

# BREVET PROFESSIONNEL PREPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2016

SOUS-EPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ECRIT

ÉPREUVE DU VENDREDI 20 MAI 2016

**Ne pas utiliser l'encre rouge ou les surligneurs pour la rédaction sur votre copie : ils sont réservés à la correction.**

**Dès que le sujet vous est remis, assurez-vous qu'il est complet.**

**Le sujet comporte 39 pages, numérotées de 1/39 à 39/39.**

**L'annexe numérotée 3 (page 39/39) est à rendre avec la copie.**

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

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	1/39
<b>SUJET</b>				

**Rédiger le commentaire technique écrit** de l'ordonnance en page 3/39 en indiquant les remarques qu'entraîne la prescription sur les points suivants :

1. recevabilité de l'ordonnance,
2. analyse des spécialités : rendre le tableau annexe 3 (page 39/39) avec la copie,
3. analyse du dispositif médical si prescription,
4. analyse globale de la prescription :
  - but thérapeutique,
  - association(s) bénéfique(s),
  - interaction(s) médicamenteuse(s) et/ou contre-indication(s) et/ou posologie(s) anormale(s) éventuelle(s),
  - conclusion de l'analyse globale,
  - délivrance,
5. formalités de délivrance,
6. conseils au patient.

**La substitution n'est pas exigée, mais les génériques pourront figurer sur la prescription.**

**Quelles que soient les conclusions** quant à la recevabilité de l'ordonnance ou les contre-indications, les interactions, les posologies, **analyser chacun des éléments prescrits** en donnant, pour chaque point de l'analyse, les explications scientifiques et techniques, les solutions retenues. Indiquer les conseils donnés au patient pour l'ensemble de la prescription.

<b>LISTE DES DOCUMENTS PRESENTES EN ANNEXES</b>
---

**ANNEXE 1 – Monographies du Vidal®**

<b>FOSAVANCE®</b>	pages 4/39 à 13/39
<b>OROCAL®</b>	pages 14/39 à 15/39
<b>APRANAX®</b>	pages 16/39 à 24/39
<b>MOPRAL®</b>	pages 25/39 à 36/39
<b>DORSABELT®</b>	page 37/39

**ANNEXE 2 – Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française - page 38/39**

**ANNEXE 3 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie) - page 39/39.**

<b>Brevet professionnel</b>				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	2/39
<b>SUJET</b>				

**Docteur DUPONT Albert**  
**Médecine générale**  
**3 Rue du diabolotin**  
**45000 ORLEANS**  
**FRANCE**  
**+ 33.2.38.00.00.00**

dupont.albert@apicrypt.fr

N° 45 1 99999 1

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

Orléans le, (*date de l'examen*)

Mme Catherine ADAM  
Née le 10 décembre 1950

FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI  
1 comprimé par semaine.

OROCAL 500 mg  
2 comprimés par jour.



QSP 3 mois

APRANAX 550 mg  
2 comprimés le matin et 1 le soir pendant 7 jours.

MOPRAL 20 mg  
1 gélule par jour pendant 7 jours.

1 Ceinture de maintien lombaire DORSABELT

**Dr D. Dupont**

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

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	3/39
<b>SUJET</b>				

## ANNEXE 1

### FOSAVANCE

Mise à jour : 22 Juin 2015

#### Synthèse

#### Classification pharmacothérapeutique

##### VIDAL :

Rhumatologie - Ostéoporose : Biphosphonates  
(Biphosphonate en association : acide  
alendronique + vitamine D3)

##### Classification ATC :

MUSCLE ET SQUELETTE : MEDICAMENTS  
POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES  
OSSEUX - MEDICAMENTS AGISSANT SUR  
LA STRUCTURE OSSEUSE ET SUR LA  
MINERALISATION : BIPHOSPHONATES EN  
ASSOCIATION (ALENDRONIQUE ACIDE ET  
COLECALCIFEROL)

Acide alendronique sel monosodique

Colécalciférol

Commercialisé

**Excipients** : silice colloïdale anhydre,  
croscarmellose sel de Na, cellulose  
microcristalline, amidon de maïs modifié,  
triglycérides à chaîne moyenne, magnésium  
stéarate, gélatine, sodium aluminosilicate,  
butylhydroxytoluène

**Excipients à effet notoire** : lactose anhydre,  
saccharose

#### Formes et présentations

*Comprimé à 70 mg/2800 UI (en forme de  
gélule ; portant sur une face l'image d'un os et  
« 710 » sur l'autre ; blanc à blanc cassé) :*  
Boîtes de 4 et de 12, sous plaquette  
thermoformée de 4.

*Comprimé à 70 mg/5600 UI (en forme de  
rectangle modifié ; portant sur une face l'image  
d'un os et « 270 » sur l'autre ; blanc à blanc  
cassé) :* Boîtes de 4 et de 12, sous plaquette  
thermoformée de 4.

#### Composition

	<i>p cp</i>
Alendronate monosodique trihydraté exprimé en acide alendronique (DCI)	70 mg
Colécalciférol (DCI) ou vitamine D3	70 µg (2800 UI)
ou	140 µg (5600 UI)

*Excipients (communs) :* cellulose  
microcristalline (E 460), lactose anhydre,  
triglycérides à chaînes moyennes, gélatine,

croscarmellose sodique, saccharose, silice  
colloïdale anhydre, stéarate de magnésium  
(E 572), butylhydroxytoluène (E 321), amidon  
modifié de maïs, silicate d'aluminium sodique  
(E 554).

*Excipients à effet notoire :* lactose anhydre  
(62 mg/cp à 70 mg/2800 UI ; 63 mg/cp à  
70 mg/5600 UI) ; saccharose (8 mg/cp à  
70 mg/2800 UI ; 16 mg/cp à 70 mg/5600 UI).

#### Indications

*Comprimé à 70 mg/2800 UI :*

Traitement de l'ostéoporose  
postménopausique chez les femmes à risque  
d'insuffisance en vitamine D.  
Fosavance réduit le risque de fractures  
vertébrales et de la hanche.

*Comprimé à 70 mg/5600 UI :*

Traitement de l'ostéoporose  
postménopausique chez les femmes à risque  
d'insuffisance en vitamine D et ne recevant  
pas d'apport supplémentaire en vitamine D.  
Fosavance réduit le risque de fractures  
vertébrales et de la hanche.

#### Posologie et mode d'administration

##### Posologie :

La dose recommandée est de 1 comprimé une  
fois par semaine.

Les patientes doivent être averties que si elles  
oublient une dose de Fosavance, elles doivent  
prendre un comprimé le lendemain matin du  
jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent  
pas prendre deux comprimés le même jour,  
mais doivent revenir à la prise hebdomadaire  
du comprimé en se basant sur le jour choisi  
initialement.

Coût du traitement journalier : 0,59 euro(s)  
(boîte de 4) ; 0,53 euro(s) (boîte de 12).

En raison de la physiopathologie de  
l'ostéoporose, Fosavance est destiné au  
traitement à long terme. La durée optimale du  
traitement par bisphosphonates pour  
l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité  
de poursuivre le traitement doit être réévaluée  
régulièrement au cas par cas en fonction des  
bénéfices et des risques potentiels de  
Fosavance, particulièrement après 5 ans ou  
plus de traitement.

Les patientes traitées doivent être  
supplémentées en calcium si leurs apports  
alimentaires sont insuffisants (cf Mises en  
garde et Précautions d'emploi).

#### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	4/39
<b>SUJET</b>				

Comprimé à 70 mg/2800 UI : Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes, prenant en compte tout apport de vitamine D, qu'il soit issu des compléments vitaminiques ou alimentaires. L'équivalence entre la prise hebdomadaire de Fosavance (équivalente à 2800 UI de vitamine D3) et d'une dose quotidienne de 400 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

Comprimé à 70 mg/5600 UI : L'équivalence entre la prise hebdomadaire de Fosavance (équivalente à 5600 UI de vitamine D3) et d'une dose quotidienne de 800 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

*Population âgée :*

Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patientes âgées.

*Patientes avec insuffisance rénale :*

En raison du manque d'expérience, Fosavance n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patientes ayant une clairance de la créatinine supérieure à 35 ml/min.

*Population pédiatrique :*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Fosavance chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Fosavance ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans du fait de l'absence de données pour l'association acide alendronique/colécalciférol. Les données actuellement disponibles pour l'acide alendronique dans la population pédiatrique sont décrites en rubrique Pharmacodynamie.

**Mode d'administration :**

Voie orale.

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :

Fosavance doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée (incluant les antiacides, les médicaments contenant du calcium et les vitamines), avec un grand verre d'eau du robinet (pas d'eau minérale). Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate (cf Interactions, Effets indésirables).

Les instructions suivantes doivent être exactement respectées de façon à réduire le risque d'irritation œsophagienne et les effets indésirables associés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) :

- Fosavance doit être avalé strictement après le lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml).
- Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé de Fosavance en entier. Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche, en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de Fosavance et jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée.
- Fosavance ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.

**Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Anomalies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien tels que sténose et achalasie.
- Incapacité de se mettre debout ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie.

**Mises en garde et précautions d'emploi**

***Alendronate :***

*Événements indésirables de la partie haute de l'appareil digestif :*

L'alendronate peut provoquer localement des irritations de la muqueuse œso-gastro-intestinale haute. En raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie œsophagienne, gastrite, duodénite, ulcères, ou les patientes ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels qu'ulcère gastroduodéal, saignement gastro-intestinal en évolution ou intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	5/39
<b>SUJET</b>				

qu'une pyloroplastie (cf Contre-indications). Pour les patientes chez lesquelles un œsophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.

Des réactions œsophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation), telles que des œsophagites, des ulcères œsophagiens et des érosions œsophagiennes, rarement suivies de sténoses œsophagiennes, ont été rapportées chez des patientes traitées avec l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction œsophagienne et donner l'instruction aux patientes d'arrêter l'alendronate et de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales (cf Effets indésirables).

Le risque d'effets indésirables sévères œsophagiens semble être plus important chez les patientes qui ne suivent pas correctement les instructions sur le mode d'administration de l'alendronate et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation œsophagienne. Il est très important que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et soient comprises par elle (cf Posologie et Mode d'administration). Les patientes doivent être informées que si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration, le risque d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'œsophage pourrait être accru. Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours de larges études cliniques avec l'alendronate, de rares cas d'ulcères gastriques et duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation dont certains cas étaient sévères et s'accompagnaient de complications (cf Effets indésirables).

*Ostéonécrose de la mâchoire :*

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement comprenant des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et une corticothérapie. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque

encouru par une personne de développer une ostéonécrose de la mâchoire :

- la puissance du bisphosphonate (la plus forte étant celle de l'acide zolédronique), la voie d'administration (voir ci-dessus) et les doses cumulées ;
- cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, tabagisme ;
- antécédent de maladie dentaire, mauvaise hygiène buccodentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et appareils dentaires mal ajustés.

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement oral par bisphosphonates chez les patients ayant une dentition en mauvais état.

Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonates. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonates réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

Durant un traitement par bisphosphonates, chaque patiente doit être incitée à maintenir une bonne hygiène buccodentaire, à faire des contrôles dentaires réguliers et à rapporter tout symptôme buccodentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement.

*Douleurs musculosquelettiques :*

Chez les patientes prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants (cf Effets indésirables). Le délai d'apparition des symptômes se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Les symptômes de la plupart des patientes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, une réapparition de ces symptômes a été observée

<b>Brevet professionnel</b>				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	<b>6/39</b>
<b>SUJET</b>				

à la reprise du traitement par le même médicament ou par un autre bisphosphonate.

*Fractures atypiques du fémur :*

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patientes traitées au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur, du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certaines patientes présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patientes traitées par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patientes chez lesquelles une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour la patiente. Durant le traitement par bisphosphonates, les patientes doivent être informées que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et toutes les patientes présentant de tels symptômes devront être examinées pour rechercher une fracture fémorale atypique.

*Insuffisance rénale :*

Fosavance ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min (cf Posologie et Mode d'administration).

*Métabolisme minéral et osseux :*

Les causes d'ostéoporose autres qu'un déficit en estrogènes et l'âge doivent être prises en considération.

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement par Fosavance (cf Contre-indications). De même, les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés avant de commencer le traitement par Fosavance. La teneur en vitamine D de Fosavance ne convient pas pour la correction d'un déficit en vitamine D. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par Fosavance.

En raison des effets positifs de l'alendronate sur l'augmentation de la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la

phosphorémie peut survenir, plus particulièrement chez les patientes prenant des glucocorticoïdes chez lesquelles l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique. Cependant, il y a eu de rares cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant des facteurs de risques (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium ; cf Effets indésirables).

**Colécalciférol :**

La vitamine D3 peut accentuer l'importance d'une hypercalcémie et/ou d'une hypercalciurie quand elle est administrée à des patientes atteintes de maladies associées à une surproduction de calcitriol non contrôlée (par exemple : leucémie, lymphome, sarcoïdose). La calcémie et la calciurie doivent être surveillées chez ces patientes.

Les patientes atteintes d'un syndrome de malabsorption sont susceptibles de ne pas assimiler correctement la vitamine D3.

**Excipients :**

Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Les patientes présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ou au galactose, une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou une insuffisance en sucrase-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

**Interactions**

*Alendronate :*

En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patientes doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de l'alendronate avant de prendre tout autre médicament par voie orale (cf Posologie et Mode d'administration, Pharmacocinétique). En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate.

*Colécalciférol :*

L'olestra, les huiles minérales, l'orlistat et les chélateurs de l'acide biliaire (ex : cholestyramine, colestipol) peuvent diminuer l'absorption de la vitamine D. Les anticonvulsivants, la cimétidine et les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le catabolisme de la vitamine D. Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes.

**Brevet professionnel**

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	7/39
<b>SUJET</b>				

## Fertilité / grossesse / allaitement

Fosavance est seulement indiqué chez les femmes ménopausées et par conséquent ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou allaitantes.

### Grossesse :

Il n'existe pas ou peu de données relatives à l'utilisation de l'alendronate chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (cf Sécurité préclinique). Des études menées chez l'animal avec de fortes doses de vitamine D ont montré une hypercalcémie et une toxicité sur la fonction de reproduction (cf Sécurité préclinique). Fosavance ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

### Allaitement :

On ne sait pas si l'alendronate/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'alendronate ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Le colécalciférol et certains de ses métabolites actifs passent dans le lait maternel.

### Fécondité :

Les bisphosphonates sont incorporés dans la matrice osseuse, d'où ils sont libérés progressivement pendant plusieurs années. Le taux de bisphosphonates incorporé dans l'os adulte, et de là, le taux disponible pour passer dans la circulation systémique est directement lié à la dose et à la durée d'utilisation des bisphosphonates (cf Pharmacocinétique). Il n'y a aucune donnée chez l'Homme sur le risque fœtal. Cependant, il y a un risque théorique d'altération du fœtus, principalement squelettique, si une femme se retrouve enceinte après un traitement par bisphosphonates. L'impact de variables sur ce risque, telles que la durée entre l'arrêt du traitement par bisphosphonates et la conception, la nature du bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse versus orale), n'a pas été étudié.

## Conduite et utilisation de machines

Fosavance peut avoir un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les patientes qui présentent certains effets indésirables (par exemple vision trouble, étourdissement et douleurs sévères osseuses, musculaires ou articulaires [cf Effets indésirables]).

## Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés concernent la partie haute de l'appareil digestif, incluant douleur abdominale, dyspepsie, ulcère de l'œsophage, dysphagie, distension abdominale et régurgitation acide (> 1 %).

### Liste des effets indésirables sous forme de tableau :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation de l'alendronate. Il n'y a pas eu d'effet indésirable supplémentaire observé avec l'association acide alendronique et colécalciférol. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ , < 1/10), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), rare ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

#### Classe de systèmes d'organes

Fréquence Effets indésirables

#### Affections du système immunitaire :

Rare Réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Rare Hypocalcémie symptomatique, souvent associée à des facteurs de risque<sup>(a)</sup>

#### Affections du système nerveux :

Fréquent Céphalées, étourdissement<sup>(b)</sup>

Peu fréquent Dysgueusie<sup>(b)</sup>

#### Affections oculaires :

Peu fréquent Inflammation de l'œil (uvéïte, sclérite ou épisclérite)

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Fréquent Vertige<sup>(b)</sup>

#### Affections gastro-intestinales :

Fréquent Douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien<sup>(c)</sup>, dysphagie<sup>(c)</sup>, ballonnement abdominal, régurgitation acide

Peu fréquent Nausées, vomissements, gastrite, œsophagite<sup>(c)</sup>, érosions œsophagiennes<sup>(c)</sup>, méléna<sup>(b)</sup>

Rare Sténose œsophagienne<sup>(c)</sup>, ulcération oropharyngée<sup>(c)</sup>, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal<sup>(a)</sup>

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

## Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	8/39
<b>SUJET</b>				



Fréquent	Alopécie <sup>(b)</sup> , prurit <sup>(b)</sup>
Peu fréquent	Rash, érythème
	Rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique <sup>(b)</sup> (syndrome de Lyell)
Rare	
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques :</i>	
Très fréquent	Douleurs de l'appareil locomoteur (os, muscle ou articulations) parfois sévères <sup>(a)</sup> <sup>(b)</sup>
Fréquent	Gonflement des articulations <sup>(b)</sup>
	Ostéonécrose de la mâchoire <sup>(a)</sup> <sup>(d)</sup> ; fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates)
Rare	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Fréquent	Asthénie <sup>(b)</sup> , œdème périphérique <sup>(b)</sup>
	Symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement <sup>(b)</sup>
Peu fréquent	

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

(b) La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo.

(c) Cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi.

(d) Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés.

#### **Déclaration des effets indésirables suspects :**

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

#### **Surdosage**

**Alendronate :**  
Symptômes :

Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des effets indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que mauvaise digestion, brûlures d'estomac, œsophagite, gastrite, ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale.

*Conduite à tenir :*

On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par l'alendronate.

En cas de surdosage par Fosavance, du lait ou des antiacides seront administrés afin de chélater l'alendronate. En raison du risque d'irritation œsophagienne, il ne faut pas induire de vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

#### **Colécalciférol :**

A des doses inférieures à 10 000 UI par jour, aucune toxicité de la vitamine D n'a été documentée lors de traitements à long terme chez des adultes généralement sains. Dans une étude clinique, chez des adultes sains, une dose journalière de 4000 UI de vitamine D3 durant une période pouvant aller jusqu'à 5 mois n'a pas été associée à une hypercalcémie ou une hypercalciurie.

#### **Pharmacodynamie**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonates, associations (code ATC : M05BB03).

Fosavance est un comprimé associant deux substances actives : l'alendronate monosodique trihydraté et le colécalciférol (vitamine D3).

#### **Mécanisme d'action :**

*Alendronate :*

L'alendronate monosodique est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Les études précliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os formé est normale.

*Colécalciférol (vitamine D3) :*

La vitamine D3 est produite par la peau par transformation du 7-déhydrocholestérol en vitamine D3 sous l'action de la lumière ultraviolette. En l'absence d'exposition suffisante à la lumière du soleil, la vitamine D3 est un nutriment alimentaire indispensable. La vitamine D3 est transformée en 25-hydroxyvitamine D3 dans le foie, et y est conservée jusqu'à utilisation. La transformation

#### **Brevet professionnel**

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	9/39
<b>SUJET</b>				

dans le rein en hormone active de mobilisation du calcium, la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol) est étroitement régulée. L'action principale de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 est d'accroître l'absorption intestinale du calcium et du phosphate ainsi que d'équilibrer le bilan phosphocalcique, la formation et la résorption osseuse.

La vitamine D3 est nécessaire à la formation normale de l'os. L'insuffisance en vitamine D apparaît quand l'exposition solaire et l'apport alimentaire sont tous les deux insuffisants. L'insuffisance est associée à une balance calcique négative, une perte osseuse et un risque accru de fracture osseuse. Dans les cas sévères, le déficit entraîne un hyperparathyroïdisme secondaire, une hypophosphorémie, une faiblesse musculaire proximale et une ostéomalacie, un risque accru de chutes et de fractures chez les individus ostéoporotiques. Un apport supplémentaire en vitamine D réduit ces risques et leurs conséquences.

L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écarts types en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.

**Efficacité et sécurité clinique :**

*Études Fosavance :*

L'effet du dosage le plus faible de Fosavance (70 mg d'alendronate/2800 UI de vitamine D3) sur le taux en vitamine D a été démontré lors d'une étude internationale de 15 semaines, chez 682 femmes ayant une ostéoporose postménopausique (25-hydroxyvitamine D sérique à l'inclusion : moyenne, 56 nmol/l soit 22,3 ng/ml ; intervalle, 22,5-225 nmol/l soit 9-90 ng/ml). Les patientes ont reçu une fois par semaine soit Fosavance, au dosage le plus faible (70 mg /2800 UI ; n = 350), soit Fosamax 70 mg (alendronate ; n = 332) ; des apports complémentaires en vitamine D étaient interdits. Après 15 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés (26 %) dans le groupe Fosavance (70 mg/2800 UI ; 56 nmol/l soit 23 ng/ml) que dans le groupe alendronate seul (46 nmol/l soit 18,2 ng/ml). Le pourcentage de patientes avec une insuffisance en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique < 37,5 nmol/l soit < 15 ng/ml) était significativement réduit de 62,5 % avec Fosavance (70 mg/2800 UI) versus alendronate seul (12 % versus 32 %, respectivement) à la semaine 15. Le pourcentage de patientes avec un déficit en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique ≤ 22,5 nmol/l soit ≤ 9 ng/ml) était significativement réduit de 92 % avec Fosavance (70 mg/2800 UI) versus alendronate seul (1 % versus 13 %,

respectivement). Dans cette étude, les taux moyens de 25-hydroxyvitamine D chez les patientes avec une insuffisance en vitamine D à l'inclusion (25-hydroxyvitamine D, 22,5 à 37,5 nmol/l soit 9 à < 15 ng/ml) ont augmenté de 30 nmol/l soit 12,1 ng/ml à 40 nmol/l soit 15,9 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe Fosavance (70 mg/2800 UI ; n = 75) et ont diminué de 30 nmol/l soit 12,0 ng/ml à l'inclusion à 26 nmol/l soit 10,4 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe alendronate seul (n = 70). Il n'y avait pas de différence entre les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphorémie ou de la calciurie des 24 heures entre les deux groupes de traitement.

L'effet du dosage le plus faible de Fosavance (70 mg d'alendronate/2800 UI de vitamine D3) avec l'ajout de 2800 UI de vitamine D3, soit un total de 5600 UI (quantité de vitamine D3 dans le dosage le plus fort de Fosavance) une fois par semaine a été démontré lors d'une extension d'étude de 24 semaines, chez 619 femmes ayant une ostéoporose postménopausique. Les patientes du groupe 2800 UI de vitamine D3 ont reçu Fosavance (70 mg/2800 UI ; n = 299) et les patientes du groupe 5600 UI de vitamine D3 ont reçu Fosavance (70 mg/2800 UI) avec l'ajout de 2800 UI de vitamine D3 (n = 309) une fois par semaine ; des apports complémentaires en vitamine D étaient permis. Après 24 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés dans le groupe 5600 UI de vitamine D3 (69 nmol/l soit 27,6 ng/ml) que dans le groupe 2800 UI de vitamine D3 (64 nmol/l soit 25,5 ng/ml). Le pourcentage de patientes présentant une insuffisance en vitamine D était de 5,4 % dans le groupe 2800 UI de vitamine D3 versus 3,2 % dans le groupe 5600 UI de vitamine D3 pendant l'extension d'étude de 24 semaines. Le pourcentage de patientes présentant un déficit en vitamine D était de 0,3 % dans le groupe 2800 UI de vitamine D3 versus zéro dans le groupe 5600 UI de vitamine D3. Il n'y avait pas de différence entre les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphorémie ou de la calciurie des 24 heures entre les groupes de traitement. Le pourcentage de patientes avec une hypercalciurie à la fin de la période de 24 semaines n'était pas statistiquement différent entre les groupes de traitement.

*Études alendronate :*

L'équivalence thérapeutique de l'alendronate 70 mg une fois par semaine (n = 519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire à 1 an, par rapport aux valeurs initiales ont été de 5,1 %

<b>Brevet professionnel</b>				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	<b>10/39</b>
<b>SUJET</b>				

(IC 95 % : 4,8 %-5,4 %) dans le groupe alendronate 70 mg une fois par semaine et de 5,4 % (IC 95 % : 5,0 %-5,8 %) dans le groupe alendronate 10 mg/jour. Les augmentations moyennes de la DMO dans le groupe traité par 70 mg une fois par semaine et dans le groupe traité par 10 mg une fois par jour, ont été respectivement de 2,3 % et de 2,9 % au niveau du col du fémur et de 2,9 % et 3,1 % au niveau de la hanche (col du fémur et trochanter). Les deux groupes de traitement étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO aux autres sites du squelette.

Les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée ont été analysés au cours de deux études d'efficacité initiales selon un protocole identique (n = 994) ainsi que dans l'étude FIT (Fracture Intervention Trial ; n = 6459).

Dans les études d'efficacité initiales, l'alendronate à la dose de 10 mg/jour a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis, du col du fémur, et du trochanter, respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 % à 3 ans, par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Il y a eu une réduction de 48 % du taux de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales dans le groupe traité par l'alendronate par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % et placebo 6,2 %). Dans l'extension à 2 ans de ces études, la DMO au niveau du rachis et du trochanter a continué d'augmenter et la DMO du col du fémur et celle du corps entier s'est maintenue.

L'essai FIT comprenait deux études contrôlées *versus* placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne (5 mg/jour pendant 2 ans et 10 mg/jour pendant un ou deux ans supplémentaires) :

- FIT 1 : une étude de 3 ans chez 2027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale à l'inclusion. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % *versus* placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche

(1,1 % *versus* 2,2 %, soit une réduction de 51 %).

- FIT 2 : une étude de 4 ans chez 4432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale à l'inclusion. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % *versus* placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % *versus* 5,8 %, soit une réduction de 50 %).

#### Résultats des tests biologiques :

Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, légères et transitoires, de la calcémie et de la phosphorémie ont été respectivement observées chez environ 18 % et 10 % des patientes prenant de l'alendronate 10 mg/jour par rapport à environ 12 % et 3 % des patientes prenant du placebo. Cependant, les incidences des diminutions de la calcémie à un taux < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et de la phosphorémie à un taux ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

#### Population pédiatrique :

L'alendronate monosodique a été étudié chez un petit nombre de patients âgés de moins de 18 ans, souffrant d'ostéogenèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour permettre son utilisation chez l'enfant souffrant d'ostéogenèse imparfaite.

#### Pharmacocinétique

##### **Alendronate :**

##### *Absorption :*

Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité moyenne de l'alendronate chez la femme par voie orale est d'environ 0,64 % pour des doses allant de 5 à 70 mg lorsqu'on l'administre à jeun après une nuit et deux heures avant un petit déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une heure ou une demi-heure avant un petit déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon identique, valeur estimée à 0,46 % et

#### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	11/39
<b>SUJET</b>				

0,39 %. Dans les études réalisées dans l'ostéoporose, l'alendronate a été efficace lorsqu'on l'a administré au moins 30 minutes avant les premiers aliments ou boissons de la journée.

L'alendronate du comprimé de Fosavance (70 mg/2800 UI ; 70 mg/5600 UI) [association] est bioéquivalent au comprimé de 70 mg d'alendronate.

La biodisponibilité a été quasi nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %.

Chez le sujet sain, l'administration de prednisone par voie orale (20 mg à raison de 3 fois par jour pendant 5 jours) n'a pas produit de changement cliniquement significatif de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne comprise entre 20 % et 44 %).

#### *Distribution :*

Les études chez le rat à la dose d'1 mg/kg par voie intraveineuse montrent que l'alendronate, initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre, en excluant le volume osseux, est au moins de 28 L chez l'Homme. Après administration d'alendronate per os à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques chez l'Homme est d'environ 78 %.

#### *Biotransformation :*

Rien ne suggère que l'alendronate est métabolisé chez l'animal ou chez l'Homme.

#### *Élimination :*

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au [<sup>14</sup>C], environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité n'est retrouvée dans les fèces. A la suite d'une dose intraveineuse unique de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/min, et la clairance systémique ne dépasse pas 200 ml/min. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse. On estime que la demi-vie terminale chez l'Homme est supérieure à 10 ans, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette. Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acides ou basiques. On ne s'attend donc pas à ce que l'alendronate interfère avec d'autres substances médicamenteuses sur ce système d'excrétion chez l'Homme.

#### **Colécalciférol :**

##### *Absorption :*

Chez des sujets adultes sains (hommes et femmes), après une administration de Fosavance à jeun après une nuit et 2 heures avant un repas, l'aire sous la courbe moyenne des concentrations sériques en fonction du temps (ASC<sub>0-120 h</sub>) de la vitamine D3 (taux non ajustés de vitamine D3 endogène) était de 296,4 ng × h/ml (Fosavance 70 mg/2800 UI) et l'aire sous la courbe moyenne des concentrations sériques en fonction du temps (ASC<sub>0-80 heures</sub>) de la vitamine D3 (taux non ajustés de vitamine D3 endogène) était de 490,2 ng × h/ml (Fosavance 70 mg/5600 UI). La moyenne des concentrations sériques maximales (C<sub>max</sub>) en vitamine D3 était de 5,9 ng/ml (Fosavance 70 mg/2800 UI) et de 12,2 ng/ml (Fosavance 70 mg/5600 UI), et le temps médian pour atteindre la concentration sérique maximale (T<sub>max</sub>) était de 12 heures (Fosavance 70 mg/2800 UI) et de 10,6 heures (Fosavance 70 mg/5600 UI).

La biodisponibilité des 2800 UI de vitamine D3 contenue dans Fosavance est similaire à celle des 2800 UI de vitamine D3 administrée seule. La biodisponibilité des 5600 UI de vitamine D3 contenue dans Fosavance est similaire à celle des 5600 UI de vitamine D3 administrée seule.

##### *Distribution :*

Après absorption, la vitamine D3 liée aux chylomicrons atteint la circulation sanguine. La vitamine D3 est rapidement distribuée en grande partie dans le foie où elle est métabolisée en 25-hydroxyvitamine D3, qui est la principale forme de réserve. Des quantités plus petites sont distribuées dans les tissus adipeux et musculaire et y sont stockées sous forme de vitamine D3, qui sera libérée ultérieurement dans la circulation. La forme circulante de la vitamine D3 est liée à la protéine de liaison de la vitamine D.

##### *Biotransformation :*

La vitamine D3 est rapidement métabolisée dans le foie par hydroxylation en 25-hydroxyvitamine D3 puis en 1,25-dihydroxyvitamine D3 dans le rein, ce qui représente la forme biologiquement active. Une hydroxylation supplémentaire intervient avant l'élimination. Un petit pourcentage de vitamine D3 est glycuconjugué avant élimination.

##### *Élimination :*

Lors de l'administration de vitamine D3 radioactive chez des sujets sains, l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité après 48 heures était de 2,4 % et l'élimination moyenne dans les fèces de la radioactivité après 4 jours était de 4,9 %. Dans les deux cas, la radioactivité éliminée était presque exclusivement celle des métabolites. La demi-vie moyenne de la vitamine D3 dans le sérum après administration d'une dose orale de

#### **Brevet professionnel**

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	12/39
<b>SUJET</b>				

Fosavance (70 mg/2800 UI) est approximativement de 24 heures.

#### **Insuffisance rénale :**

Les études précliniques montrent que la fraction de l'alendronate qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la capture osseuse n'a été mise en évidence après administration intraveineuse en traitement prolongé de doses répétées allant jusqu'à 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patientes ayant une insuffisance rénale. En conséquence, on pourrait s'attendre à une accumulation légèrement supérieure d'alendronate dans l'os chez les patientes ayant une insuffisance rénale (cf Posologie et Mode d'administration).

#### **Sécurité préclinique**

Il n'y a pas eu d'étude non clinique avec l'association alendronate et colécalciférol.

#### *Alendronate :*

Les données non cliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'Homme, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie à doses répétées, de génotoxicité, et de cancérogenèse. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification fœtale incomplète. Le risque chez l'homme est inconnu.

#### *Colécalciférol :*

A des doses bien plus importantes que celles utilisées en thérapeutique chez l'homme, une toxicité sur la reproduction a été observée chez l'animal.

#### **Modalités de conservation**

#### *Durée de conservation :*

18 mois.

A conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

#### **Modalités manipulation / élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

#### **Prescription / délivrance / prise en charge**

#### LISTE I

EU/1/05/310/002 ; CIP 3400936925182  
AMM (RCP rév 24.04.2015) 4 cp à 70 mg/2800 UI.  
EU/1/05/310/004 ; CIP 3400937022347  
(RCP rév 24.04.2015) 12 cp à 70 mg/2800 UI.  
EU/1/05/310/007 ; CIP 3400938201819  
(RCP rév 24.04.2015) 4 cp à 70 mg/5600 UI.  
EU/1/05/310/008 ; CIP 3400938201987  
(RCP rév 24.04.2015) 12 cp à 70 mg/5600 UI.

**Prix** 16,59 euros (4 comprimés à : 70 mg/2800 UI).

44,90 euros (12 comprimés à 70 mg/2800 UI).

16,59 euros (4 comprimés à 70 mg/5600 UI).

44,90 euros (12 comprimés à 70 mg/5600 UI).

Remb Séc soc à 65 % dans l'indication « Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :

- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < - 3) ou ayant un T score ≤ - 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans) ».

Collect.

#### **MSD France**

34, av Léonard-de-Vinci. 92418 Courbevoie cdx

Info médic, pharmacovigilance : Tél : 01 80 46 40 40

Site web : <http://www.msd-france.com>

#### **Brevet professionnel**

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	13/39
<b>SUJET</b>				

# OROCAL 500 mg

Mise à jour : 26 Février 2015

## Synthèse

### Classification pharmacothérapeutique

#### VIDAL :

Métabolisme - Diabète - Nutrition : Eléments minéraux (Calcium)

#### Classification ATC :

VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME : SUPPLEMENTS MINERAUX - CALCIUM : CALCIUM (CALCIUM CARBONATE)

Calcium carbonate

Commercialisé

**Excipients :** orange arôme, eau purifiée, magnésium stéarate, orange essence, monoglycérides et diglycérides, povidone  
**Excipients à effet notoire :** éthanol à 96 %, aspartam, sorbitol, isomalt

## Formes et présentations

Comprimé à 500 mg (blanc) : Flacon de 60.

## Composition

*p cp*

Calcium 500 mg

(sous forme de carbonate : 1,25 g/cp)

*Excipients :* sorbitol, povidone, arôme orange (isomalt, arôme orange, monoglycérides et diglycérides d'acide gras, éthanol à 96 %), stéarate de magnésium, aspartam (E 951), eau purifiée.

## Indications

- Carences calciques en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.
- Traitement d'appoint des ostéoporoses : séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité (cf Contre-indications).

## Posologie et mode d'administration

Voie orale.

### Posologie :

*Adulte :*

Carences calciques en général et traitement d'appoint des ostéoporoses : 1 g à 1,5 g de calcium-élément par jour, soit 2 à 3 comprimés par jour.

*Enfant :*

Carences calciques en période de croissance : 1 g de calcium-élément/m<sup>2</sup> de surface corporelle et par jour, soit 1 à 2 comprimés par jour, en fonction de l'âge.

## Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Hypercalcémie, hypercalciurie avec lithiase calcique, calcifications tissulaires (néphrocalcinoses...).
- Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie : le traitement calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

## Mises en garde et précautions d'emploi

### Mises en garde :

- L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance médicale (cf Interactions).
- Ce médicament contient du sorbitol et de l'isomalt, son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

### Précautions d'emploi :

- En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses.
- En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte, 0,12 à 0,15 mmol/kg/24 h (5 à 6 mg/kg/24 h) chez l'enfant.
- En cas de traitement associé à base de digitaliques, tétracyclines, vitamine D, fluorure de sodium : cf Interactions.

## Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	14/39
<b>SUJET</b>				

## Interactions

### Interactions médicamenteuses :

*En cas de traitement avec les digitaliques :*  
L'administration orale de calcium, surtout si elle est associée à la vitamine D, risquant d'augmenter la toxicité des digitaliques, nécessite une stricte surveillance clinique et électrocardiographique.

*En cas de traitement par les tétracyclines par voie orale :*

Il est recommandé de décaler d'au moins 3 heures la prise de calcium (interférence possible de l'absorption des tétracyclines).

*En cas d'association avec la vitamine D à fortes doses :*

Un contrôle hebdomadaire de la calciurie et de la calcémie est indispensable en raison du risque d'hypercalcémie.

*En cas de traitement à base de fluorure de sodium :*

Il est conseillé de prendre le calcium à distance du fluorure de sodium.

### Fertilité / grossesse / allaitement

Ce médicament peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, la dose journalière ne doit pas dépasser 1500 mg de calcium.

### Effets indésirables

- Une sensation de bouche sèche a été signalée au moment de la prise des comprimés.
- Hypercalciurie en cas de traitement prolongé à fortes doses, exceptionnellement hypercalcémie.
- Risque d'hypophosphatémie.

### Surdosage

#### *Symptômes :*

Soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissements, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation. Chez le nourrisson et l'enfant, l'arrêt de la croissance staturopondérale peut précéder tous les signes.

#### *Traitement :*

Arrêt de tout apport calcique et vitamine D, réhydratation et, en fonction de la gravité de l'intoxication, utilisation, isolée ou en association, de diurétiques, corticoïdes, calcitonine, dialyse péritonéale.

### Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique : Apport calcique.

La concentration importante en calcium de chaque unité de prise facilite l'absorption d'une quantité de calcium suffisante, avec un nombre de prises limité.

### Pharmacocinétique

#### *Absorption :*

En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcique en fonction du pH.

Le calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle selon un mécanisme de transfert actif saturable dépendant de la vitamine D.

Le taux d'absorption du calcium sous cette forme est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.

#### *Élimination :*

Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives.

Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.

### Modalités de conservation

#### *Durée de conservation :*

3 ans.

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

### Prescription / délivrance / prise en charge

AMM 3400933229160 (1989, RCP rév 15.11.2010).

**Prix :** 6,18 euros (60 comprimés).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Titulaire de l'AMM : Laboratoire Theramex, 6 av Albert II, BP 59, 98007 Monaco cdx.

Exploitant :

### TEVA SANTÉ

100-110, esplanade du Général-de-Gaulle  
92931 Paris-La Défense cdx  
Info médic et Pharmacovigilance : Tél : 08 00  
51 34 11

## Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	15/39
<b>SUJET</b>				

# APRANAX 550 mg

Mise à jour : 02 Avril 2015

## Synthèse

### Classification pharmacothérapeutique

#### VIDAL :

Antalgiques - Antipyrétiques -

Antispasmodiques - Antalgiques non opioïdes :

AINS et dérivés (Naproxène)

Anti-inflammatoires - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : AINS arylcarboxyliques (Naproxène)

Rhumatologie - Anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS arylcarboxyliques (Naproxène)

#### Classification ATC :

MUSCLE ET SQUELETTE :

ANTIINFLAMMATOIRES ET

ANTIRHUMATISMAUX -

ANTIINFLAMMATOIRES ET

ANTIRHUMATISMAUX, NON STEROIDIENS :

DERIVES DE L'ACIDE PROPIONIQUE

(NAPROXENE)

Naproxène sel de na anhydre

Commercialisé

**Excipients :** povidone, magnésium stéarate, macrogol 400, talc, hypromellose, opadry orange, eau purifiée, titane dioxyde, cellulose microcristalline

**Excipients à effet notoire :** jaune orangé S, sodium

## Formes et présentations

*Comprimé à 750 mg (orangé) :* Boîte de 15.

*Comprimé pelliculé sécable à 550 mg*

*(orangé) :* Boîte de 16.

*Comprimé pelliculé à 275 mg (bleu) :* Boîte de 30.

## Composition

*Comprimé à 750 mg :* p cp  
Naproxène (DCI) 750 mg

*Comprimé à 550 mg et 275 mg :* p cp  
Naproxène (DCI) sodique anhydre 550 mg  
ou 275 mg

*Excipients :*

*Cp à 750 mg :* hypromellose, stéarate de magnésium, jaune orangé S ;

*Cp à 550 mg :* cellulose microcristalline, povidone, talc, stéarate de magnésium, eau purifiée, Opadry orange OY-3437 (hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane, talc, jaune orangé S) ;

*Cp à 275 mg :* cellulose microcristalline, povidone, talc, stéarate de magnésium, eau purifiée, Opadry bleu YS-1-4215 (laque d'indigotine, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 8000).

*Excipients à effet notoire :* sodium (50 mg/cp à 550 mg ; 25 mg/cp à 275 mg), jaune orangé S (cp à 750 mg et à 550 mg).

## Indications

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

### **Adulte et enfant à partir de 15 ans :**

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :

*Comprimés à 750 mg, 550 mg et à 275 mg :*

- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique ;
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.

*Comprimés à 550 mg et à 275 mg :*

- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
  - rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites ;
  - arthroses ;
  - lombalgies ;

## Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	16/39
<b>SUJET</b>				



- affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.
- Radiculalgie.
- Traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie. Dans cette indication, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.

**Enfant à partir de 25 kg (soit environ 8 ans) :**

*Comprimé à 275 mg :*

Elles sont limitées, chez l'enfant à partir de 25 kg (soit environ 8 ans), à la polyarthrite chronique juvénile.

**Posologie et mode d'administration**

**Posologie :**

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

*Sujets âgés :*

- Une surveillance clinique et biologique est recommandée, en cas de posologie élevée. Une étude a montré que, chez les personnes âgées, la concentration plasmatique en ion naproxène libre est doublée, bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée.
- Une réduction de la posologie doit être envisagée en cas de diminution de l'élimination rénale.

**Comprimé à 750 mg :**

1 comprimé à 750 mg/jour.

**Comprimés à 550 mg et à 275 mg :**

*Adulte :*

- Rhumatologie, gynécologie :
  - traitement d'attaque :  
2 comprimés à 550 mg ou  
4 comprimés à 275 mg, soit 1100 mg par jour ;
  - traitement d'entretien :  
1 comprimé à 550 mg ou 2 comprimés à 275 mg, soit 550 mg par jour.
- Stomatologie : ½ à 2 comprimés à 550 mg ou 1 à 4 comprimés à 275 mg, soit 275 à 1100 mg par 24 heures.

*Enfant à partir de 25 kg (comprimé à 275 mg) :*

- Polyarthrite chronique juvénile : la posologie moyenne est de 10 mg/kg par jour.

*Fréquence d'administration :*

La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises.

**Mode d'administration :**

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels, sans les croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au moment des repas.

**Contre-indications**

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf Fertilité/Grossesse/Allaitement.
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (deux épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectifs).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	17/39
<b>SUJET</b>				

- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Enfant de moins de 15 ans (comprimés à 750 mg et à 550 mg).
- Enfant de moins de 25 kg (soit environ de moins de 8 ans), en raison du caractère inadapté du dosage unitaire (comprimé à 275 mg).

### Mises en garde et précautions d'emploi

#### Mises en garde :

L'utilisation concomitante d'Apranax avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (cf Posologie et Mode d'administration et les paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).

#### Sujet âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (cf Posologie et Mode d'administration et ci-dessous).

#### Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales, parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (cf Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la

plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (cf ci-dessous et Interactions).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (cf Interactions).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant Apranax, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (cf Effets indésirables).

#### Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

Bien que ces données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) est associée à un risque moindre, le risque ne peut être totalement exclu.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	18/39
<b>SUJET</b>				

devront être traités par naproxène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

*Effets cutanés :*

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf Effets indésirables).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Apranax devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

*Insuffisance rénale fonctionnelle :*

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés ;
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf Interactions) ;
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause ;
- insuffisance cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- syndrome néphrotique ;
- néphropathie lupique ;
- cirrhose hépatique décompensée.

Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95 %) dans les urines par filtration glomérulaire, le naproxène doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée ; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.

*Rétention hydrosodée :*

Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA,

d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf Interactions).

*Hyperkaliémie :*

- Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (cf Interactions).
- Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

**Précautions d'emploi :**

Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé ; en effet :

- le naproxène pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection ;
- le naproxène pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection.

Le naproxène entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps de saignement :

- ceci doit être pris en compte lors de la détermination du temps de saignement ;
- les patients présentant des troubles de la coagulation ou traités par des médicaments interférant avec l'hémostase doivent être surveillés avec attention en cas d'administration de naproxène.

De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportés, il est recommandé de pratiquer, si le médecin le juge nécessaire, un examen ophtalmologique chez les patients qui développent sous naproxène des troubles de la vision.

Au cours d'un traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la numération et la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	19/39
<b>SUJET</b>				

Le naproxène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

*Comprimés à 550 mg et à 750 mg :*

Ce médicament contient du jaune orangé S et peut provoquer des réactions allergiques.

*Comprimés à 550 mg et à 275 mg :*

Ce médicament contient du sodium (cf Composition). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

## Interactions

### Interactions médicamenteuses :

*Risque lié à l'hyperkaliémie :*

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque.

Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

### Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

### Nécessitant des précautions d'emploi :

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	20/39
<b>SUJET</b>				

déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

#### A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et

rétenction hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

#### Fertilité / grossesse / allaitement

##### Grossesse :

##### Aspect malformatif (1<sup>er</sup> trimestre) :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

##### Aspect fœtotoxique et néonatal (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero*, pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire une mort fœtale *in utero*.

#### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	21/39
<b>SUJET</b>				

Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité).

Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'Apranax ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée (cf Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

#### Allaitement :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

#### Conduite et utilisation de machines

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence et de troubles visuels.

#### Effets indésirables

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à

doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melæna, hématomatose, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux :

- Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastalgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de météorisme abdominal, de dyspepsie, diarrhée, constipation, stomatites ulcéreuses.
- Ont été exceptionnellement observés : ulcères, hémorragies et/ou perforations gastro-intestinales. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.
- Quelques cas isolés d'œsophagites, colites et pancréatites ont également été rapportés.

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologique : rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.
- Respiratoire : asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants.
- 

#### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	22/39
<b>SUJET</b>				

#### Réactions cutanées :

- Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité, incluant de rares cas de « pseudoporphyries », ont été observées.
- Purpura, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés.
- Très rarement, des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

#### Effets sur le système nerveux central :

- Ont été surtout rapportés : céphalées, vertiges, somnolence.
- Ont également été rapportés : insomnies, difficultés de concentration, troubles de l'idéation, méningites aseptiques.

#### Manifestations rénales :

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie avec possibilité d'œdèmes (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

#### Effets ophtalmiques :

- Troubles visuels, exceptionnellement papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire.

#### Effets sur l'appareil auditif :

- Troubles de l'audition, en particulier acouphènes.

#### Effets cardiovasculaires :

- Ont été rapportés des œdèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'hypertension.

#### Effets sur le système respiratoire :

- Pneumonies à éosinophiles.

#### Manifestations hématologiques :

- Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie, aplasie médullaire et anémie hémolytique.

#### Manifestations hépatiques :

- Quelques cas de modifications transitoires et réversibles des paramètres biologiques hépatiques, ictère, exceptionnellement hépatite sévère (dont un cas d'évolution fatale), ont été signalés.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés :

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

#### Surdosage

##### Signes cliniques :

Somnolence, vertiges, désorientation, brûlures d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements, apnée.

##### Signes biologiques :

Altération des fonctions hépatique et rénale, hypoprothrombinémie, acidose métabolique.

##### Conduite à tenir :

- transfert immédiat en milieu hospitalier ;
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ;

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	23/39
<b>SUJET</b>				

- charbon activé pour diminuer l'absorption du naproxène ;
- traitement symptomatique.

### Pharmacodynamie

Anti-inflammatoire non stéroïdien (M : muscle et squelette).

Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide aryl-carboxylique appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes :

- anti-inflammatoire,
- antalgique,
- antipyrétique,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

### Pharmacocinétique

#### Absorption :

L'absorption est rapide et complète. La concentration plasmatique maximale est de 70 µg/ml (dosage à 750 mg), de 99,4 µg/ml (dosages à 550 mg) et de 77,4 µg/ml (dosages à 275 mg). Elle est atteinte environ 5 heures après administration (dosage à 750 mg). Le maximum du taux plasmatique est atteint en moins d'une heure après administration (dosages à 550 mg et à 275 mg).

A des doses supérieures à 500 mg, l'élévation plasmatique du naproxène n'est pas proportionnelle à la dose ingérée (cp à 550 mg et à 275 mg).

#### Distribution :

La fixation sur les protéines plasmatiques est d'environ 99 %.

#### Métabolisme :

Le naproxène est essentiellement métabolisé par le foie sous forme de déméthyl-naproxène.

#### Élimination :

L'élimination se fait, sous forme inchangée ou conjuguée, essentiellement par les urines :

- 70 % sous forme de naproxène,
- 28 % sous forme déméthylée.

La clairance plasmatique du naproxène est d'environ 0,13 ml/min/kg.

La demi-vie plasmatique est de 15 heures (dosage à 750 mg) et de 13 heures (dosages à 550 mg et à 275 mg).

#### Variations physiopathologiques :

Sujet âgé, insuffisant rénal : cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

### Modalités de conservation

#### Durée de conservation :

- Comprimés à 550 mg et à 275 mg : 3 ans.
- Comprimé à 750 mg : 4 ans.

A conserver à température ambiante (entre 10 et 25 °C) et à l'abri de la lumière (comprimés à 550 mg et à 275 mg).

### Prescription / délivrance / prise en charge

#### LISTE II

AMM 3400933536442 (1992, RCP rév 10.11.2011) cp 750 mg.  
3400932661350 (1983, RCP rév 10.11.2011) cp 550 mg.  
3400932500390 (1981, RCP rév 14.11.2011) cp 275 mg.

**Prix** 5,38 euros (15 comprimés à : 750 mg).  
2,18 euros (16 comprimés à 550 mg).  
3,60 euros (30 comprimés à 275 mg).

Remb Séc soc à 65 %.

Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 2,18 euros (comprimé à 550 mg).  
Collect.

### ROCHE

30, cours de l'île Seguin. 92650 Boulogne-Billancourt cdx  
Tél : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 77 00  
Info médic et pharma : Tél : 01 47 61 47 61  
Pharmacovigilance :  
Tél : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77  
Logistique produits et approvisionnement d'urgence :  
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	24/39
<b>SUJET</b>				



# MOPRAL 20 mg

Mise à jour : 04 Juin 2015

## Synthèse

### Classification pharmacothérapeutique

#### VIDAL :

Gastro - Entéro - Hépatologie : Reflux gastro-oesophagien - Antisécrétoires gastriques :

Inhibiteurs de la pompe à protons

(Oméprazole)

Gastro - Entéro - Hépatologie : Ulcère gastroduodéal - Antisécrétoires gastriques :

Inhibiteurs de la pompe à protons

(Oméprazole)

#### Classification ATC :

VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME :  
MEDICAMENTS CONTRE LES TROUBLES DE L'ACIDITE - MEDICAMENTS CONTRE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL ET LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO) :  
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (OMEPRAZOLE)

Oméprazole

Commercialisé

**Excipients :** paraffine liquide, titane dioxyde, encre pour impression, cellulose microcristalline, fer rouge oxyde, macrogol 400, silice colloïdale anhydre, gélatine, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, phosphate disodique dihydrate, mannitol, laque, hypromellose, magnésium stéarate, potassium hydroxyde, ammoniac, sodium laurylsulfate, fer noir oxyde, hyprolose

**Excipient à effet notoire :** lactose anhydre

## Formes et présentations

*Gélule gastrorésistante à 10 mg (corps rose opaque portant la mention « 10 » et tête rose opaque marquée « A/OS ») contenant des granulés gastrorésistants : Flacons de 14 et de 28.*

*Gélule gastrorésistante à 20 mg (corps rose opaque portant la mention « 20 » et tête marron rouge opaque marquée « A/OM ») contenant des granulés gastro-résistants : Flacons de 7, de 14 et de 28.*

## Composition

	<i>p gélule</i>
Oméprazole (DCI)	10 mg
ou	20 mg

**Excipients (communs) :** phosphate disodique dihydraté, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, mannitol, acide méthacrylique-copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1) dispersion

30 %, cellulose microcristalline, macrogol (polyéthyléneglycol 400), laurilsulfate de sodium. *Enveloppe des gélules :* oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171), gélatine, stéarate de magnésium, laurilsulfate de sodium, encre (contenant de la laque, de l'ammoniaque, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde de fer noir (E 172)), silice colloïdale anhydre, paraffine liquide. *Calibrage :* n° 3 (gél 10 mg) ; n° 2 (gél 20 mg).

*Excipient à effet notoire :* chaque gélule contient : 4 mg de lactose (gél 10 mg) ou 8 mg de lactose (gél 20 mg).

## Indications

### Adulte :

- Traitement des ulcères duodénaux.
- Prévention des récives d'ulcères duodénaux.
- Traitement des ulcères gastriques.
- Prévention des récives d'ulcères gastriques.
- En association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque.
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux.
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

## Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	25/39
<b>SUJET</b>				

### Utilisation pédiatrique :

Enfant à partir de 1 an et  $\geq 10$  kg :

- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

Enfant de plus de 4 ans et adolescent :

- En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H pylori*.

### Posologie et mode d'administration

#### Adulte :

##### Traitement des ulcères duodénaux :

La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodéal évolutif est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 2 semaines. Chez les patients avec une cicatrisation incomplète après le traitement initial, la cicatrisation sera généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose de 40 mg de Mopral une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines.

Coût du traitement journalier : 0,44 à 1,59 euro(s).

##### Prévention des récurrences des ulcères duodénaux :

Pour la prévention des récurrences de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par *H pylori* ou lorsque l'éradication de *H pylori* n'est pas possible, la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez certains patients, une dose journalière de 10 mg peut être suffisante. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée à 40 mg.

Coût du traitement journalier : 0,39 à 1,59 euro(s).

##### Traitement des ulcères gastriques :

La dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de

traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 40 mg de Mopral une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.

Coût du traitement journalier : 0,44 à 1,59 euro(s).

##### Prévention des récurrences des ulcères gastriques :

Pour la prévention de la récurrence chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg de Mopral une fois par jour.

Coût du traitement journalier : 0,44 à 1,59 euro(s).

##### Éradication de *H pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale :

Pour l'éradication de *H pylori*, le choix des antibiotiques devra prendre en compte la tolérance individuelle du patient et devra tenir compte des profils de résistance locaux, régionaux et nationaux, ainsi que des recommandations en vigueur.

- Mopral 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Mopral 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Mopral 40 mg une fois par jour avec l'amoxicilline 500 mg et le métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun des deux trois fois par jour pendant une semaine.

Si le patient présente encore *H pylori* après cette trithérapie, le traitement peut être répété. Coût du traitement journalier : 0,88 à 1,59 euro(s).

##### Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS :

Pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS, la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement.

Coût du traitement journalier : 0,44 à 0,80 euro(s).

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	26/39
<b>SUJET</b>				

**Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque :**

Pour la prévention des ulcères gastriques ou duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent d'hémorragie digestive haute), la dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour.

Coût du traitement journalier : 0,44 à 0,80 euro(s).

**Traitement de l'œsophagite par reflux :**

La dose recommandée est 20 mg de Mopral une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients ayant une œsophagite sévère, la dose recommandée est 40 mg de Mopral une fois par jour, et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.

Coût du traitement journalier : 0,44 à 1,59 euro(s).

**Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux :**

Après cicatrisation des œsophagites par reflux, le traitement d'entretien recommandé est 10 mg de Mopral une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20-40 mg de Mopral une fois par jour. Coût du traitement journalier : 0,39 à 1,59 euro(s).

**Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique :**

La dose recommandée est 20 mg de Mopral par jour. Certains patients répondent à la dose de 10 mg par jour et, par conséquent, la posologie peut être ajustée individuellement. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement par 20 mg de Mopral par jour, des investigations supplémentaires sont recommandées.

Coût du traitement journalier : 0,39 à 0,80 euro(s).

**Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison :**

Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg de Mopral. Tous les patients ayant une maladie sévère et une réponse inadaptée aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 90 % d'entre eux ont été maintenus à des doses comprises entre 20 et 120 mg de

Mopral par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.

Coût du traitement journalier : 0,44 à 4,78 euro(s).

**Population pédiatrique :**

**Chez l'enfant à partir de 1 an et ≥ 10 kg :**

*Traitement de l'œsophagite par reflux, traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien :*

Les posologies recommandées sont les suivantes :

Age	Poids	Posologie
≥ 1 an	10 à 20 kg	10 mg une fois par jour La posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour si nécessaire Coût du traitement journalier : 0,39 à 0,80 euro(s)
		20 mg une fois par jour La posologie peut être augmentée à 40 mg une fois par jour si nécessaire Coût du traitement journalier : 0,44 à 1,59 euro(s)

**Œsophagite par reflux :**

La durée du traitement est de 4 à 8 semaines. *Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien :*

La durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 2 à 4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées.

**Adolescent et enfant de plus de 4 ans :**

*Traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par H pylori :*

Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles locales, régionales et nationales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques.

Le traitement devra être surveillé par un spécialiste.

Les posologies recommandées sont les suivantes :

Poids	Posologie
15 - 30 kg	Association avec deux antibiotiques : Mopral 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids

**Brevet professionnel**

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	27/39
<b>SUJET</b>				

corporel et clarithromycine  
7,5 mg/kg de poids corporel sont  
tous administrés simultanément  
deux fois par jour pendant  
1 semaine Coût du traitement  
journalier : 0,79 à 0,80 euro(s)

31 -  
40 kg Association avec deux  
antibiotiques : Mopral 20 mg,  
amoxicilline 750 mg et  
clarithromycine 7,5 mg/kg de poids  
corporel sont tous administrés  
simultanément deux fois par jour  
pendant 1 semaine Coût du  
traitement journalier : 0,88 à  
1,59 euro(s)

> 40 kg Association avec deux  
antibiotiques : Mopral 20 mg,  
amoxicilline 1 g et clarithromycine  
500 mg sont tous administrés  
simultanément deux fois par jour  
pendant 1 semaine Coût du  
traitement journalier : 0,88 à  
1,59 euro(s)

#### Populations particulières :

*Patients présentant des troubles de la fonction rénale :*

Aucun ajustement posologique n'est  
nécessaire en cas d'insuffisance rénale  
(cf Pharmacocinétique).

*Patients présentant des troubles de la fonction hépatique :*

Chez les patients présentant une insuffisance  
hépatique, une dose journalière de 10 mg-  
20 mg peut suffire (cf Pharmacocinétique).

*Sujets âgés :*

Aucune adaptation posologique n'est  
nécessaire chez le sujet âgé  
(cf Pharmacocinétique).

#### Mode d'administration :

Il est recommandé de prendre les gélules de  
Mopral le matin et de les avaler en entier avec  
un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent  
être ni mâchées ni croquées.

*Chez les patients ayant des difficultés de  
déglutition et chez les enfants capables de  
boire ou d'avalier des aliments semi-liquides :*

Les patients peuvent ouvrir les gélules et  
avalier le contenu avec un demi-verre d'eau ou  
après mélange avec un aliment légèrement  
acide comme, par exemple : jus de fruit,  
compote de pomme ou eau non gazeuse. On  
doit conseiller aux patients de prendre le  
mélange immédiatement (ou dans les  
30 minutes) et de toujours remuer le mélange  
juste avant de le boire, puis de rincer le verre  
avec un demi-verre d'eau et le boire.

Les patients peuvent également sucer la gélule  
et avalier les granulés avec un demi-verre  
d'eau. Les granulés gastrorésistants ne  
doivent pas être mâchés.

#### Contre-indications

- Hypersensibilité à l'oméprazole, aux  
dérivés benzimidazolés ou à l'un des  
excipients mentionnés à la rubrique  
Composition.
- L'oméprazole, comme les autres  
inhibiteurs de la pompe à protons  
(IPP), ne doit pas être administré de  
façon concomitante avec le nelfinavir  
(cf Interactions).

#### Mises en garde et précautions d'emploi

- En présence de tout symptôme  
alarmant (tel que perte de poids  
importante et involontaire,  
vomissements répétés, dysphagie,  
hématémèse ou méléna) et en cas de  
suspicion ou de présence d'un ulcère  
gastrique, l'éventualité d'une lésion  
maligne doit être écartée car le  
traitement peut atténuer les  
symptômes et retarder le diagnostic.
- L'association concomitante  
d'atazanavir avec des inhibiteurs de la  
pompe à protons n'est pas  
recommandée (cf Interactions). Si  
l'association de l'atazanavir avec un  
inhibiteur de la pompe à protons est  
jugée indispensable, une surveillance  
clinique étroite (ex : surveillance de la  
charge virale) est recommandée  
associée à une augmentation de la  
dose de l'atazanavir à 400 mg avec  
100 mg de ritonavir ; une dose  
maximale de 20 mg d'oméprazole ne  
doit pas être dépassée.
- L'oméprazole, comme tous les  
médicaments antisécrétoires  
gastriques acides, peut réduire  
l'absorption de la vitamine B12  
(cyanocobalamine), en raison de  
l'hypo ou achlorhydrie. Ceci devra être  
pris en compte lors d'un traitement au  
long cours chez les patients disposant  
de réserves réduites ou présentant  
des facteurs de risques de diminution  
de l'absorption de la vitamine B12.

#### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	28/39
<b>SUJET</b>				

- L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et à la fin d'un traitement avec l'oméprazole, le risque d'interactions avec les produits métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée (cf Interactions). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.
- Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'oméprazole pendant au moins 3 mois, et dans la plupart des cas pendant 1 an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP. Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à

d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

- Interférence avec les tests de laboratoire : une augmentation de la concentration en Chromogranine A (CgA) peut interférer lors d'investigations réalisées pour des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement avec l'oméprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (cf Pharmacodynamie).
- Certains enfants atteints d'affections chroniques peuvent nécessiter un traitement à long terme bien que cela ne soit pas recommandé.
- Mopral contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'une déficience en LAPP lactase ou d'une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
- Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales, comme une infection par salmonella et par campylobacter (cf Pharmacodynamie).
- Comme dans tous les traitements à long terme, en particulier lorsque la période de traitement est supérieure à un an, une surveillance régulière des patients est nécessaire.

## Interactions

### Interactions médicamenteuses :

#### **Effets de l'oméprazole sur la pharmacocinétique des autres substances actives :**

*Substances actives dont l'absorption est dépendante du pH :*

La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement par l'oméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH.

- Nelfinavir, atazanavir :  
Les concentrations

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	29/39
<b>SUJET</b>				

plasmatiques de l'atazanavir et du nelfinavir diminuent en cas de coadministration avec l'oméprazole.

L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (cf Contre-indications).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite

pharmacologiquement actif M8 de 75-90 %. L'interaction pourrait également entraîner une inhibition du CYP2C19.

L'administration concomitante d'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir.

L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir.

L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué

approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour.

- Digoxine : un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine chez des sujets sains augmente la biodisponibilité de la digoxine de 10 %. La

toxicité de la digoxine est rarement rapportée.

Cependant, il faut être prudent chez les patients âgés lorsque l'oméprazole est administré à de fortes doses. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.

- Clopidogrel : les résultats des études menées chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/ pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) et l'oméprazole (80 mg par jour par voie orale) entraînant une diminution moyenne de 46 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et entraînant une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 16 % en moyenne.

Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'oméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées à la fois dans les études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

- Autres substances actives : l'absorption du posaconazole, de l'erlotinib, du kétoconazole et de l'itraconazole est significativement diminuée et l'efficacité clinique peut donc être affaiblie. L'association concomitante du posaconazole et de l'erlotinib avec l'oméprazole doit être évitée.

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	30/39
<b>SUJET</b>				

*Substances actives métabolisées par le CYP2C19 :*

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'oméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des substances actives métabolisées par le CYP2C19, la métabolisation peut être diminuée et l'exposition systémique de ces substances augmentée. Des exemples de tels médicaments sont la R-warfarine et les autres antivitamines K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.

- Cilostazol : l'oméprazole administré à la dose de 40 mg à des sujets sains dans une étude en cross-over a augmenté la Cmax et l'ASC pour le cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et pour l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.
- Phénytoïne : il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne durant les deux premières semaines qui suivent l'initiation d'un traitement par oméprazole. Si un ajustement de dose de phénytoïne est réalisé, une surveillance et des ajustements de doses successifs peuvent être nécessaires jusqu'à la fin du traitement par oméprazole.

**Mécanisme inconnu :**

*Saquinavir :*

Il résulte de l'administration concomitante d'oméprazole avec du saquinavir/ritonavir une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 70 % pour le saquinavir, ceci associé à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.

*Tacrolimus :*

L'administration concomitante d'oméprazole augmente les concentrations sériques du tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus, si nécessaire.

*Méthotrexate :*

Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante

de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par oméprazole peut être nécessaire.

**Effets des autres substances actives sur la pharmacocinétique de l'oméprazole :**

*Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4 :*

Comme l'oméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4, des substances actives connues pour inhiber le CYP2C19 ou le CYP3A4 (telles que la clarithromycine et le voriconazole) peuvent conduire à une augmentation des taux sériques d'oméprazole par diminution de sa métabolisation.

L'administration concomitante du voriconazole a entraîné plus d'un doublement de l'exposition à l'oméprazole. L'oméprazole à forte dose a été bien toléré, l'ajustement des doses d'oméprazole n'est généralement pas nécessaire. Cependant, un ajustement de dose peut être nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

*Inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4 :*

Des substances actives connues pour être inductrices du CYP2C19 ou du CYP3A4 ou des deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'oméprazole par augmentation de sa métabolisation.

**Fertilité / grossesse / allaitement**

**Grossesse :**

Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1000 résultats d'expositions) indiquent qu'il n'y a aucun effet indésirable de l'oméprazole lors de la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. L'oméprazole peut être utilisé lors de la grossesse.

**Allaitement :**

L'oméprazole est excrété dans le lait maternel, mais n'a probablement pas d'influence sur l'enfant s'il est utilisé à dose thérapeutique.

**Fertilité :**

Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

**Brevet professionnel**

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	31/39
<b>SUJET</b>				

## Conduite et utilisation de machines

Il est peu probable que Mopral affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (cf Effets indésirables). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

## Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 % des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

### Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

#### Classe de systèmes d'organes

Fréquence Effet indésirable

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare Leucopénie, thrombocytopénie  
Très rare Agranulocytose, pancytopénie

#### Affections du système immunitaire

Rare Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare Hyponatrémie  
Hypomagnésémie ; une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie.  
Indéterminé Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie

#### Affections psychiatriques

Peu fréquent Insomnie  
Rare Agitation, confusion, dépression  
Très rare Agressivité, hallucinations

#### Affections du système nerveux

Fréquent Céphalées

Peu fréquent Étourdissements, paresthésie, somnolence

Rare Troubles du goût

#### Affections oculaires

Rare Vision trouble

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent Vertiges

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare Bronchospasme

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements

Rare Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale

Indéterminé Colite microscopique

#### Affections hépatobiliaires

Peu fréquent Augmentation des enzymes hépatiques

Rare Hépatite avec ou sans ictère

Très rare Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent Dermatite, prurit, rash, urticaire

Rare Alopécie, photosensibilité

Très rare Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique

#### Affections musculosquelettiques et systémiques

Peu fréquent Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres

Rare Arthralgies, myalgies

Très rare Faiblesses musculaires

#### Affections du rein et des voies urinaires

Rare Néphrite interstitielle

#### Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare Gynécomastie

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent Malaise, œdème périphérique

Rare Augmentation de la sudation

## Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie

Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit

Session 2016

Repère : U 32

Durée 1 h00

Coef. 6

32/39

**SUJET**



### Population pédiatrique :

La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 310 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant de maladies liées à l'acidité gastrique. Les données sur l'usage à long terme sont limitées et proviennent de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'œsophagite érosive sévère pendant une durée allant jusqu'à 749 jours. Le profil des événements indésirables a été généralement identique à celui observé chez les adultes, aussi bien dans les traitements à court et long terme. Il n'existe pas de données à long terme concernant les effets d'un traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance.

### Déclaration des effets indésirables suspects :

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

### Surdosage

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses uniques orales d'oméprazole allant jusqu'à 2400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée) ont été rapportées de façon occasionnelle. Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. De même, des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec l'augmentation des doses. Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

### Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC01).

### Mécanisme d'action :

L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

### Effets pharmacodynamiques :

Tous les effets pharmacodynamiques observés peuvent être expliqués par l'effet de l'oméprazole sur la sécrétion acide.

#### Effet sur la sécrétion acide gastrique :

Une prise orale d'oméprazole une fois par jour entraîne une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide gastrique sur 24 heures avec un maximum d'effet obtenu après 4 jours de traitement. Avec l'oméprazole 20 mg, une diminution moyenne d'au moins 80 % de l'acidité intragastrique sur 24 heures est alors maintenue chez les patients ayant un ulcère duodénal, avec une diminution moyenne de 70 % environ du pic de débit acide après stimulation par la pentagastrine 24 heures après la prise.

Une prise orale d'oméprazole 20 mg maintient un pH intragastrique  $\geq 3$  pendant en moyenne 17 heures sur une période de 24 heures chez les patients ayant un ulcère duodénal.

La réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique a pour conséquence la réduction/la normalisation de manière dose-dépendante de l'exposition acide de l'œsophage chez les patients ayant du reflux gastro-œsophagien. L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'oméprazole (ASC), et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné.

Il n'a pas été observé de tachyphylaxie lors du traitement par oméprazole.

#### Effet sur *H. pylori* :

*H. pylori* est associé à la maladie ulcéreuse gastroduodénale incluant l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H. pylori* et l'acide gastrique sont des facteurs importants dans le développement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. *H. pylori* est un facteur important dans le

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	33/39
<b>SUJET</b>				

développement de la gastrite atrophique, associée à une augmentation du risque de développer un cancer gastrique.

L'éradication de *H pylori* par l'oméprazole associé à des antimicrobiens est associée à des taux élevés de cicatrisation et de rémission à long terme des ulcères gastroduodénaux.

Les bithérapies ont été testées et se sont révélées moins efficaces que les trithérapies. Les bithérapies peuvent cependant être envisagées lors d'une hypersensibilité connue empêchant l'utilisation des trithérapies.

*Autres effets liés à l'inhibition acide :*

Lors d'un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine, y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intragastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et par *Campylobacter*.

Au cours d'un traitement par antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réponse à la diminution de la sécrétion acide.

La chromogranine A (CgA) augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation de la concentration de CgA peut interférer lors d'investigations réalisées pour des tumeurs neuroendocrines. Les données de la littérature indiquent que le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons doit être arrêté au moins 5 jours avant la mesure de la CgA. Si les concentrations de CgA et de gastrine ne sont pas normalisées après 5 jours, des dosages doivent être répétés 14 jours après l'arrêt du traitement par oméprazole.

Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée chez certains patients (à la fois des adultes et des enfants) traités au long cours avec l'oméprazole. Les résultats sont considérés comme étant non cliniquement significatifs.

#### **Population pédiatrique :**

Dans une étude non contrôlée menée chez des enfants (1 à 16 ans) atteints d'œsophagite sévère par reflux, l'oméprazole à des doses comprises entre 0,7 et 1,4 mg/kg a amélioré le stade de l'œsophagite dans 90 % des cas et a diminué de manière significative les symptômes de reflux. Au cours d'une étude en

simple aveugle, des enfants âgés de 0 à 24 mois ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique de reflux gastro-œsophagien ont été traités avec 0,5 mg, 1 mg ou 1,5 mg d'oméprazole/kg. La fréquence des épisodes de vomissements/régurgitation a diminué de 50 % après 8 semaines de traitement, quelle que soit la dose.

#### *Éradication de H pylori chez l'enfant :*

Une étude clinique en double aveugle randomisée (étude Héliot) a conclu à l'efficacité et à la bonne tolérance de l'oméprazole associé à deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) dans le traitement des infections à *H pylori* chez les enfants âgés de 4 ans et plus souffrant de gastrite : taux d'éradication de *H pylori* : 74,2 % (23/31 patients) avec oméprazole + amoxicilline + clarithromycine versus 9,4 % (3/32 patients) avec amoxicilline + clarithromycine. Néanmoins, aucune preuve n'a été apportée quant au bénéfice clinique sur les symptômes dyspeptiques. Cette étude n'apporte aucune information concernant les enfants de moins de 4 ans.

#### **Pharmacocinétique**

##### *Absorption :*

L'oméprazole et le magnésium d'oméprazole sont instables en milieu acide, et de ce fait l'administration orale se fait sous forme de granulés gastrorésistants en gélules ou comprimés. L'absorption de l'oméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise.

L'absorption de l'oméprazole se situe au niveau de l'intestin grêle et est habituellement totale en 3 à 6 heures. La prise concomitante d'aliments n'influence pas la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après l'administration répétée de doses quotidiennes uniques, la biodisponibilité s'élève jusqu'à environ 60 %.

##### *Distribution :*

Le volume de distribution apparent chez le sujet sain est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel. La liaison de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

##### *Biotransformation :*

L'oméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions

#### **Brevet professionnel**

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	34/39
<b>SUJET</b>				

médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4. De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.

Environ 3 % de la population caucasienne et 15-20 % de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents à celle des sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.

#### Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Près de 80 % de l'administration d'une dose orale d'oméprazole est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

#### Linéarité/non-linéarité :

L'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation non linéaire dose-ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (ex : sulfone). Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

#### Populations spécifiques :

- Insuffisance hépatique : le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à

l'accumulation avec une seule prise par jour.

- Insuffisance rénale : la pharmacocinétique de l'oméprazole, incluant la biodisponibilité systémique et le taux d'élimination, n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- Sujets âgés : le métabolisme de l'oméprazole est légèrement réduit chez le sujet âgé (75-79 ans).
- Population pédiatrique : au cours du traitement à la posologie recommandée chez l'enfant à partir de 1 an, les concentrations plasmatiques ont été similaires à celles observées chez l'adulte. Chez les enfants de moins de 6 mois, la clairance de l'oméprazole est faible en raison de la faible capacité à métaboliser l'oméprazole.

### Sécurité préclinique

Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide. Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du récepteur H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

### Modalités de conservation

*Durée de conservation :*  
3 ans.

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

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

### Prescription / délivrance / prise en charge

LISTE II

AMM 3400934130045 (1996, RCP rév

### Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	35/39
<b>SUJET</b>				

11.03.2015) 14 gél 10 mg.  
 3400934130106 (1996, RCP rév  
 11.03.2015) 28 gél 10 mg.  
 3400934081095 (1996, RCP rév  
 11.03.2015) 7 gél 20 mg.  
 3400934081217 (1996, RCP rév  
 11.03.2015) 14 gél 20 mg.  
 3400934081446 (1996, RCP rév  
 11.03.2015) 28 gél 20 mg.

**Prix**  
 : 5,50 euros (14 gélules à 10 mg).

11,16 euros (28 gélules à 10 mg).

3,13 euros (7 gélules à 20 mg).

6,17 euros (14 gélules à 20 mg).

12,54 euros (28 gélules à 20 mg).

Remb Séc soc à 65 % uniquement dans les indications suivantes :

**Gélule à 10 mg :**

*Chez l'adulte :*

- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien, associé ou non à une œsophagite, en cas de résistance ou d'inadaptation des traitements de première intention (conseils hygiénodietétiques, antiacides, alginates).
- Traitement d'entretien des œsophagites par reflux.

*Chez l'enfant de plus de 1 an et de poids ≥ 10 kg :*

- Œsophagite par reflux.
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

**Gélule à 20 mg :**

*Chez l'adulte :*

- En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Ulcère duodénal évolutif.
- Ulcère gastrique évolutif.

- Œsophagite érosive ou ulcérateuse symptomatique par reflux gastro-œsophagien.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien associé ou non à une œsophagite, en cas de résistance à la posologie de 10 mg d'oméprazole par jour.
- Traitement d'entretien des œsophagites par reflux gastro-œsophagien.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.
- Traitement des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.
- Traitement préventif des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

*Chez l'enfant de plus de 1 an et de poids ≥ 10 kg :*

- Œsophagite par reflux.
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

Collect.

**AstraZeneca**

1, place Renault. 92844 Rueil-Malmaison cdx  
 Tél : 01 41 29 40 00. Fax : 01 41 29 40 01

Brevet professionnel				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	36/39
<b>SUJET</b>				

# DORSABELT® (VELPEAU®)

## Ceinture de soutien lombaire

Mise à jour : 08 Juillet 2015

### Présentation

Ceinture de soutien lombaire de 26 cm.

Tissu léger et aéré favorisant l'évacuation de la sueur. Bonne hauteur abdominale. Fermeture rapide. Contention croissante et linéaire. Tissu élastique.

Coloris : noir. Existe en 5 tailles : tour de taille de 65 à 135 cm.

### Indications

Lombalgies, notamment chroniques.

### Renseignements administratifs

Tarif LPPR :  
55,86 € TTC (code 201E00.022).

Lire la notice d'instruction.

### Renseignements administratifs

Dispositifs médicaux. Classe I.

Fabricant : Lohmann & Rauscher Intl,  
GmbH Co, KG.

## Brevet professionnel

Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	37/39
<b>SUJET</b>				

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

Dénomination des médicaments en DCI	Liste	Voie	Doses Maximales Adulte	
			pour une dose	pour 24 h
Naproxène	Liste II	orale		1,250 g

<b>Brevet professionnel</b>				
Spécialité : Préparateur en Pharmacie		Epreuve : U 32 - Commentaire technique écrit		
Session 2016	Repère : U 32	Durée 1 h00	Coef. 6	38/39
<b>SUJET</b>				