

BREVET PROFESSIONNEL PRÉPARATEUR EN PHARMACIE

SESSION 2023

SOUS-ÉPREUVE SE3B – U32

COMMENTAIRE TECHNIQUE ÉCRIT

Le sujet, documents et annexes compris, comporte 29 pages numérotées de 1/29 à 29/29. Dès la distribution, le candidat doit s'assurer que cet exemplaire est complet.

DOCUMENT 1 – Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française	p. 4/29
DOCUMENT 2 – Monographies du Vidal® COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg ADENURIC® 80 mg ZECLAR® 500 mg ATURGYL® 0,05 % ACTIPOCHE Poche thermique réutilisable	p. 5/29 à 8/29 p. 9/29 à 13/29 p. 14/29 à 24/29 p. 25/29 à 27/29 p. 28/29
ANNEXE 1 – Tableau des spécialités (à rendre avec la copie)	p. 29/29

Le commentaire est à rédiger avec soin et rigueur, de manière complète et précise, en se référant aux documents joints.

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

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

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

Rédiger le commentaire technique écrit de l'ordonnance reproduite en (page 3/29), en indiquant les remarques qu'entraîne la prescription sur les six points suivants :

1. Recevabilité de l'ordonnance
2. Analyse des spécialités : **tableau en ANNEXE 1, à rendre avec la copie**
3. Analyse du ou des dispositif(s) médical(aux), si prescription
4. Analyse globale de la prescription :
 - But thérapeutique
 - Association(s) bénéfique(s)
 - Interaction(s) médicamenteuse(s) et/ou contre-indication(s) et/ou posologie(s) anormale(s) éventuelle(s)
 - Conclusion de l'analyse globale
 - Délivrance
5. Formalités de délivrance
6. Conseils au patient
 - En lien avec les spécialités : un conseil illustré attendu pour chaque spécialité
 - En lien avec les pathologies : onze conseils illustrés attendus pour l'ensemble des pathologies

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.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 2/29

Dr Martial JUIN
Cabinet de médecine générale
2 place de la Liberté
59000 LILLE
France
59 1 23480 0
(+33).3.31.33.34.35
m.juin@gmail.com

Lille, date de l'examen

M. Robert LEGRAND
Né le 28 janvier 1960
92 kg – 1,75 m – IMC = 30

COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg Comp Sec /20
1 comprimé 2 fois par jour pendant 3 jours

Fébuxostat (ADENURIC) 80 mg Comp Pell /28 : 1 boîte
1 comprimé par jour à débiter 2 semaines après la fin de la crise

ACTIPOCHE à placer sur l'orteil

Clarithromycine (ZECLAR) 500 mg Comp Pell / 14
1 comprimé matin et soir pendant 7 jours

Oxymétazoline chlorhydrate (ATURGYL)
Sol pulv nasale 0,05 % : 1 flacon 15 ml
1 pulvérisation dans chaque narine 3 fois par jour pendant 5 jours



BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 3/29

DOCUMENT 1

Extrait des Doses Maximales de la Pharmacopée Française

Dénomination des médicaments en DC	Liste	Voie	Dose Maximale Adulte	
			Pour 1 dose	Pour 24 h.
Désignation				
Colchicine	I	Orale	0,001 g	0,003 g

DOCUMENT 2

COLCHICINE OPOCALCIUM®

La colchicine a une marge thérapeutique étroite et les posologies maximales mentionnées ne doivent pas être dépassées.

Les diarrhées, les nausées et les vomissements peuvent être les premiers signes d'un surdosage en colchicine. Les patients doivent être informés de ces signes de potentiel surdosage. Une diminution des posologies ou un arrêt du traitement devra alors être envisagé.

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable* à 1 mg (rose, cylindrique, légèrement biconvexe, comportant la gravure « 018 » sur une des faces et, sur chacune des faces, une barre de sécabilité) : Boîtes de 15 et de 20, sous plaquettes.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

COMPOSITION

	p cp
Colchicine	1 mg

Excipients : saccharose, stéarate de magnésium, polyvidone, laque aluminique d'érythrosine (E127), lactose.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

DC INDICATIONS

- Accès aigu de goutte.
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique, notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant.
- Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite.
- Maladie périodique.
- Maladie de Behçet.
- Traitement de la péricardite aiguë idiopathique en association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels (AINS ou corticoïdes) chez les patients présentant un premier épisode de péricardite ou une récurrence (avec CRP anormale), à l'exclusion des péricardites post-opératoires de chirurgie cardiaque.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Accès aigu de goutte :

La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance.

La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu) et des doses faibles doivent être privilégiées.

	Prise en charge précoce (jusqu'à 36 h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient sans facteur de risque de toxicité	<u>Posologie maximale</u> à ne jamais dépasser chez le patient sans facteur de risque de toxicité
1 ^{er} jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois/jour)	3 mg (soit 1 mg 3 fois/jour)
2 ^e jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois/jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois/jour)
3 ^e jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois/jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois/jour)
4 ^e jour et jours suivants	1 mg	1 mg

La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg. Les prises de Colchicine Opocalcium par comprimé ou demi-comprimé doivent être réparties dans la journée.

La posologie de 3 mg représente la posologie à **ne jamais dépasser** et doit être réservée à la **prise en charge tardive d'accès aigus** pour le 1^{er} jour de traitement uniquement.

Dans tous les cas, réduire la posologie en cas de diarrhée et adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale et de facteur de risque de toxicité.

Prophylaxie des accès aigus de goutte, autres accès aigus microcristallins, maladie de Behçet

:
1 mg de colchicine par jour.
Réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (½ comprimé) en cas de diarrhée.

Patients âgés (en particulier > 75 ans) et patients présentant un facteur de risque de toxicité (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) :

Il est recommandé de commencer à la dose de 0,5 mg de colchicine (½ comprimé) par jour et d'adapter la posologie si nécessaire en fonction de la réponse clinique.

Maladie périodique :

Adulte :

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 5/29

1 mg à 2 mg de colchicine par jour.
Il est recommandé d'augmenter la posologie par palier de 0,5 mg (1/2 comprimé) jusqu'à un maximum de 2 mg de colchicine par jour en fonction de la réponse clinique et biologique.

Péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récurrence) :

La colchicine est prescrite en association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels (AINS ou corticoïdes).

Adulte :

La dose doit être ajustée au poids du patient. Pour un poids corporel inférieur à 70 kg (< 70 kg), la dose est de 0,5 mg de colchicine (1/2 comprimé) par jour.

Pour un poids corporel supérieur à 70 kg (\geq 70 kg), la dose est de 0,5 mg de colchicine deux fois par jour (1/2 comprimé deux fois par jour).

La durée du traitement est de 3 mois.

Population pédiatrique :

Il existe peu de données sur l'utilisation de la colchicine chez les enfants présentant une péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récurrence), l'utilisation de la colchicine dans ce sous-ensemble de la population n'est pas recommandée.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec un macrolide (sauf spiramycine).
- Association avec la pristinaquine.
- Péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récurrence) survenant au cours de la grossesse du fait de la nécessité de l'association aux traitements anti-inflammatoires conventionnels (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec le vérapamil, la ciclosporine, le télaprévir, les inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, les antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole) (cf Interactions).

Pour éviter tout surdosage, ne pas associer avec un traitement contenant déjà de la colchicine.

Précautions d'emploi :

Avant l'instauration d'un traitement par la colchicine, il est recommandé :

- en particulier chez les personnes âgées, d'évaluer la clairance de la créatinine ;
- d'apprécier la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/musculaire.

En cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :

d'effectuer une NFS et une numération des plaquettes ; de réévaluer la clairance de la créatinine.

Informez systématiquement les patients lors de la prescription et de la délivrance de colchicine sur :

- les premiers signes de surdosages (diarrhées, nausées, vomissements) et la nécessité de consulter en cas d'apparition de ces signes,
- l'importance de la bonne compréhension du schéma posologique,
- la nécessité de signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament.

En cas de traitement au long cours, surveiller par dosage des plaquettes, NFS et de la créatinine surtout pendant le premier mois de traitement.

En cas de traitement pour péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récurrence), il conviendra de réaliser un bilan étiologique par dosage de la CRP et de la troponine avant l'instauration du traitement par la colchicine.

Mises en garde spéciales :

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 6/29

DC INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

(Cf Contre-indications).

- Macrolides (télithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine) : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales. Il a été rapporté que l'administration concomitante de macrolides avec un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) tel que la colchicine entraîne une augmentation du niveau sérique de la colchicine.
- Pristinamycine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Associations déconseillées :

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

- Ciclosporine : risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.
- Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
- Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par l'inhibiteur.
Télaprévir : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par diminution de son métabolisme, en particulier chez l'insuffisant rénal et hépatique.
Vérapamil : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.
Inhibiteurs de l'HMGC_oA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) : risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse.

Surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la colchicine :

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage. Réduire les doses ou arrêter le traitement.

Troubles hépatobiliaires :

- Fréquence indéterminée : hépatotoxicité.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Peu fréquent : troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement. Très rares cas de rhabdomyolyse.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : leucopénie, neutropénie, thrombopénie.
- De très rares cas de pancytopénies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'induire une toxicité médullaire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : urticaire et éruptions morbilliformes.

Troubles des organes de la reproduction et du sein :

- Exceptionnel : azoospermie, réversible à l'arrêt du traitement.

DC SURDOSAGE

Intoxication rare mais gravissime dans des contextes volontaires et involontaires (marge thérapeutique étroite et interactions médicamenteuses).

Clinique :

- Latence : 2 à 10 heures (retardé en cas d'association avec un inhibiteur de la motricité digestive).
- Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses, parfois sanglantes, entraînant une déshydratation.
- Troubles cardio-circulatoires : hypotension voire choc cardiogénique.
- Défaillance multiviscérale, qui survient en général le 2^e ou 3^e jour.
- Troubles hématologiques : pancytopénie par aplasie médullaire (risques infectieux et/ou hémorragique).
- Polypnée fréquente.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 7/29

- Alopécie le 10^e jour, neuropathie périphérique, et rare SIADH.
- Facteurs pronostics péjoratifs : survenue pendant les 48 premières heures d'une hyperleucocytose transitoire marquée et d'un TP < 20 %.
- Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.
- Évolution imprévisible. Mort, en général le 2^e ou 3^e jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardio-vasculaire.

Traitement :

Lors d'une intoxication aiguë récente, élimination du toxique par charbon activé ou lavage gastrique selon le contexte.

Dans tous les cas, surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier et traitement symptomatique adapté.

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.

Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Antigoutteux. Anti-inflammatoire. Code ATC : M04AC01.

Mécanisme d'action :

La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des micro-cristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le *primum movens* de la goutte).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale la colchicine est rapidement absorbée au niveau du jéjunum et de l'iléon. L'absorption orale est très variable, entre 24 et 88 % de la dose administrée avec une moyenne de 45 %. La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entérohépatique.

Un mécanisme d'efflux via des glycoprotéines P (P-gp) transportant la colchicine des entérocytes vers la lumière intestinale et un métabolisme partiel de la colchicine via des CYP3A4 entériques sont décrits pouvant expliquer la variabilité d'absorption inter-individuelle.

Après administration d'une dose orale unique de 1 mg, le pic plasmatique est atteint entre 30 et 90 minutes avec un C_{max} à 5.64 ± 1.37 ng/mL (intervalle : 4.00-7.58).

Dans une étude de doses multiples (1 mg/j pendant 15 jours), la concentration à l'équilibre est atteinte en 8 j après la première administration avec des concentrations entre 0.3 et 2.5 ng/ml.

Le volume de distribution est de 7-10 l/kg suggérant une distribution tissulaire importante. Les concentrations en colchicine sont importantes dans les leucocytes, le rein, le foie et la rate. Les concentrations sont faibles dans le myocarde, les muscles squelettiques et les poumons.

Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate, à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.

La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

La liaison à l'albumine est modérée (40 %).

La colchicine est métabolisée en deux métabolites primaires : 2-O-demethylcolchicine et la 3-O-demethylcolchicine (2-DMC et 3-DMC) et en un métabolite mineur : la 10-O-demethylcolchicine. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que les CYP3A4 interviennent dans le métabolisme de la colchicine en 2-DMC et 3-DMC. Les taux plasmatiques de ces métabolites sont minimales (moins de 5 % de la molécule mère).

Plus de 2/3 de la colchicine est éliminée dans les fèces (voie biliaire) et 15 à 30 % est excrétée dans les urines dans les premières 24 h. L'élimination rénale dépend de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire.

La demi-vie d'élimination varie entre 20 et 40 h.

La colchicine n'est pas éliminée par hémodialyse.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation :

4 ans.

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

AMM

3400930040935 (1947/95, RCP rév 21.01.2020) 15 cp.

3400936275096 (1947/95, RCP rév 21.01.2020) 20 cp.

Mis sur le marché avant 1910.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 8/29

ADENURIC® 80 mg, comprimés pelliculés

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé (comprimé).
Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune en forme de gélule avec la gravure « 80 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.
La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

COMPOSITION

Chaque comprimé contient 80 mg de fébuxostat.

Excipients à effet notable : Chaque comprimé contient 76,50 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Excipients :

Noyau du comprimé Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline Stéarate de magnésium
Hydroxypropylcellulose Croscarmellose sodique
Silice colloïdale hydratée
Pelliculage du comprimé Opadry II, jaune 85F42129
contenant : Polyvinylalcool
Dioxyde de titane (E171) Macrogol 3350 TalcOxyde de fer jaune (E172)

DC INDICATIONS

Traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).

ADENURIC est indiqué chez l'adulte.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

La dose recommandée d'ADENURIC est de 80 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 6 mg/dL (357 μ mol/L) après deux à quatre semaines de traitement, l'administration d'ADENURIC 120 mg une fois par jour peut être envisagée.

L'action d'ADENURIC est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage de l'uricémie après deux semaines de traitement. L'objectif thérapeutique est la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous de 6 mg/dL (357 μ mol/L). Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique Pharmacocinétique).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Mode d'administration

Voie orale.

ADENURIC doit être pris par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique Composition (Effets indésirables).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Affections cardio-vasculaires

Le traitement par fébuxostat chez les patients déjà atteints de maladies cardiovasculaires sévères (par exemple : infarctus du myocarde, AVC ou angor instable) devrait être évité sauf s'il n'existe pas d'autre option thérapeutique appropriée.

Allergie au médicament/hypersensibilité

De rares cas de graves réactions allergiques/d'hypersensibilité, incluant des syndromes de Stevens-Johnson pouvant être fatal, des nécrolyses épidermiques toxiques (Syndrome de Lyell) et des réactions/chocs anaphylactiques aigus, ont été rapportés après commercialisation. Dans la plupart des cas, ces réactions sont survenues durant le premier mois de traitement par fébuxostat. Pour certains de ces patients, il a été rapporté une insuffisance rénale et/ou un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol. Dans certains cas, les réactions graves d'hypersensibilité dont le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), étaient associées à de la fièvre, une atteinte hématologique, rénale ou hépatique.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions allergiques/d'hypersensibilité et doivent être étroitement surveillés au regard de ces symptômes (voir rubrique Effets indésirables). Le traitement par fébuxostat doit être immédiatement arrêté en cas de survenue de réactions graves allergiques/d'hypersensibilité, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, étant donné que l'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 9/29

pronostic. Si le patient a développé une réaction allergique/d'hypersensibilité incluant le syndrome de Stevens- Johnson ou une réaction/choc anaphylactique aigu, le traitement par fébuxostat ne doit jamais être réinstauré.

Crise de goutte

Le traitement par fébuxostat ne doit pas être instauré avant la disparition complète d'une crise de goutte. Des crises de goutte peuvent survenir en début de traitement en raison d'une variation de l'uricémie qui entraîne une mobilisation des cristaux d'urate à partir des dépôts tissulaires (voir rubriques Effets indésirables et Pharmacodynamie). Lors de l'instauration d'un traitement par fébuxostat, un traitement préventif de la crise de goutte par un anti-inflammatoire non stéroïdien ou par la colchicine est recommandé pendant au moins six mois (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

En cas de survenue d'une crise de goutte au cours du traitement, ne pas interrompre la prise de fébuxostat. Un traitement de la crise de goutte adapté à chaque patient doit être administré simultanément. La fréquence et l'intensité des crises de goutte diminuent lors de la poursuite du traitement par fébuxostat.

Dépôt de xanthine

Chez les patients ayant une production d'urate fortement accrue (par exemple affection maligne traitée, syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de xanthine au niveau urinaire peut, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour entraîner un dépôt dans les voies urinaires. En l'absence d'expérience clinique avec le fébuxostat dans cette population, son administration n'est pas recommandée chez ces patients.

Mercaptopurine/azathioprine

L'administration du fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités par mercaptopurine/azathioprine car l'inhibition de la xanthine oxydase par le fébuxostat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de mercaptopurine/azathioprine qui peut provoquer une toxicité sévère. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. Si cette association ne peut être évitée, une diminution de la posologie de mercaptopurine/azathioprine est recommandée. Sur la base d'une modélisation et d'une simulation des données issues d'une étude préclinique chez le rat en cas de co-administration avec le fébuxostat, la

dose de mercaptopurine/azathioprine doit être réduite à 20 % ou moins de la dose préalablement prescrite afin d'éviter les possibles effets hématologiques (voir les rubriques Interactions et Sécurité préclinique).

Les patients doivent être étroitement surveillés et la dose de mercaptopurine/azathioprine doit être ajustée en conséquence sur la base de l'évaluation de la réponse thérapeutique et de l'apparition d'éventuels effets toxiques.

Théophylline

L'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline 400 mg en dose unique à des sujets sains a démontré l'absence de toute interaction pharmacocinétique (voir rubrique Interactions). Le fébuxostat 80 mg peut être prescrit chez les patients traités par théophylline sans risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline. Aucune donnée n'est disponible pour le fébuxostat 120 mg.

Affections hépatiques

Les résultats combinés des études cliniques de phase III ont montré de légères anomalies du bilan hépatique chez des patients (5,0 %) traités par fébuxostat. La réalisation d'un bilan hépatique est recommandée avant l'instauration du traitement par fébuxostat et périodiquement par la suite, en fonction du jugement clinique (voir rubrique Pharmacodynamie).

Affections de la thyroïde

Au cours des études d'extension en ouvert à long terme, une augmentation du taux de TSH (> 5,5 μ UI/mL) a été observée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,5 %). Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne (voir rubrique Pharmacodynamie).

Lactose

Les comprimés de fébuxostat contiennent du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses

Mercaptopurine/azathioprine

En raison de son mécanisme d'action inhibiteur de la Xanthine Oxydase (XO), l'administration concomitante de fébuxostat n'est pas

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 10/29

recommandée. L'inhibition de la XO par le fébuxostat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et provoquer une toxicité. Aucune étude d'interaction du fébuxostat avec les médicaments (à l'exception de la théophylline) métabolisés par la XO n'a pas été réalisée chez l'homme.

Une modélisation et une analyse de simulation de données issues d'une étude préclinique chez le rat ont indiqué, qu'en cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose de mercaptopurine/azathioprine doit être réduite à 20 % ou moins de la dose préalablement prescrite. (voir les rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Sécurité préclinique)

Aucune étude d'interaction médicamenteuse du fébuxostat avec d'autres chimiothérapies cytotoxiques n'a été menée. Aucune donnée n'est disponible quant à la sécurité d'emploi du fébuxostat en association avec d'autres traitements cytotoxiques.

Rosiglitazone/Substrats du CYP2C8

Il a été montré que le fébuxostat était un inhibiteur faible du CYP2C8 *in vitro*. Dans une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 120 mg de fébuxostat une fois par jour et de 4 mg de rosiglitazone en prise unique par voie orale, n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone ni sur son métabolite, le N- desmethyl rosiglitazone, indiquant que le fébuxostat n'est pas un inhibiteur de l'enzyme CYP2C8 *in vivo*. Ainsi, l'administration concomitante de fébuxostat et de rosiglitazone ou d'autres substrats du CYP2C8 ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie de ces produits.

Théophylline

Une étude d'interaction chez des sujets sains a été menée avec le fébuxostat afin d'évaluer si l'inhibition de la XO peut induire une élévation des concentrations de théophylline circulante, comme cela a été décrit avec d'autres inhibiteurs de la XO. Les résultats de l'étude ont montré que l'administration concomitante de fébuxostat 80 mg une fois par jour et de théophylline 400 mg en dose unique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique et la sécurité de la théophylline. Aucune précaution particulière n'est donc recommandée en cas d'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline. Aucune donnée n'est disponible concernant le fébuxostat 120 mg.

Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation

Le métabolisme du fébuxostat dépend des enzymes Uridine Glucuronyl Transférase (UGT). Les

médicaments qui inhibent la glycuronidation, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le probénécide, pourraient théoriquement affecter l'élimination du fébuxostat. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de fébuxostat et de naproxène 250 mg deux fois par jour a été associée à une augmentation de l'exposition au fébuxostat (C_{max} 28 %, ASC 41 % et $t_{1/2}$ 26 %). Au cours des études cliniques, l'administration de naproxène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou inhibiteurs de la Cox 2 n'a pas été associée à une augmentation cliniquement significative des événements indésirables.

Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec le naproxène sans qu'une adaptation de la posologie du fébuxostat ou du naproxène ne soit nécessaire.

Inducteurs de la glycuronidation

Les inducteurs puissants des enzymes UGT peuvent accroître le métabolisme et diminuer l'efficacité du fébuxostat. Un contrôle de l'uricémie est donc recommandé une à deux semaines après le début d'un traitement par un inducteur puissant de la glycuronidation. A l'inverse, l'arrêt du traitement par un inducteur pourrait se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du fébuxostat.

Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine

Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec la colchicine ou l'indométacine sans adaptation de la dose de l'une ou l'autre des substances actives.

Aucune adaptation posologique du fébuxostat n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'hydrochlorothiazide.

Aucune adaptation posologique de la warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le fébuxostat. L'administration concomitante de fébuxostat (80 mg ou 120 mg en une prise par jour) et de warfarine n'a pas montré d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine chez des sujets sains. L'INR et l'activité du facteur VII n'ont pas non plus été affectés par la co-administration de fébuxostat.

Désipramine/substrats du CYP2D6

Le fébuxostat exerce un léger effet inhibiteur du CYP2D6 *in vitro*. Lors d'une étude chez le volontaire sain, l'administration de 120 mg d'ADENURIC une fois par jour a conduit à une augmentation moyenne de 22 % de l'ASC de la désipramine, substrat du CYP2D6, témoignant d'un faible effet inhibiteur

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 11/29

potentiel du fébuxostat sur le CYP2D6 *in vivo*. L'administration concomitante de fébuxostat avec d'autres substrats du CYP2D6 ne devrait donc pas nécessiter d'adaptation de la posologie de ces produits.

Antiacides

La prise concomitante d'un antiacide contenant des hydroxydes de magnésium et d'aluminium a retardé l'absorption du fébuxostat (d'environ une heure) et a induit une diminution de 32 % de la C_{max}, mais sans modification significative de l'ASC. Le fébuxostat peut donc être administré sans tenir compte de la prise concomitante d'un anti-acide.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Somnolence, sensations vertigineuses, paresthésies et vision floue ont été rapportés au cours du traitement par fébuxostat. Les patients doivent être prudents avant de conduire des véhicules, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses tant qu'ils ne sont pas assurés qu'ADENURIC ne nuit pas à leurs performances.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (4 072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg) et après commercialisation sont des crises de gouttes, des anomalies de la fonction hépatique, des diarrhées, des nausées, des maux de tête, des éruptions et des œdèmes. Ces effets indésirables étaient généralement de sévérité légère ou modérée. De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, dont certaines étaient associées à des symptômes généraux, ainsi que des événements rares de mort subite cardiaque, ont été observées après commercialisation.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

* effets indésirables liés aux traitements issus des données après commercialisation

** Les résultats combinés des études de phase 3 ont montré des diarrhées non infectieuses et des anomalies de la fonction hépatique plus fréquentes chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine.

*** Voir rubrique Pharmacodynamie pour l'incidence des crises de goutte dans les études de phase III randomisées et contrôlées.

Description des événements indésirables spécifiques

De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), et de réaction/choc anaphylactique ont été observées après commercialisation. Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique sont caractérisés par une éruption cutanée progressive, accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses et une irritation oculaire. Les réactions d'hypersensibilité au fébuxostat peuvent être associées aux symptômes suivants : réactions cutanées caractérisées par une éruption maculo-papuleuse infiltrée, une éruption généralisée ou exfoliative, mais aussi des lésions cutanées, un œdème de la face, de la fièvre, des anomalies du bilan sanguin telles qu'une thrombocytopenie et une éosinophilie, et atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (du foie et des reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle) (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Les crises de goutte ont fréquemment été observées peu après le début du traitement et au cours des premiers mois. Par la suite, la fréquence des crises de goutte diminue dans le temps. Une prophylaxie des crises de goutte est recommandée (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde et précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et comporter des mesures de soutien.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Uricosurique, inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, code ATC : M04AA03

Mécanisme d'action

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme et résulte de la cascade hypoxanthine

□ xanthine □ acide urique. Ces deux étapes sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la XO. Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de la XO (NP-SIXO). *In vitro*, sa constante d'inhibition K_i est inférieure à une nanomole. Le fébuxostat inhibe

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 12/29

de façon puissante les formes oxydée et réduite de la XO. Aux concentrations thérapeutiques, le fébuxostat n'inhibe pas les autres enzymes intervenant dans le métabolisme des purines ou des pyrimidines (guanine désaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase, orotate phosphoribosyltransférase, orotidine monophosphate décarboxylase ou purine nucléoside phosphorylase).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Chez des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) du fébuxostat ont augmenté de façon dose-dépendante à la suite de l'administration de doses uniques et répétées de 10 à 120 mg. L'ASC a augmenté de façon plus que proportionnelle pour des doses de fébuxostat allant de 120 à 300 mg. Aucune accumulation notable n'a été observée lors de l'administration de 10 à 240 mg toutes les 24 heures. La demi-vie terminale d'élimination apparente moyenne du fébuxostat ($t_{1/2}$) est d'environ 5 à 8 heures.

Des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont été menées chez 211 patients présentant une hyperuricémie et une goutte, qui ont été traités par ADENURIC 40 à 240 mg une fois par jour. En règle générale, les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat estimés par ces analyses ont été similaires à ceux déterminés chez les sujets sains, indiquant que ces derniers sont représentatifs pour l'évaluation pharmacocinétique/pharmacodynamique chez les patients atteints de goutte.

Absorption

L'absorption du fébuxostat est rapide ($t_{max} = 1,0-1,5$ h) et élevée (au moins 84 %). Après des doses orales uniques ou répétées de 80 et 120 mg une fois par jour, la C_{max} est respectivement d'environ 2,8-3,2 μ g/mL et 5,0-5,3 μ g/mL. La biodisponibilité absolue de la formulation comprimé du fébuxostat n'a pas été étudiée.

A la suite de doses orales répétées de 80 mg une fois par jour ou d'une dose unique de 120 mg avec un repas riche en lipide, la C_{max} a diminué de respectivement 49 % et 38 % et l'ASC de 18 % et 16 %. Aucune modification cliniquement significative du pourcentage de diminution de l'uricémie n'a été cependant observée quand ce paramètre a été

mesuré (doses répétées de 80 mg). ADENURIC peut donc être pris conjointement ou non avec une prise alimentaire.

Distribution

Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) du fébuxostat est de 29 à 75 l après des doses orales de 10 à 300 mg. La liaison du fébuxostat aux protéines plasmatiques est d'environ 99,2 % (principalement à l'albumine) et est constante avec les concentrations obtenues avec les doses de 80 et 120 mg. La liaison des métabolites actifs aux protéines plasmatiques est d'environ 82 % à 91 %.

Biotransformation

Le fébuxostat est fortement métabolisé par conjugaison via le système enzymatique diphosphate glucuronosyltransférase (UDPGT) et par oxydation via le cytochrome P450 (CYP). Quatre métabolites hydroxylés pharmacologiquement actifs ont été identifiés, dont trois ont été décelés dans le plasma chez l'homme. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que ces métabolites oxydatifs étaient principalement formés par CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 et que le glycuronide du fébuxostat était principalement formé par UGT 1A1, 1A8 et 1A9.

Élimination

Le fébuxostat est éliminé par voies hépatique et rénale. Après administration par voie orale d'une dose de 80 mg de fébuxostat marqué au ^{14}C , environ 49 % de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme de fébuxostat inchangé (3 %), d'acyl glycuronide de la substance active (30 %), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (13 %) et d'autres métabolites inconnus (3 %). En dehors de l'excrétion urinaire, près de 45 % de la dose a été retrouvée dans les fèces sous forme de fébuxostat inchangé (12 %), d'acyl glycuronide de la substance active (1 %), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (25 %) et d'autres métabolites inconnus (7 %).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

Liste I

AMM

EU/1/08/447/001 ; CIP 3400938572445 (PIq/28).

EU/1/08/447/014 ; CIP 3400930082751 (PIq /28).

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 13/29

ZECLAR® 500 mg, comprimé pelliculé

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé.

COMPOSITION

Clarithromycine 500 mg
Pour un comprimé pelliculé.

DC INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées chez l'adulte aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Sinusites aiguës. Compte-tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- Exacerbations des bronchites chroniques (voir rubrique Pharmacodynamie concernant les tests de sensibilité).
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - sans facteurs de risque,
 - sans signes de gravité clinique
 - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.
- En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain (voir rubrique Pharmacodynamie concernant les tests de sensibilité).
- En association à un autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé), et à un anti-sécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.
- Au traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Chez l'adulte ayant des fonctions rénale et hépatique normales

Sinusites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques, pneumopathies communautaires :
1000 mg/jour en deux prises par jour.

Eradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale :

Sont recommandés, les schémas posologiques suivants :

- Clarithromycine 500 mg matin et soir, associé à amoxicilline 1000 mg matin et soir, et oméprazole 20 mg matin et soir, pendant 7 jours. ou
- Clarithromycine 500 mg matin et soir, associé à amoxicilline 1000 mg matin et soir, et lansoprazole 30 mg matin et soir, pendant 7 jours.
- L'amoxicilline peut être remplacée par le métronidazole ou le tinidazole à la posologie de 500 mg matin et soir.

La trithérapie sera suivie :

- pour le traitement débuté par l'oméprazole : par 20 mg d'oméprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodéal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.
- pour le traitement débuté par le lansoprazole : par 30 mg de lansoprazole par jour pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodéal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.

L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la trithérapie durant les 7 premiers jours.

Infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+) :

- 2000 mg/j chez le sujet de plus de 50 kg,
- 1500 mg/j chez le sujet d'un poids égal ou inférieur à 50 kg, en deux prises par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

- Allergie aux macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Association avec :
 - la colchicine,
 - les alcaloïdes de l'ergot de seigle, incluant par exemple la dihydroergotamine, l'ergotamine, la méthylergométrine, le méthysergide : risque d'ergotisme,
 - le pimozide, la mizolastine : risque d'allongement de l'intervalle QT et troubles du

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 14/29

rythme cardiaque, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes,

○ la simvastatine, en raison du risque majoré de myopathie, incluant la rhabdomyolyse

- le lomitapide
- l'alfuzosine,
- la dapoxétine,
- l'avanafil,
- l'ivabradine,
- l'éplérénone
- la dronédarone,
- la quétiapine,
- le ticagrélol,
- le cisapride,
- l'astémizole,
- la terfénadine,
- la ranolazine,
- la dompéridone

(voir rubrique Interactions).

- Allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT (voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Interactions).
- Antécédent d'allongement de l'intervalle QT ou de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe (voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Interactions).
- Hypokaliémie (risque d'allongement de l'intervalle QT) (voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Interactions).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère en association avec une insuffisance rénale.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales

Événements cardiovasculaires

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, entraînant un risque de développer de l'arythmie cardiaque et des torsades de pointes, ont été observés avec un traitement par macrolides, notamment la clarithromycine (voir rubrique Effets indésirables). Par conséquent, comme les situations suivantes peuvent conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires (notamment torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients suivants :

- Patients présentant une maladie coronarienne, une insuffisance cardiaque sévère, des troubles de la conduction ou une bradycardie cliniquement significative.

- Patients avec des troubles électrolytiques tels qu'une hypomagnésémie. La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une hypokaliémie (voir rubrique Contre-indications).
- Patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique Interactions).
- L'administration concomitante de clarithromycine avec l'astémizole, le cisapride, le pimozide et la terfénadine est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT ou un antécédent d'arythmie ventriculaire (voir rubrique Contre-indications).

Les résultats des études épidémiologiques s'intéressant au risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires liés aux macrolides sont variables. Certaines études observationnelles ont mis en évidence un risque de survenue rare à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associés aux macrolides, notamment la clarithromycine. Lors de la prescription de la clarithromycine, ces résultats doivent être pris en compte par rapport aux bénéfices du traitement.

Colite pseudo-membraneuse

Des cas de colites pseudo-membraneuses ont été observés avec presque tous les agents antibactériens dont les macrolides, y compris la clarithromycine. Le traitement par antibiotique altère la flore normale du colon pouvant conduire à une prolifération de *Clostridium difficile*. La sévérité de ces diarrhées associée à *Clostridium difficile* peut être modérée jusqu'à engager le pronostic vital. Par conséquent, il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique, puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. L'arrêt du traitement par la clarithromycine et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés quelle que soit l'indication. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

Réaction d'hypersensibilité

En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë sévères, telles qu'une réaction anaphylactique ou de réactions indésirables cutanées graves (SCAR) [par exemple, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse multisystémique

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 15/29

avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS)], le traitement par la clarithromycine doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié doit être instauré en urgence.

Résistance bactérienne

Il convient de penser à la possible résistance croisée entre la clarithromycine et les autres macrolides, et d'autres antibiotiques tels que la lincomycine et la clindamycine.

Comme pour d'autres antibiotiques, une utilisation à long terme peut entraîner une augmentation du nombre de bactéries et de champignons résistants. Si une surinfection apparaît, un traitement approprié doit être envisagé.

Dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+), et afin de limiter l'émergence de souches résistantes, la clarithromycine doit être utilisée

- En association à d'autres antibiotiques et non pas en monothérapie
- uniquement en curatif du fait de l'absence d'étude en prophylaxie.

L'utilisation d'antibiotique dans une infection à *H. pylori* peut provoquer la sélection de micro-organismes résistants, y compris avec la clarithromycine.

Associations médicamenteuses

Colchicine

Des cas d'intoxication par la colchicine parfois mortels ont été rapportés lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine, notamment chez des sujets âgés, ou chez des patients insuffisants rénaux. Par conséquent, l'administration concomitante de la clarithromycine et la colchicine est contre indiquée (voir rubrique Contre-indications et Interactions).

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) métabolisés par le CYP 3A4 et risque de rhabdomyolyse

Des cas graves de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant de manière concomitante de la clarithromycine et des statines. La clarithromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4, ce qui augmente le risque de myopathie notamment de rhabdomyolyse. La simvastatine étant principalement métabolisée par le CYP3A4, son utilisation concomitante avec la clarithromycine est contre-indiquée (voir rubriques Contre-indications et Interactions). Si le traitement par clarithromycine s'avère indispensable, le traitement par simvastatine doit être suspendu pendant la durée du traitement par clarithromycine.

L'association de la clarithromycine avec les autres statines métabolisées par le CYP3A4 (atorvastatine) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans le cas où l'utilisation concomitante de clarithromycine avec l'atorvastatine s'avère nécessaire, il est recommandé d'utiliser une plus faible dose d'atorvastatine et l'apparition de signes ou symptômes de myopathie doit être surveillée. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A peut être envisagée.

Anticoagulants oraux

Il existe un risque d'hémorragie grave et d'augmentations significatives du rapport normalisé international (INR) et du taux de prothrombine en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine (voir rubrique Interactions). L'INR et le taux de prothrombine doivent être surveillés fréquemment lors du traitement concomitant par clarithromycine et anticoagulants oraux.

Précautions d'emploi

Fonction hépatique

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la clarithromycine n'est pas recommandée. Cependant, une surveillance régulière des tests hépatiques est recommandée si l'administration de l'antibiotique est jugée nécessaire.

Une dysfonction hépatique incluant une augmentation des enzymes hépatiques et une hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique, avec ou sans jaunisse a été rapportée avec la clarithromycine. Cette dysfonction hépatique peut être sévère et est généralement réversible. Des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés (voir rubrique Effets indésirables). Il se peut que certains des patients concernés aient eu une maladie hépatique préexistante ou aient pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou de symptômes de maladie hépatique, tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité abdominale.

Inducteurs du CYP3A

Les médicaments inducteurs du CYP3A (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme de la clarithromycine. Ceci peut entraîner des concentrations de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc conduire à une efficacité réduite de ce médicament. De plus, il peut être nécessaire de mesurer les concentrations plasmatiques des inducteurs du

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 16/29

CYP3A4, qui peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant à l'inhibiteur du CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine résulte en une augmentation des concentrations plasmatiques de rifabutine et en une diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine, avec un risque accru d'uvéïte. La clarithromycine doit être administrée avec prudence en cas d'administration concomitante de médicaments qui induisent le cytochrome CYP3A4 (voir rubrique Interactions). Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Inhibiteurs du CYP3A4

Certains médicaments, notamment la clarithromycine, possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé. Il y a aussi un risque d'augmentation des effets indésirables spécifiques à chaque substrat du CYP 3A4, souvent avec des conséquences sévères.

Les molécules suivantes ou classes de molécules sont connues ou sont suspectées d'être métabolisées par le même isoenzyme du CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazole, cisapride, ciclosporine, disopyramide, alcaloïdes de l'ergot de seigle, ibrutinib, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (tel que warfarine), antipsychotiques atypiques (tel que quétiapine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terfénadine, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas exhaustive. Les molécules agissant selon des mécanismes similaires avec d'autres isoenzymes du cytochrome P450 incluent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

Associations contre-indiquées

(voir rubrique Contre-indications)

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide)

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

+ Alfuzosine

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

+ Avanafil

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 avec risque d'hypotension.

+ Colchicine

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

+ Dompéridone

Augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.

+ Ivabradine

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur).

+ Mizolastine

Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Pimozide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Quétiapine

Augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.

+ Simvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

+ Ticagrelor

Augmentation importante des concentrations de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique, avec baisse des concentrations de son métabolite actif.

Associations déconseillées

(voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi)

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

+ Bosutinib

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 17/29

Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.

+ Disopyramide

Risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsade de pointes.

Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.

+ Ebastine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).

+ Eribuline

Augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline par la clarithromycine.

+ Fésotérodine

Augmentation des concentrations de fésotérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

+ Halofantrine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus)

Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.

+ Irinotécan

Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.

+ Midazolam per os

Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de leur métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

+ Oxycodone

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.

+ Quinidine

Au cours de la surveillance post-commercialisation, des torsades de pointes ont été rapportées lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine. Un enregistrement ECG doit être réalisé lors de la co-administration de clarithromycine et de quinidine afin de surveiller un allongement de

l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques de quinidine doivent être mesurées lors d'un traitement par clarithromycine.

+ Régorafénib

Augmentation des concentrations plasmatiques de régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.

+ Rivaroxaban

Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.

+ Tamsulosine

Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.

+ Toltérodine

Augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antagonistes des canaux calciques

Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé.

Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

+ Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

+ Atorvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

+ Carbamazépine

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 18/29

efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont nécessaires.

+ Digoxine

Élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine.

Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine et après son arrêt. Des patients ont eu des signes cliniques compatibles avec la toxicité de la digoxine, notamment des arythmies potentiellement fatales.

+ Fentanyl

Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Midazolam IV

Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de leur métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam pendant le traitement par la clarithromycine.

+ Quinine

Risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme). Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

+ Solifénacine

Augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.

+ Vérapamil

Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Hypotension, bradyarythmie et acidose lactique ont été observés chez des patients prenant de façon concomitante de la clarithromycine et du vérapamil. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.

+ Vinca-alcaloïdes cytotoxiques

Risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique étroite. Eventuellement, utiliser un autre antibiotique.

+ Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil)

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale. La réduction des posologies du sildénafil, tadalafil et vardénafil doit être considérée quand ces médicaments sont administrés en association avec la clarithromycine.

+ Pravastatine

Augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

+ Rifabutine

Risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéïtes) par augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif par la clarithromycine. De plus, augmentation du métabolisme de la clarithromycine par la rifabutine, avec augmentation des concentrations de son métabolite actif.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Répaglinide

Risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie de l'hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.

+ Glibenclamide, glimépiride

Risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'auto surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.

+ Inhibiteurs des tyrosines kinases

Risque de majoration des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinases métabolisés par le CYP 3A par diminution de leur métabolisme. Surveillance clinique.

+ Sulfamides hypoglycémiants

Risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 19/29

du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.

+ Itraconazole

La clarithromycine et l'itraconazole sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, conduisant à une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'itraconazole tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Les patients prenant concomitamment de la clarithromycine et de l'itraconazole doivent être surveillés étroitement pour tout signe ou symptôme d'un effet pharmacologique prolongé ou augmenté.

+ Millepertuis

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Névirapine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Phénytoïne

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

Il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'apparaissent pas comme étant métabolisés par le CYP3A (tel que la phénytoïne). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments lorsqu'ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.

+ Phénobarbital

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des

concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Rifampicine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Rifapentine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Valproate

Il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'étaient pas supposés être métabolisés par le CYP3A (tel que le valproate). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments quand ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.

+ Zidovudine

L'administration simultanée par voie orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine chez des patients adultes infectés par le VIH peut résulter en une diminution des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. La clarithromycine apparaissant interférer avec l'absorption simultanée de zidovudine par voie orale, cette interaction peut être largement évitée en échelonnant les doses de clarithromycine et de zidovudine en laissant un intervalle de 4 heures entre chaque médicament. Cette interaction ne semble pas se produire chez les enfants infectés par le VIH et prenant de la clarithromycine sous forme de suspension buvable avec la zidovudine ou la didanosine. Cette interaction est peu probable quand la clarithromycine est administrée par injection intraveineuse.

Associations à prendre en compte

+ Dexaméthasone

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 20/29

Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

+ Etravirine

Dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium complex*, risque de diminution de l'efficacité de la clarithromycine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'étravirine.

+ Fluconazole

Les concentrations plasmatiques de clarithromycine peuvent être augmentées lors de l'administration concomitante de fluconazole. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

+ Linézolide

Risque de majoration des effets indésirables du linézolide par la clarithromycine, par augmentation de son absorption.

+ Substrats à risque du CYP3A4

Majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.

+ Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline)

Risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.

+ Venlafaxine

Augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.

+ Zolpidem

Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

+ Zopiclone

Légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le risque d'étourdissements, de vertige, de confusion et de désorientation, qui peuvent se produire avec la clarithromycine, doit être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

a. Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par la clarithromycine chez l'adulte comme chez l'enfant sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements et les dysgueusies. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et sont cohérents avec le profil de sécurité d'emploi

connu des antibiotiques de la famille des macrolides (voir partie b. de la rubrique Effets indésirables).

Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux au cours des essais cliniques entre les patients avec ou sans infection mycobactérienne préexistante.

b. Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et depuis la mise sur le marché des différentes formes pharmaceutiques de clarithromycine en comprimés à libération immédiate, en granulés pour suspension buvable, en poudre pour solution injectable, et en comprimés à libération **modifiée**.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Frequent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Cellulite ¹ , candidose, gastro-entérite ² , infection ³ , infection vaginale	Colite pseudomembraneuse, érysipèle
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, neutropénie ⁴ , thrombocytopénie ³ , éosinophilie ⁴	Agranulocytose, thrombopénie
Affections du système immunitaire ⁵			Réaction anaphylactoïde ¹ , hypersensibilité	Réaction anaphylactique, angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété, nervosité ³	Trouble psychotique, état confusionnel, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination,

				rêves anormaux, syndrome maniaque
Affections du système nerveux		Dysgueusie, céphalées	Perte de conscience ¹ , dyskinésie ¹ , étourdissements, somnolence ⁶ , tremblement	Convulsion, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige, altération de l'audition, acouphènes	Surdité. Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie ont été rapportés à des posologies supérieures ou égales à 1g/jour sur des périodes de traitement prolongées.
Affections cardiaques			Arrêt cardiaque ¹ , fibrillation auriculaire ¹ , allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ⁷ , extrasystoles ¹ , palpitations	Torsades de pointe ⁷ , tachycardie ventriculaire ⁷ , fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires		Vasodilatation ¹		Hémorrhagie ⁸
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme ¹ , épistaxis ² , embolie pulmonaire ¹	
Affections gastro-intestinales		Diarrhée ⁹ , vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales	C�sophagite ¹ , reflux gastro-œsophagien ² , gastrite, proctalgie ² , stomatite, glossite, distension abdominale ⁴ , constipation, sécheresse de la bouche, éructation, flatulence	Pancréatite aiguë, coloration de la langue, coloration des dents

Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests fonctionnels hépatiques	Cholestase ⁴ , hépatite ⁴ , augmentation des ALAT, ASAT, GGT ⁴	Insuffisance hépatique ¹⁰ , ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption, hyperhidrose	Dermatite bulleuse ¹ , prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse ³	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome de Stevens-Johnson ⁵ , syndrome de Lyell ⁵ , syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires ³ , raideur musculo-squelettique ¹ , myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2, 11} , myopathie
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie ¹ , augmentation de l'urémie ¹	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite au site d'injection ¹			

¹ Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en poudre pour solution à diluer pour perfusion

² Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération modifiée

³ Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en granulés pour suspension buvable ⁴

Effets indésirables rapportés uniquement pour la

formulation en comprimés à libération immédiate ^{5, 7, 9, 10} Voir partie a.
^{6, 8, 11} Voir partie c.

DC SURDOSAGE

Conduite à tenir en cas de surdosage : élimination rapide du médicament non absorbé, notamment lavage gastrique, et traitement symptomatique. Des cas rapportés indiquent que l'ingestion de quantités importantes de clarithromycine peut entraîner la survenue de symptômes gastro-intestinaux. Un patient avec un antécédent de trouble bipolaire a ingéré huit grammes de clarithromycine et présenté une altération de son état mental, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie. Comme pour d'autres macrolides, les taux sériques de clarithromycine ne devraient pas être sensiblement modifiés par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-BIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des macrolides, code ATC : J01FA09.

La clarithromycine est un antibiotique bactérien, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, de la famille des macrolides (en C 14).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption

L'antibiotique est retrouvé dans le sérum dès la 60ème minute. Après prise unique de 250 mg, le pic sérique se situe vers 1,7 heures pour la clarithromycine et 2,2 heures pour son métabolite 14-hydroxylé. La biodisponibilité absolue est de 55 %. L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Distribution

Les concentrations sériques* de la molécule-mère et du métabolite, ainsi que l'activité antibactérienne totale (dosage microbiologique**), chez le sujet normal à l'état d'équilibre (vers J4) après prises répétées sont les suivantes (coefficient d'accumulation : 1,5 à 2) :

	Cmax clarithromycine*	Cmax14-OH Clarithromycine*	Cmax Activité Biologique**
250 mg deux fois par jour	0,9 µg/ml	0,6 µg/ml	1,5 µg/ml
500 mg deux fois	2,4 µg/ml	0,66 µg/ml	2,8 µg/ml

par jour			
----------	--	--	--

* dosage par méthode HPLC.

** dosage par méthode microbiologique.

En administration répétée, à la 12ème heure, les concentrations résiduelles sont d'environ 0,2 µg/ml après 250 mg et 0,7 µg/ml après 500 mg. A la dose de 250 mg, la demi-vie d'élimination de la clarithromycine est de 3,8 heures et celle de la 14-hydroxylclarithromycine de 5,8 heures. Après prises répétées, l'état d'équilibre est atteint le 4ème jour.

Liaison aux protéines

Le pourcentage de liaison aux protéines sériques de la clarithromycine varie de 72 à 67 % et celui du métabolite actif est de 57 à 48 % en fonction des concentrations plasmatiques.

Diffusion tissulaire

Le volume de distribution est d'environ 2 à 4 l/kg. Après 5 doses de 250 mg, des concentrations de 8,8 µg/ml sont atteintes dans le poumon, 1,11 µg/ml dans les amygdales et environ 0,9 µg/ml dans les liquides interstitiels.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme.

Ces propriétés expliquent l'activité de la clarithromycine sur les bactéries intracellulaires.

La clarithromycine et la 14-OH clarithromycine passent dans le lait maternel. Le rapport des concentrations aux taux plasmatiques est respectivement de 24 et 63 %.

Biotransformation

La clarithromycine est biotransformée en 3 métabolites : la descladinosyl-clarithromycine, la N-déméthyl- clarithromycine et le dérivé 14-hydroxylé. Ce dernier métabolite est prédominant tant au plan quantitatif que qualitatif puisqu'il possède une activité antibactérienne propre. Le métabolisme de la clarithromycine est saturable aux posologies élevées. L'augmentation des posologies et la multiplication des prises entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine proportionnellement plus importante que celle des doses et une diminution de la fraction de 14-OH clarithromycine (à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de la 14-OH clarithromycine sont d'environ 2/3 de celles de la molécule mère après 250 mg x 2 et d'environ 27 % après 500 mg x 2, voir « Distribution »).

Élimination

La clarithromycine est excrétée par le foie et le rein.

- Chez l'homme après une dose unique de 250 mg per os, 37,9 % de la dose sont excrétés dans les urines dont 18,4 % sous forme de clarithromycine et 13,7 % sous forme de dérivé 14-hydroxylé.

Quelle que soit la dose, la clarithromycine libre et le dérivé 14-hydroxylé représentent l'essentiel de l'excrétion urinaire de la clarithromycine.

- L'élimination fécale d'une dose unique de 250 mg est de 40,2 %, la molécule-mère représentant 4,4 % de la dose. L'essentiel de la clarithromycine est éliminé sous forme de métabolites.
- L'augmentation des doses accroît l'élimination urinaire ainsi que la fraction de clarithromycine inchangée.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de la clarithromycine et surtout de la 14-OH clarithromycine est diminuée avec une élévation des concentrations maximales, concentrations résiduelles, des surfaces sous courbes et de la quantité de 14-OH clarithromycine formée. Lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/minute, la demi-vie d'élimination est multipliée par 3 pour la clarithromycine et multipliée par 4 pour la 14-OH clarithromycine avec un risque d'accumulation important.

En cas d'insuffisance hépatique, la formation de 14-OH clarithromycine est diminuée et ses concentrations sériques et ses surfaces sous courbes réduites. Cependant, il existe une augmentation de l'élimination rénale de la clarithromycine et il n'y a pas d'accumulation. Chez le sujet âgé (? 65 ans), il existe une augmentation des Cmax et des concentrations résiduelles liée à un allongement de la demi-vie de la clarithromycine (? 7,7 h) et surtout du métabolite 14-hydroxylé (14 h). Les surfaces sous courbe des concentrations plasmatiques de clarithromycine sont doubles de celles observées chez le sujet adulte jeune.

DP DURÉE DE CONSERVATION

3 ans.

DP PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

Liste I

AMM

CIP

3400933801380 (Pla/10)

3400933828066 (pla/14)

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 24/29

ATURGYL® oxymétazoline

FORMES et PRÉSENTATIONS

Solution pour pulvérisation nasale à 0,05 % : Flacon pulvérisateur de 15 ml.

COMPOSITION

	p flacon
Oxymétazoline chlorhydrate	7,5 mg

Excipients : chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, eau purifiée.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

DC INDICATIONS

Traitement local de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites et des sinusites de l'adulte et des adolescents de plus de 15 ans.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Réservé à l'adulte et aux adolescents de plus de 15 ans.

Adulte et adolescents de plus de 15 ans :
1 pulvérisation dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour. La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours.

Mode d'administration :

Les pulvérisations nasales se font avec le flacon en position verticale, la tête légèrement penchée en avant afin d'éviter d'avaler le produit.

DC CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.
- Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.
- Insuffisance coronarienne sévère.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétrorostatiques. Rhinite sèche.
- Phéochromocytome.
- Antécédents de convulsions.

- Chez les patients ayant subi une hypophysectomie transphénoïdale.
- En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine...) ainsi que méthylphénidate, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (cf Interactions).
- Chez la femme allaitante.

L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Dès l'ouverture du conditionnement, et a fortiori dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible. Ne pas avaler.

En raison de la présence d'oxymétazoline :

Tenir loin des yeux.

Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 3 à 5 jours, les contre-indications (cf Contre-indications).

Aux posologies recommandées, et en cas d'utilisation prolongée, ce médicament peut augmenter les symptômes de congestion nasale par hypertrophie de la muqueuse nasale (appelée rhinite iatrogène). Une congestion nasale de rebond peut également survenir à l'arrêt du traitement. Des instillations répétées et/ou prolongées peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.

L'utilisation prolongée du médicament peut entraîner une réduction de l'effet par un phénomène de tachyphylaxie, une vasoconstriction cérébrale segmentaire réversible avec vasospasme du système nerveux central et céphalées, une vasoconstriction, une hypertension, une syncope, une dépendance et une psychose. Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tel que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.

En raison du risque potentiel d'absorption systémique, l'oxymétazoline doit être utilisée avec précaution, et uniquement sur avis médical, chez

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 25/29

les patients présentant une hypertension artérielle, une maladie cardiovasculaire, une hyperthyroïdie, un diabète, une hypertrophie de la prostate, ainsi qu'une psychose.

La prise de ce médicament est déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique alpha, avec les médicaments suivants (cf Interactions) :

- IMAO irréversibles (iproniazide) ;
- alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou méthysergide).

L'utilisation de ce médicament doit être évitée avant le coucher en raison des risques d'insomnie. Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie, ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages. Par conséquent, il convient notamment :

- de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène, tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;
- de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

Liées à la présence d'excipient :

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.

DC INTERACTIONS

Liées à la présence d'oxymétazoline :

Associations contre-indiquées :

- Sympathomimétiques indirects (phényléphrine [alias néosynéphrine], pseudoéphédrine, éphédrine) et méthylphénidate : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Associations déconseillées :

- IMAO non sélectifs (iproniazide) : crises

hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives : vasopressine). Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Liés à la présence d'oxymétazoline :

- Troubles cardiaques : palpitations ; tachycardie ; infarctus du myocarde ; bradycardie réflexe.
- Troubles visuels : crise de glaucome par fermeture de l'angle.
- Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale ; nausées ; vomissements.
- Troubles du système nerveux : accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine ; ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires ; accidents vasculaires ischémiques ; céphalées ; convulsions.
- Troubles psychiatriques : anxiété ; agitation ; troubles du comportement ; hallucinations ; insomnie. Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épiléptogène ou de favoriser un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Troubles urinaires : dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques) ; rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).
- Troubles cutanés : sueurs ; exanthème ; prurit ; urticaire.
- Troubles vasculaires : hypertension (poussée hypertensive) ; vasoconstriction.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sécheresse nasale ; dyspnée.
- Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 26/29

Liés à la présence de chlorure de benzalkonium

:

- Risque de bronchospasme.

DC SURDOSAGE

En cas d'administration répétée ou abusive, l'oxymétazoline peut provoquer, par passage systémique : hypothermie, sédation, perte de connaissance, coma ou dépression respiratoire.

Signes et symptômes :

En cas de surdosage, les symptômes liés à une stimulation excessive des récepteurs α -adrénergiques sont : dépression du système nerveux central (perte des réflexes des voies respiratoires et dépression respiratoire, hypothermie, sédation, perte de connaissance et coma), hypertension pouvant conduire à une hémorragie cérébrale ou un œdème pulmonaire. L'hypertension peut être suivie d'une hypotension.

Conduite à tenir :

En cas de surdosage ou de prise accidentelle du médicament, les patients doivent être orientés vers un établissement de santé. Un traitement symptomatique devra être mis en place. Des soins médicaux d'urgence doivent être apportés immédiatement en cas de prise orale accidentelle par un enfant.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : sympathomimétiques non associés (code ATC : R01AA05).
Ce médicament est un sympathomimétique alpha, vasoconstricteur décongestionnant par voie nasale.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Administrée par voie nasale, l'oxymétazoline est résorbée au niveau de la muqueuse nasale, et également au niveau gastro-intestinal après déglutition. La résorption au niveau de la muqueuse nasale est diminuée par la vasoconstriction provoquée par l'application de ce produit.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE II
AMM 3400930084564 (1962/96, RCP rév 19.10.2018).

BP Préparateur en Pharmacie	Code : 23SP-BP PP U32	Session 2023	SUJET
Épreuve E3 – U32 : Commentaire technique écrit	Durée : 1 heure	Coefficient 6	Page 27/29

ACTIPOCHE® Poche thermique réutilisable

COMPOSITION :

Gel à base de : Propylène glycol - Polyacrylate de sodium
- Colorant - Eau.

UTILISATION :

ACTIPOCHE permet de soulager rapidement la douleur par son action à chaud (thermothérapie) ou à froid (cryothérapie).

Utilisations à froid : entorses, élongations, coups et hématomes, maux de tête ou de dents, etc.

Utilisations à chaud : torticolis, contractures musculaires, maux de dos, lumbagos, douleurs menstruelles, etc.

MODE D'EMPLOI :

• À chaud (thermothérapie) :

1) Chauffage au four à micro-ondes :

- Placer la poche thermique sans sa housse à plat au centre du four à micro-ondes.

- Régler le four à 600 W et réchauffer pendant 10, 15 ou 30 secondes selon la dimension de la poche (voir tableau au verso). Sortir la poche du four et la malaxer avec les mains pour que la température se répartisse de façon homogène (retirer la poche du four avec précaution, en utilisant par exemple des gants de cuisine ou un tissu).

- Si la poche est trop chaude, la laisser refroidir.

- Lorsque la température souhaitée est atteinte, insérer la poche dans sa housse.

- Appliquer sur la zone douloureuse environ 20 à 30 minutes.

2) Chauffage à l'eau chaude :

- Faire chauffer de l'eau dans un récipient jusqu'à ce qu'elle frémissse (suffisamment pour recouvrir la poche) puis retirer le récipient de la source de chaleur.

- Immerger la poche thermique dans l'eau chaude sans sa housse, pendant le temps indiqué dans le tableau au verso.

- Retirer la poche de l'eau avec précaution sans utiliser d'ustensile pointu, l'essuyer avec une serviette.

A titre indicatif, ci-dessous les temps de chauffe recommandés au micro-ondes et dans l'eau chaude non bouillante (pour une poche conservée à température ambiante) :

Dimensions de la poche	Au four à micro-ondes (puissance 600 W)	Dans l'eau chaude (non bouillante)
Petit modèle 10 x 15 cm	10 secondes	10 secondes
Moyen modèle 11 x 27 cm	3 x 15 secondes	1 minute
Grand modèle 20 x 30 cm	3 x 30 secondes	2 minutes

• À froid (cryothérapie) :

Placer la poche sans sa housse au réfrigérateur pendant environ 2 heures ou pendant 20 minutes maximum au congélateur.

Insérer la poche dans sa housse et appliquer sur la zone douloureuse 20 minutes maximum. Vous pouvez également conserver la poche en permanence au réfrigérateur pour une utilisation immédiate.

Ne pas conserver la poche au congélateur.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Usage externe exclusivement.

TENIR HORS DE PORTÉE DES ENFANTS.

Ne pas percer. Ne pas utiliser si la poche est endommagée. Ne pas ingérer.

Ne jamais appliquer directement sur la peau à chaud comme à froid : avant toute application, insérer la poche dans la housse de protection fournie. Ne pas appliquer sur une peau lésée.

ENTRETIEN :

Lavage de la housse à la main ou en machine

COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE
Place Lucien Auvert – 77020 MELUN Cedex
France

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

NE RIEN ÉCRIRE DANS CETTE PARTIE

PAGE AU FORMAT A3

ANNEXE 1 (À RENDRE AVEC LA COPIE)

TABLEAU DES SPÉCIALITÉS

NOM DCI DOSAGE FORME GALENIQUE	LISTE ET/OU LEGISLATION PARTICULIERE	CLASSE PHARMACOLOGIQUE ET/OU THERAPEUTIQUE PRECISE	INDICATION THERAPEUTIQUE SUCCINCTE (DANS LE CADRE DE L'ORDONNANCE)	UTILISATION ET/OU MODE D'EMPLOI
COLCHICINE OPOCALCIUM® Comprimé sécable Colchicine 1 mg / comprimé	Liste I			
ADENURIC® 80 mg Comprimé pelliculé Fébuxostat	Liste I			
ZECLAR® 500 mg Comprimé pelliculé Clarithromycine	Liste I			
ATURGYL® 0,05 % Solution pour pulvérisation nasale Oxymétazoline chlorhydrate 7,5 mg / 15 ml	Liste II			