélioration des scores de sévérité des symptômes et une diminution de la consommation de traitement dit « de secours » (salbutamol) ont été observées dans les 2 groupes comparés. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement. De même, il n'a pas été montré de différence entre les 2 groupes de traitement en termes de tolérance.

Une étude de 12 semaines, randomisée, en 2 groupes parallèles dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance a été menée chez des enfants âgés de 4 à 11 ans (n = 203) présentant un asthme persistant et qui restaient symptomatiques malgré un traitement par corticostéroïde inhalé. Les enfants ont reçu soit l'association propionate de fluticasone/salmétérol

(100/50 µg) soit du propionate de fluticasone (100 µg) seul à raison de deux prises par jour. Deux enfants du groupe propionate de fluticasone/salmétérol et 5 enfants du groupe propionate de fluticasone seul ont interrompu l'étude en raison de l'aggravation de leur asthme. Après 12 semaines, aucun des enfants des deux groupes de traitement n'avait de taux anormaux d'excrétion du cortisol urinaire sur 24 heures. Il n'y avait pas de différence de profil de tolérance entre les deux groupes de traitement.

PHARMACOCINETIQUE

L'administration concomitante de salmétérol et de propionate de fluticasone par voie inhalée ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de chacun des principes actifs administrés séparément. La pharmacocinétique de chaque constituant peut donc être considérée séparément.

Salmétérol :

Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol après administration par voie inhalée, car les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques sont très faibles (au maximum 200 pg/ml), et difficilement mesurables.

Propionate de fluticasone :

La biodisponibilité absolue après administration d'une dose unique de propionate de fluticasone inhalé chez les volontaires sains varie approximativement de 5 à 11 % de la dose nominale selon le dispositif d'inhalation utilisé. Une moindre exposition systémique au propionate de fluticasone a été observée chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO.

L'absorption est essentiellement pulmonaire. Elle est rapide dans un premier temps puis se poursuit plus lentement.

Le reste de la dose peut être dégluti mais ne contribue qu'en faible partie à l'exposition systémique du fait d'une faible solubilité aqueuse et d'un important métabolisme de premier passage. La biodisponibilité orale est ainsi inférieure à 1 %. L'exposition systémique augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée.

L'élimination du propionate de fluticasone est caractérisée par une forte clairance plasmatique (1150 ml/min), un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 300 litres) et une demi-vie terminale d'environ 8 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.

Le propionate de fluticasone est éliminé très rapidement de la circulation systémique. Le produit est essentiellement métabolisé en un dérivé acide

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 18/35

carboxylique inactif, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. D'autres métabolites non identifiés sont également retrouvés dans les fèces.

La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable. Moins de 5 % de la dose est excrétée dans les urines, principalement sous forme de métabolites. La majorité de la dose est éliminée dans les fèces sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

Population pédiatrique :

Dans une analyse pharmacocinétique de population regroupant les données de 9 études cliniques contrôlées conduites avec différents dispositifs d'inhalation (Diskus, flacon pressurisé) et incluant 350 patients atteints d'asthme âgés de 4 à 77 ans (dont 174 patients âgés de 4 à 11 ans), l'exposition systémique au propionate de fluticasone après traitement par Seretide Diskus 100/50 était plus élevée par rapport au propionate de fluticasone Diskus 100.

Tableau : Rapport de la moyenne géométrique [IC 90 %] de l'ASC et de la Cmax pour le propionate de fluticasone/salmétérol par rapport au propionate de fluticasone Diskus. Comparaison dans la population enfant par rapport à la population adulte/adolescent

Traitement (testé par rapport à la référence)	Population	ASC	Cmax
Propionate de fluticasone/salmétérol Diskus 100/50 Propionate de fluticasone Diskus 100	Enfants (4-11 ans)	1,20 [1,06 - 1,37]	1,25 [1,11-1,41]
Propionate de fluticasone/salmétérol Diskus 100/50 Propionate de fluticasone Diskus 100	Adolescent/Adulte (≥ 12 ans)	1,52 [1,08 - 2,13]	1,52 [1,08-2,16]

L'effet de 21 jours de traitement par Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé 50 µg/25 µg/dose (2 inhalations deux fois par jour avec ou sans chambre d'inhalation) ou par Seretide Diskus 100 µg/50 µg/dose (1 inhalation deux fois par jour) a été évalué chez 31 enfants âgés de 4 à 11 ans ayant un asthme léger. L'exposition systémique au propionate de fluticasone était similaire pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec chambre d'inhalation (107 pg hr/ml [IC à 95 % : 45,7-252,2]) et pour Seretide Diskus (138 pg hr/ml [IC à 95 % : 69,3-273,2]), mais plus faible pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé (24 pg hr/ml [IC à 95 % : 9,6-60,2]).

L'exposition systémique au salmétérol était similaire pour Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé, Seretide suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec chambre d'inhalation et Seretide Diskus (126 pg hr/ml [IC à 95 % : 70-225], 103 pg hr/ml [IC à 95 % : 54-200], et 110 pg hr/ml [IC à 95 % : 55-219], respectivement).

SECURITE PRECLINIQUE

Les résultats des études de sécurité menées chez l'animal avec chacun des principes actifs ont révélé des effets en relation avec une exacerbation de l'activité pharmacodynamique de chacun des produits.

Au cours des études de reproduction menées chez l'animal, des malformations ont été observées après administration de glucocorticoïdes (fentes palatines, malformations osseuses). Cependant, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal ne semblent pas prédictifs d'un effet malformatif chez l'homme aux doses recommandées.

Les études menées chez l'animal avec le salmétérol ont montré une toxicité embryofœtale seulement après exposition à de fortes doses.

Après administration concomitante des deux principes actifs, il a été observé, chez des rats recevant des doses de glucocorticoïdes connues pour induire des anomalies, une augmentation de la fréquence d'apparition de transposition de l'artère ombilicale et d'ossifications incomplètes au niveau de l'occipital.

Seretide suspension pour inhalation :

L'expérimentation animale, menée en administration quotidienne pendant 2 ans, n'a pas mis en évidence d'effet toxique du gaz propulseur, le norflurane, lorsqu'il était administré à des doses nettement supérieures à celles qui peuvent être utilisées en thérapeutique.

MODALITES DE CONSERVATION

Seretide suspension pour inhalation :

Durée de conservation :

2 ans.

Précautions particulières de conservation :

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

La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C, protéger des rayons du soleil.

La cartouche ne doit pas être percée, ni brûlée même si elle est vide.

Comme pour la plupart des produits en cartouche pressurisée, l'effet thérapeutique peut être diminué quand la cartouche est froide.

Seretide Diskus :

Durée de conservation :

2 ans.

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

MODALITES MANIPULATION / ELIMINATION

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

Seretide Diskus :

Le Diskus libère une poudre qui est inhalée dans le poumon.

Sur le Diskus, un compteur de doses indique le nombre de prises restantes.

Pour des informations détaillées, consulter la notice patient.

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE

LISTE I

VENTOLINE® 100 µg/dose susp p inhal en flacon pressurisé

FORMES ET PRESENTATIONS

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

COMPOSITION

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

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

INDICATIONS

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Quel que soit l'âge :

- Traitement de la crise d'asthme et des exacerbations : dès les premiers symptômes, inhaler 1 à 2 bouffées.
- Prévention de l'asthme d'effort : inhalation de 1 à 2 bouffées, 15 à 30 minutes avant l'exercice.

La dose de 1 à 2 bouffées est généralement suffisante pour traiter une gêne respiratoire.

En cas de persistance des symptômes, elle peut être renouvelée quelques minutes plus tard.

La durée d'action bronchodilatatrice du salbutamol par voie inhalée est de 4 à 6 heures.

En cas de réapparition des symptômes, les prises peuvent être renouvelées.

La dose quotidienne ne doit habituellement pas dépasser 8 bouffées par 24 heures. Au-delà de cette dose, le patient doit être informé qu'une consultation médicale est nécessaire afin de réévaluer la conduite thérapeutique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

En cas de crise d'asthme aiguë grave ou d'exacerbation aiguë sévère de bronchopneumopathie chronique obstructive, il convient d'administrer 2 à 6 bouffées à renouveler toutes les 5 à 10 minutes en attendant la prise en charge par une structure d'urgence pré-hospitalière.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 20/35

Dans ces situations, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est recommandée car elle contribue à améliorer la diffusion pulmonaire du salbutamol administré par voie inhalée. Néanmoins, le déclenchement de l'aérosol-doseur à plusieurs reprises dans la chambre d'inhalation pouvant diminuer la dose totale inhalée, le patient devra inhaler le produit immédiatement après chaque déclenchement (ou éventuellement chaque série de deux déclenchements successifs) de l'aérosol-doseur dans la chambre d'inhalation. L'administration sera ensuite répétée par cycles successifs. L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation. Une oxygénothérapie et la mise en route d'une corticothérapie par voie systémique doivent être envisagées.

Coût par inhalation : 0,03 euro(s).

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie inhalée par un dispositif en flacon pressurisé muni d'un embout buccal.

Pour une utilisation correcte, il est souhaitable que le médecin s'assure du bon usage de l'appareil par le patient.

En cas de mise en évidence chez le patient d'une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est indiquée. D'autres spécialités à base de salbutamol mieux adaptées à ces patients sont également disponibles.

Les nourrissons et les jeunes enfants nécessitant un traitement par Ventoline en suspension pour inhalation en flacon pressurisé peuvent bénéficier de l'utilisation d'une chambre d'inhalation munie d'un masque facial.

Utilisation du dispositif d'inhalation :

Lorsque l'inhalateur est utilisé pour la première fois ou s'il n'a pas été utilisé depuis plus de 5 jours, il convient de s'assurer de son bon fonctionnement. Pour cela, retirer le capuchon de l'embout buccal en pressant doucement de chaque côté, bien agiter l'inhalateur, et appuyer sur la cartouche pour libérer deux bouffées de produit dans l'air ambiant.

Pour l'utilisation courante, après avoir enlevé le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté de celui-ci, le patient devra :

- Vérifier l'absence de corps étrangers à l'intérieur de l'inhalateur, y compris dans l'embout buccal ;
- Bien agiter l'inhalateur afin de s'assurer que les composants de la solution contenue dans la cartouche ont été correctement mélangés ;
- Expirer profondément en dehors de l'inhalateur ;

- Présenter l'embout buccal entre les lèvres, à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut ;
- Commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément ;
- Retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes ;
- Renouveler l'inhalation si besoin ;
- Repositionner le capuchon sur l'embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position ;
- L'embout buccal de l'inhalateur doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.
L'inhalateur n'est pas muni d'un compteur de doses.

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

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

L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs bêta-2 agonistes peut être un signe d'aggravation de l'asthme ou de la bronchopneumopathie obstructive. Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de l'atteinte respiratoire et, chez les asthmatiques, la possibilité d'une évolution vers un état de mal asthmatique. Le médecin devra donc prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate, sans avoir, au préalable, dépassé les doses maximales prescrites. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme peut mettre en jeu le pronostic vital. L'instauration d'une corticothérapie ou l'augmentation d'une corticothérapie déjà en cours doivent être

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 21/35

envisagées. En outre, chez l'adulte asthmatique, une corticothérapie inhalée doit être envisagée dès qu'il est nécessaire de recourir plus de 1 fois par semaine aux bêta-2 mimétiques par voie inhalée. Le patient doit dans ce cas être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée sans avis médical.

Comme avec les autres traitements administrés par voie inhalée, un bronchospasme paradoxal peut survenir, se manifestant par une augmentation de la dyspnée et des sifflements bronchiques immédiatement après l'inhalation du produit. Le bronchospasme sera traité par une autre présentation ou un autre bronchodilatateur à action rapide par voie inhalée (si disponible). Le traitement par Ventoline en flacon pressurisé doit être interrompu et, si nécessaire, être remplacé par un autre médicament bronchodilatateur à action rapide.

Les médicaments ayant une activité sympathomimétique, dont fait partie le salbutamol, peuvent entraîner des effets cardiovasculaires. Des cas d'ischémies myocardiques associées au salbutamol ont été rapportés lors de notifications spontanées depuis la commercialisation ainsi que dans la littérature. Les patients présentant une cardiopathie sévère sous-jacente (par exemple cardiopathie ischémique, troubles du rythme ou insuffisance cardiaque sévère) devront être informés de la nécessité de consulter leur médecin en cas de douleur thoracique ou autres symptômes évocateurs d'une aggravation de leur cardiopathie. L'origine cardiaque de symptômes respiratoires telle qu'une dyspnée doit également être évoquée.

PRECAUTIONS D'EMPLOI :

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

Le salbutamol doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant reçu des doses importantes d'autres médicaments sympathomimétiques.

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

Les bêta-2 mimétiques à forte dose (en particulier par voie parentérale ou par nébulisation) peuvent être à

l'origine d'une hypokaliémie potentiellement grave, pouvant favoriser la survenue de troubles du rythme cardiaque. Une surveillance de la kaliémie est recommandée dans la mesure du possible, en particulier lors de l'administration simultanée de thérapeutiques hypokaliémiantes, en cas d'hypoxie ou chez les sujets chez qui le risque de survenue de torsades de pointes est majoré (QT long ou traitements susceptibles d'augmenter le QTc).

Comme d'autres agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, le salbutamol peut induire une augmentation de la glycémie. Des cas d'acidocétose ont été rapportés chez les patients diabétiques. L'administration concomitante de corticoïdes peut majorer ces effets.

Des cas d'acidose lactique ont été très rarement rapportés en association à de fortes doses de bêta-2 agonistes de courte durée d'action par voie intraveineuse ou par voie inhalée par nébulisation, principalement chez des patients traités pour une exacerbation aiguë de leur asthme (cf Effets indésirables). Une augmentation du taux d'acide lactique peut entraîner une dyspnée et une hyperventilation compensatoire, qui peut être interprétée à tort comme un signe d'échec au traitement de l'asthme conduisant à l'augmentation inappropriée du traitement par bêta-agoniste de courte durée d'action. Par conséquent, le risque d'acidose lactique doit faire l'objet d'une surveillance attentive, en particulier dans les situations sévères.

Sportifs :

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

INTERACTIONS

Associations déconseillées :

- Bêtabloquants non sélectifs : le salbutamol et les bêtabloquants non sélectifs, tels que le propranolol, ne doivent généralement pas être prescrits de façon concomitante.
- Anesthésiques halogénés (halothane) : en cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de la réactivité cardiaque.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antidiabétiques : l'administration de bêta-2 mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie, ce qui peut être interprété comme une

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 22/35

diminution de l'effet du traitement antidiabétique, par conséquent, il peut être nécessaire de réajuster le traitement antidiabétique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Renforcer la surveillance sanguine et urinaire.

FERTILITE / GROSSESSE / ALLAITEMENT

Grossesse :

Salbutamol :

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

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

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

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

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

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

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

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

ALLAITEMENT :

Les bêta-2 mimétiques passent dans le lait maternel.

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

FERTILITE :

Il n'existe aucune information sur les effets du salbutamol sur la fertilité humaine. Il n'a pas été mis en évidence d'effet indésirable sur la fertilité chez l'animal (cf Sécurité préclinique).

EFFETS INDESIRABLES

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

cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées depuis la commercialisation.

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

* Les bêta-2 mimétiques à fortes doses peuvent entraîner des hyperglycémies, des hypokaliémies réversibles à l'arrêt du traitement.

** La fréquence de survenue des ischémies myocardiques ne peut être déterminée car les cas rapportés sont issus de notifications spontanées depuis la commercialisation.

*** Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme paradoxal à la suite de l'inhalation. Ne pas renouveler l'administration de ce médicament et utiliser un autre médicament bronchodilatateur à action rapide pour soulager le bronchospasme. Le traitement devra alors être réévalué pour envisager, le cas échéant, la prescription d'une alternative thérapeutique. Des cas d'acidose lactique ont été très rarement rapportés chez des patients recevant du salbutamol par voie intraveineuse ou par voie inhalée par nébulisation pour le traitement d'exacerbations aiguës d'asthme. Peuvent également être observés des troubles digestifs (nausées, vomissements).

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

SURDOSAGE

Les signes et symptômes d'un surdosage en salbutamol correspondent à l'exacerbation des effets pharmacodynamiques des bêta-2 agonistes (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables). Une hypokaliémie peut survenir suite à un surdosage en salbutamol. La kaliémie doit donc être surveillée en cas de surdosage.

Des nausées, vomissements et une hyperglycémie ont été rapportés, en particulier chez les enfants et lorsque le surdosage est dû à une prise de salbutamol par voie orale.

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés avec des doses élevées de bêta-2 agonistes d'action rapide. En cas de surdosage, il convient donc de surveiller les taux sériques de lactate et le risque d'acidose lactique, en particulier en cas de persistance ou aggravation de la tachypnée malgré la disparition des symptômes de bronchospasme tels que les sibilants, qui peut être liée à l'acidose métabolique.

Conduite à tenir : surveillance et traitement symptomatique.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action rapide et de courte durée par voie inhalée (R : système respiratoire), code ATC : R03AC02.

Le salbutamol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2 adrénergiques.

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

PHARMACOCINETIQUE

Salbutamol :

Après inhalation avec Ventoline en flacon pressurisé, les concentrations plasmatiques observées aux doses usuelles sont négligeables (10 à 50 fois inférieures à celles observées après administration *per os* ou en injection).

Il n'y a pas de corrélation entre les taux sanguins et l'efficacité.

Après résorption pulmonaire, l'élimination essentiellement urinaire se fait en partie sous forme active (moins de 2 %) et en partie sous forme de métabolites inactifs (sulfoconjugués).

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

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

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

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

SECURITE PRECLINIQUE

Dans une étude sur la reproduction et sur la fertilité conduite chez le rat avec des doses orales de 2 et 50 mg/kg/jour, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence sur la fertilité, le développement embryonnaire, la taille, le poids de naissance ou la croissance de la progéniture, à l'exception d'une réduction du nombre de rats survivant jusqu'au jour 21 après la naissance à la dose de 50 mg/kg/jour.

MODALITES DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 24/35

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

Ne pas congeler.

Après utilisation : repositionner le capuchon sur l'embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position.

MODALITES MANIPULATION / ELIMINATION

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

Les instructions de nettoyage sont :

- Séparer la cartouche de l'applicateur en plastique et retirer le capuchon ;
- Rincer soigneusement l'applicateur en plastique sous l'eau tiède ;
- Sécher soigneusement l'applicateur à l'aide d'un tissu sec aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur ;
- Une fois ces opérations effectuées, remettre en place la cartouche métallique et le capuchon.

Ne pas plonger la cartouche métallique dans l'eau.

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE

LISTE I

DOLIPRANE® 1000 mg cp

FORMES ET PRESENTATIONS

Doliprane formes orales :

Comprimé : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquette thermoformée.

Comprimé effervescent sécable : Tube de 8.

Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous film thermosoudé.

Gélule : Boîte de 8, sous plaquette thermoformée.

Poudre pour solution buvable : Sachets-dose, boîte de 8.

Doliprane forme rectale :

Suppositoires adultes : Boîte de 8, sous film thermosoudé.

COMPOSITION

Doliprane formes orales :

<i>Comprimé :</i>	<i>p cp</i>
Paracétamol	1000 mg

Excipients : povidone, amidon pré-gélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium.

<i>Comprimé effervescent sécable :</i>	<i>p cp</i>
Paracétamol	1000 mg

Excipients : acide citrique anhydre, mannitol, saccharine sodique, laurylsulfate de sodium, povidone K90, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, leucine, arôme orange (huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, aldéhyde acétique, butyrate d'éthyle, citral, aldéhyde C6, linalol, terpinéol, acétate d'éthyle, butylhydroxyanisole, gomme arabique, maltodextrine).
Excipient à effet notoire : sodium (408 mg/cp).

<i>Gélule :</i>	<i>p gélule</i>
Paracétamol	1000 mg

Excipients : povidone, amidon pré-gélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), talc, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol 6000. *Enveloppe* : gélatine, azorubine (E122), jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer jaune (E172).

Excipient à effet notoire : azorubine (E122).

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 25/35

Poudre pour solution buvable :	p sachet
Paracétamol	1000 mg

Excipients : benzoate de sodium, povidone K30, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane, arôme orange (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange), saccharose.
Excipient à effet notoire : saccharose (2,68 g/sachet).

Doliprane forme rectale :

Suppositoire :	p suppos
Paracétamol	1000 mg

Excipients : glycérides hémisynthétiques solides (Witepsol).

INDICATIONS

Ces présentations sont réservées à **l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg** (soit à partir d'environ 15 ans).

Toutes formes :

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Formes orales :

- Traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Attention : ces présentations contiennent 1000 mg de paracétamol par unité : ne pas prendre 2 unités à la fois.

La posologie unitaire usuelle est de 1 comprimé ou 1 gélule ou 1 sachet à 1000 mg par prise, ou ½ à 1 comprimé effervescent à 1000 mg par prise, ou 1 suppositoire à 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures (comprimé, gélule et comprimé effervescent) ou au bout de 4 heures (poudre pour solution buvable, suppositoire).

Comprimé, gélule et comprimé effervescent : en cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum.

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

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, **soit 4 comprimés ou 4 gélules ou 4 sachets ou 4 suppositoires par jour.**

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

En cas de diarrhée, l'administration du suppositoire n'est pas recommandée.

Doses maximales recommandées :

Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

Fréquence d'administration :

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

- chez l'enfant et l'adolescent, 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.

Durée d'administration (suppositoire) :

L'administration par voie rectale doit être la plus courte possible, en raison du risque de toxicité locale.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures.

La dose totale de paracétamol ne devra pas excéder 3 g par jour, soit 3 comprimés ou 3 gélules ou 3 sachets ou 3 suppositoires.

Autres situations cliniques :

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

- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

Mode d'administration :

Comprimé, comprimé effervescent, gélule, poudre pour solution buvable : voie orale.

Suppositoire : voie rectale.

Comprimé et gélule :

Les comprimés ou les gélules sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

Comprimé effervescent :

Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. Boire immédiatement après.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 26/35

Poudre :

Agiter le sachet avant emploi. Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits). Remuer et boire immédiatement après.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Comprimé, comprimé effervescent et gélule :
Enfant de moins de 6 ans en raison des risques de fausse route.
- Suppositoire : antécédent récent de rectite, d'anite ou de rectorragie.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

En raison de la dose unitaire (1000 mg), ces présentations ne sont pas adaptées à l'enfant de moins de 15 ans.

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées (à titre informatif) :

- Chez l'enfant de moins de 38 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf Surdosage).
- Chez l'enfant de 38 à moins de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf Surdosage).
- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg, **la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour** (cf Surdosage).

Gélule :

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

Suppositoire :

Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée du traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie forte. En conséquence, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour, et la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible.

Précautions d'emploi :

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de

courte durée et chez des patients sans antécédents de troubles hépatiques (cf Effets indésirables).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes (cf Posologie et Mode d'administration) :

- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf Pharmacocinétique) ;
- alcoolisme chronique ;
- déshydratation ;
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert) ;
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

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

Chez l'enfant, la posologie devra être ajustée en fonction du poids.

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.

Comprimé effervescent :

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 408 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Poudre pour solution buvable :

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par sachet, c'est-à-dire « sans sodium ».

Suppositoire :

En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 27/35

INTERACTIONS

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux [warfarine et autres anti-vitamines K (AVK)] : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

- Résines chélatrices : la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.

- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.

- Médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

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.

FERTILITE / 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 études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Par conséquent, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse s'il est cliniquement nécessaire. Cependant il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible au cours de la grossesse.

ALLAITEMENT :

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

FERTILITE :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

EFFETS INDESIRABLES

Liés au paracétamol :

Affections du système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.

- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très exceptionnel : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Liés à la forme pharmaceutique :

- Suppositoire : irritation rectale et anale.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 28/35

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.

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 réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (cf Posologie et Mode d'administration), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

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

Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolysé hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, en cas de prise orale.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou orale, si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PHARMACODYNAMIE

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

Mécanisme d'action :

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

PHARMACOCINETIQUE

Absorption :

- L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne 30 à 60 minutes (comprimé, gélule et poudre) après ingestion et, en médiane, 15 minutes (comprimé effervescent) après ingestion.

- Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale. Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après administration.

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 administrée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures pour les formes orales, et de 4 à 5 heures pour la forme suppositoire.

Variations physiopathologiques :

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 29/35

- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

MODALITES DE CONSERVATION

Comprimé :

Durée de conservation :

3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Comprimé effervescent :

Durée de conservation :

3 ans.

Tube : Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Film thermosoudé : Pas de précautions particulières de conservation.

Gélule :

Durée de conservation :

3 ans.

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

Poudre pour solution buvable :

Durée de conservation :

2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Suppositoire :

Durée de conservation :

2 ans.

A conserver à l'abri de la chaleur.

MODALITES MANIPULATION / ELIMINATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE

PADERYL® 0,1 % sirop

FORMES ET PRESENTATIONS

Sirop à 0,1 % : Flacon de 150 ml.

COMPOSITION

	<i>pc à s</i>
Phosphate de codéine hémihydraté	21,9 mg
(soit en codéine : 16 mg/c à s)	

Excipients : solution de saccharose (exprimé en saccharose), acide citrique monohydraté, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), extrait concentré pour sirop de baume de tolu, glycérol, rouge cochenille A (E124), éthanol, eau purifiée.
Excipients à effet notoire : éthanol, saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), rouge cochenille A (E124).

Une cuillère à soupe (15 ml) contient 16 mg de codéine, 9,5 g de saccharose et 0,24 g d'éthanol.

Titre alcoolique (V/V) : 2 %.

INDICATIONS

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes chez l'adulte.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Réservé à l'adulte.

1 cuillère à soupe (15 ml) contient 16 mg de codéine.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de codéine à ne pas dépasser est de 120 mg chez l'adulte.

La posologie usuelle est de :

Chez l'adulte :

1 à 2 cuillères à soupe (15 à 30 ml), à renouveler au bout de 6 heures en cas de besoin, sans dépasser 8 cuillères à soupe par jour.

Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique :

La posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 30/35

Population pédiatrique :

Enfants âgés de moins de 12 ans :

Padéryl est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 12 ans (cf Contre-indications).

Enfants âgés de 12 à 18 ans :

L'utilisation de Padéryl n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les prises devront être espacées de 6 heures au minimum.

Mode d'administration :

Voie orale.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité (allergie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de :

- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Association avec les agonistes-antagonistes morphiniques : nalbuphine, buprénorphine, pentazocine.
- Allaitement.
- Enfants âgés de moins de 12 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital.
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'alcool (cf Interactions).

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Attention : le titre alcoolique de ce médicament est de 2° soit 235 mg d'alcool par cuillère à soupe.

Ce médicament contient 2 % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 235 mg par dose, ce qui équivaut à 6 ml de bière, 3 ml de vin par dose. Dangereux en cas d'utilisation chez les sujets alcooliques. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Ce médicament contient 9,5 g de saccharose par dose. Ceci doit être pris en compte chez les patients diabétiques.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de

malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque : rouge cochenille A (E124) et peut provoquer des réactions allergiques.

Un traitement prolongé à forte dose peut conduire à un état de dépendance.

Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter.

Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

Précautions d'emploi :

Prudence en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée.

La prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions) pendant le traitement est déconseillée.

Métabolisme par le CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le cytochrome CYP2D6 au niveau hépatique. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme, l'effet thérapeutique attendu ne sera pas obtenu. On estime que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur important ou ultrarapide, le risque de survenue d'effets secondaires liés à la toxicité des opiacés est accru, même aux doses habituellement prescrites. Chez ces patients, le métabolisme de la codéine en morphine est plus rapide, ce qui entraîne des taux sériques de morphine plus élevés.

Les symptômes de la toxicité des opiacés comprennent : confusion mentale, somnolence, polypnée (respiration superficielle), myosis, nausées, vomissements, constipation et perte d'appétit. Dans les cas sévères, il peut survenir une défaillance circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital, avec une issue fatale rapportée dans de très rares cas.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 31/35

Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	% de prévalence
Africain/Éthiopien	29 %
Afro-américain	3,4 % à 6,5 %
Asiatique	1,2 % à 2 %
Caucasien	3,6 % à 6,5 %
Grec	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européen du Nord	1 % à 2 %

Enfants de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée :

L'utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans est contre-indiquée.

L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les enfants dont la fonction respiratoire est altérée, y compris en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatisme ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes liés à la toxicité de la morphine.

INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

- Agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) :
- Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :

- Autres dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques et traitements de substitution), benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, carbamates, captodiame, étifoxine, hypnotiques, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antidépresseurs sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- Barbituriques, benzodiazépines, morphiniques (analgésiques et traitement de substitution) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

FERTILITE / GROSSESSE / ALLAITEMENT

GROSSESSE :

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

En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier de la codéine.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de codéine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

En conséquence, l'utilisation ponctuelle de la codéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

ALLAITEMENT :

Padéryl est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications).

Aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine et son métabolite actif passent très faiblement dans le lait maternel, ce qui a priori, n'expose pas le nourrisson allaité au risque de survenue d'effets indésirables. Toutefois, si la femme qui allaite est un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6, des taux plus élevés du métabolite actif, la morphine, peuvent être présents dans le lait maternel ce qui peut, dans de très rares cas, entraîner des effets des opiacés qui peuvent être fatals pour le nourrisson allaité.

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 32/35

EFFETS INDESIRABLES

Aux doses thérapeutiques :

Les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés.

- Possibilité de constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements.
- Rarement : bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire (cf Contre-indications).

Aux doses supratherapeutiques :

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

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.

SURDOSAGE

Signes chez l'adulte :

- dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée) ;
- somnolence, rash, vomissements ;
- prurit ;
- ataxie.

Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) :

- bradypnée, pauses respiratoires ;
- myosis ;
- convulsions ;
- flush et œdème du visage ;
- éruption urticarienne, collapsus ;
- rétention d'urine.

Traitement :

- Assistance respiratoire.
- Naloxone en cas d'intoxication massive.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antitussif opiacé, code ATC : (R : système respiratoire).

Codéine : alcaloïde de l'opium ; antitussif d'action centrale, ayant un effet dépresseur sur les centres respiratoires.

PHARMACOCINETIQUE

Codéine par voie orale :

- Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre d'une heure.
- Métabolisme hépatique.
- Environ 10 % de la codéine est déméthylée et transformée en morphine dans l'organisme.
- Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).
- Traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.

MODALITES DE CONSERVATION

Durée de conservation :

2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

MODALITES MANIPULATION / ELIMINATION

Pour ouvrir le flacon, il faut tourner le bouchon sécurité-enfant en appuyant.

Le flacon doit être refermé après chaque utilisation.

PRESCRIPTION / DELIVRANCE / PRISE EN CHARGE

LISTE II

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 33/35

ABLE SPACER 2 chbre inhal adulte +6 ans

PRESENTATION

L'Able Spacer 2 est la nouvelle version de l'Able Spacer. C'est une chambre d'inhalation conçue dans un polymère transparent aux vertus antimicrobiennes et antistatiques (chambres et masques). Volume total de 210 ml. Valve bien visible, ne nécessitant pas d'être changée. Masques plus fermes.

Existe en 5 versions :

- Able Spacer 2 avec masque nourrisson, de 0 à 9 mois (ACL 8278479).
- Able Spacer 2 avec masque pédiatrique, de 9 mois à 5 ans (ACL 8278456).
- Able Spacer 2 avec masque adulte (ACL 8278290).
- Able Spacer 2 (sans masque), à partir de 6 ans (ACL 8278284).
- A2A : Able Spacer 2 en version repliable, à partir de 6 ans (ACL 2949694).

INDICATIONS

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

PROPRIETES

L'Able Spacer 2 améliore le dépôt pulmonaire et réduit le dépôt oropharyngé. Elle élimine les problèmes de synchronisation main-poumon et facilite la prise d'aérosol chez les enfants. Petite taille, transport et emploi faciles, améliore l'observance.

CONSEILS D'UTILISATION

- Agiter le flacon de l'aérosol doseur, insérer son embout à l'arrière de la chambre. Déclencher une bouffée de médicament. Appliquer aussitôt le masque sur le visage en couvrant nez et bouche.
- Maintenir 10 s et attendre 30 s avant une éventuelle seconde bouffée.
- Dès que l'âge du patient le permet, inspirer par l'embout buccal.

Entretien par lavage à l'eau tiède savonneuse ou désinfection à froid. Laisser sécher sans essuyer.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Tarif LPPR :

18,14 € jusqu'au 6^e anniversaire ; 8,84 € au-delà de 6 ans.

Marquage CE.

MEDIFLUX

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 19SP-BP PP U32	Session 2019	SUJET
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 (A RENDRE AVEC LA COPIE)

TABLEAU DES SPÉCIALITÉS

NOM DCI DOSAGE FORME GALENIQUE	LISTE ET/OU LEGISLATION PARTICULIERE	CLASSE PHARMACOLOGIQUE ET/OU THERAPEUTIQUE PRECISE	INDICATION THERAPEUTIQUE SUCCINCTE (DANS LE CADRE DE L'ORDONNANCE)	UTILISATION ET/OU MODE D'EMPLOI
SERETIDE® DISKUS 250µg/50µg Fluticasone 250 µg /dose Salmétérol 50 µg /dose Poudre pour inhalation	Liste I			
VENTOLINE® Salbutamol 100 µg /dose Suspension pour inhalation	Liste I			
DOLIPRANE® Paracétamol 1 g par comprimé	Pas de liste			
PADERYL® Phosphate de codéine 21,9 mg/cuillère à soupe sirop	Liste II			