

Revue de la littérature

Revue de la littérature et comparaison des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'amlodipine, du sildénafil et du fluconazole

Pelletier R, Lebel D, Bussièrès JF

Roxanne Pelletier, candidate au BSBP, Assistante de recherche, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., Adjoint aux soins pharmaceutiques, à l'enseignement et à la recherche, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., MBA, F.C.S.H.P., Chef, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Pour toute correspondance: Jean-François Bussièrès, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada, H3T1C5 – 514.345.4603 – jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Résumé

Introduction : Une majorité de médicaments commercialisés au Canada ne comportent pas d'indications et de posologies pour la population pédiatrique. Les cliniciens sont forcés d'utiliser ces médicaments en tenant compte de données parcellaires publiées dans la littérature, dans les ouvrages de référence, selon l'expérience et la réponse clinique chez les patients. **Objectifs :** L'objectif principal est de décrire et comparer la nature des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques disponibles chez l'adulte et en pédiatrie. L'objectif secondaire est d'établir une stratégie de recherche reproductible et efficiente sur Pubmed pour retracer rapidement les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour un médicament donné. **Méthode :** Dans un premier temps, nous avons recensé les monographies détaillées des médicaments ciblés des sites de Santé Canada, de la *Food and Drug Administration* (FDA) et de l'*European Medicines Agency* (EMA). De plus, nous avons consulté les monographies scientifiques publiées dans les banques de données Micromedex et Up-to-date. À partir des sources identifiées, nous avons extrait les renseignements pertinents relatifs à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie de chacun des trois médicaments ciblés dans un tableau synthèse. **Résultats :** Un total de 1350 articles scientifiques en pharmacocinétique et pharmacodynamie à propos du l'amlodipine, du sildénafil et du fluconazole publiés ont été identifiés. On note près de neuf fois plus d'articles pour l'amlodipine que le fluconazole. La pertinence de chacune des sources consultées variait selon le médicament ciblé. Nous avons testé respectivement sept stratégies pour l'amlodipine (de 0% à

56% de pertinence), 11 stratégies pour le sildénafil (de 13% à 60% de pertinence) et neuf stratégies pour le fluconazole (de 0 à 75% de pertinence). **Conclusion :** Cette revue documentaire décrit et compare la nature des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques disponibles chez l'adulte et en pédiatrie pour l'amlodipine, le sildénafil et le fluconazole. Aucune source documentaire n'était supérieure aux autres pour ces données. Nous pensons qu'il faut au moins trois sources documentaires, et préférablement deux monographies et une base de données afin d'établir un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique complet d'un médicament. La présentation de ces données peut contribuer à sensibiliser les cliniciens à exiger davantage de cohérence de l'industrie pharmaceutique et des promoteurs de recherche clinique dans le dépôt de renseignements complets lors d'une présentation de drogues nouvelles au fin d'obtenir un avis de conformité auprès d'une autorité réglementaire.

Introduction

Le CHU Sainte-Justine est un centre hospitalier universitaire mère-enfant qui compte 400 lits de pédiatrie. Au sein de l'établissement et du centre de recherche, plusieurs professionnels de la santé (p.ex. chercheurs, pharmaciens, médecins) s'intéressent à la pharmacothérapie pédiatrique afin d'optimiser les résultats de santé chez les enfants traités.

Une majorité des médicaments commercialisés au Canada ne comportent pas d'indications et de posologies pour la population pédiatrique [1]. Les cliniciens sont forcés d'utiliser ces médicaments en tenant compte de données parcellaires publiées

dans la littérature, dans les ouvrages de référence, selon l'expérience et la réponse clinique chez les patients.

Dans le cadre de nos travaux visant à établir un protocole structuré de pharmacocinétique clinique applicable à de petites cohortes de patients traités avec un médicament ciblé, et ce, afin notamment de mieux connaître la pharmacocinétique de ce médicament, de confirmer l'absorption d'une préparation magistrale, d'expliquer la présence d'un effet indésirable ou d'une non réponse thérapeutique, nous avons exploré les données de nature pharmacocinétique disponibles dans la littérature.

Dans le cadre d'un stage de quatre mois au programme de Baccalauréat en sciences biopharmaceutiques (BSBP), nous nous sommes intéressés aux données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie relatives à certains médicaments utilisés en pédiatrie.

Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive transversale. L'objectif principal est de décrire et comparer la nature des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques disponibles chez l'adulte et en pédiatrie. L'objectif secondaire est d'établir une stratégie de recherche reproductible et efficiente sur Pubmed pour retracer rapidement les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour un médicament donné.

Trois médicaments ont été sélectionnés pour l'analyse soit l'amlodipine, le sildénafil et le fluconazole. Dans le cas du sildénafil, les recherches ont été limitées à l'utilisation en l'hypertension pulmonaire.

Dans un premier temps, nous avons recensé les monographies détaillées des médicaments ciblés des sites de Santé Canada, de la *Food and Drug Administration* (FDA) et de l'*European Medicines Agency* (EMA). Pour Santé Canada, les monographies peuvent être extraites à partir de la base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP). Pour la FDA, les monographies détaillées peuvent être extraites de la base de données *Drugs at FDA* (Drugs@FDA). Pour l'EMA, étant donné que la même monographie est diffusée par chaque pays membre, la base de données publique des médicaments du Ministère des affaires sociales, de la Santé et des Droits des Femmes de la République française a été sélectionnée pour sa facilité d'accès. De plus, nous avons consulté les monographies scientifiques publiées dans les banques de données Micromedex et Up-to-date.

À partir de trois sources réglementaires et de deux banques de données identifiées, nous avons extrait les renseignements pertinents relatifs à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie de chacun des trois médicaments ciblés. Tous les extraits pertinents de chaque document consulté ont été copiés avec mention de la source dans un tableau de travail. Le tableau préparé contenait cinq catégories :

- **Paramètres cinétiques généraux** : regroupe notamment les informations relatives aux concentrations plasmatiques, aux aires sous la courbe et le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre
- **Parcours pharmacocinétique** : contient les informations relatives au parcours physiologique du médicament. Il y a quatre sous-catégories soit l'absorption/ biodisponibilité, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME);
- **Posologie recommandée dans la population pédiatrique** : contient les doses recommandées selon l'indication ou les catégories d'âges et les ajustements spécifiques pour la population pédiatrique;
- **Différences majeures en pharmacocinétique dans la population pédiatrique** : regroupe les différences dans les paramètres pharmacocinétiques dans la population pédiatrique par rapport à l'adulte;
- **Études dans la population pédiatrique** : Contient les informations relatives aux études pédiatriques utilisées dans les documents analysés.

À partir du tableau préparé, une revue des données a été effectuée afin de présenter un profil synthèse de celles-ci et d'établir un profil des similitudes et des différences.

Dans un deuxième temps, différentes stratégies de recherche dans la base de données PubMed ont été tentées par essai et erreur afin de déterminer la stratégie la plus efficace permettant d'identifier le plus grand nombre d'articles scientifiques pertinents reliés aux paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un médicament chez l'humain. Chaque stratégie a été rapportée dans un tableau de travail avec le nombre d'articles identifiés. Lorsque possible, une analyse des résumés des articles a été effectuée pour classer les articles et déterminer leur pertinence dans le cadre de recherche d'information sur la pharmacocinétique du médicament dans la population pédiatrique. Un article était jugé pertinent s'il répondait aux critères suivants :

- la molécule cible est le sujet majoritaire de l'article ou
- les données recueillies proviennent de mesures chez l'humain ou

- des données pharmacocinétiques pertinentes (p.ex. concentration sanguine, aire sous la courbe, temps d'absorption) sont mentionnées dans l'abrégé et/ou
- le résumé décrit une méthode de quantification de la molécule cible ou
- l'article décrit la pharmacocinétique dans une population pédiatrique ou
- l'article décrit une étude comparative avec des données pour la molécule cible administrée individuellement ou
- l'article propose une revue des informations disponibles sur la molécule d'intérêt avec mention de la pharmacocinétique ou de la population pédiatrique.

À partir des données recueillies, une stratégie optimale et une démarche a été identifiée pour chaque médicament. L'ensemble des données synthèses recueillies ont fait l'objet d'une révision par l'équipe de recherche et d'une discussion.

Aucune analyse statistique n'a été menée.

Résultats

Nous avons procédé à la revue documentaire des documents et de leur contenu en février 2015. Les trois médicaments sélectionnés étaient l'amlodipine, le sildénafil et le fluconazole. Pour chaque médicament, les trois monographies ont été téléchargées et les informations pertinentes ont été extraites et colligées dans un tableau comparatif (Annexe 1, 3, 5). Les informations provenant des deux banques de données ont aussi été extraites et colligées (Annexe 1, 3, 5).

Amlodipine

En ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques généraux, ils étaient plus détaillés et facilement identifiables dans la banque Micromedex que dans la monographie de Santé Canada, tandis qu'ils étaient complètement absents de la monographie de la FDA, de la monographie de la EMA et de la banque de données Up-to-date. De plus, notons que les informations recensées provenaient de deux doses différentes d'amlodipine.

En ce qui concerne le parcours pharmacocinétique du médicament (ADME), les informations obtenues étaient identiques d'une source à l'autre et aucune source ne fournissait d'information supplémentaire.

En ce qui concerne la posologie recommandée dans la population pédiatrique, les sources étaient unanimes pour ce qui est de la dose (de 2,5 mg à 5 mg) et de la tranche d'âge (6 à 17 ans).

Cependant, seule la monographie de l'EMA et de Micromedex fournissaient un schéma d'ajustement posologique dans la population pédiatrique, mais les deux schémas différaient. Pour l'EMA, il est noté qu'une augmentation de dose de 2,5 mg à 5 mg peut être effectuée si l'objectif thérapeutique n'était pas atteint après 4 semaines alors que Micromedex indiquait que les doses pouvaient être ajustées après 5 à 7 jours de traitement. [15-16-17] Aussi, Up-to-date était la seule source à recenser les informations disponibles sur les doses et les ajustements nécessaires chez les enfants de moins de 6 ans, même s'il ne recommandait pas son utilisation dans cette tranche d'âge [18].

En ce qui concerne les différences majeures en pharmacocinétique dans la population pédiatrique, seulement quatre des cinq sources en faisaient mention. La monographie de Santé Canada indiquait que le volume de distribution et la clairance, lorsqu'ajustés pour le poids, étaient similaires à ceux de l'adulte et la seule différence était que la constante d'absorption serait plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte [13]. La FDA reprenait les mêmes informations pour la clairance et le volume de distribution, mais il n'y avait aucune mention de la constante d'absorption [14]. Les différences majeures dans la population pédiatrique n'étaient aucunement mentionnées dans le document de l'EMA [15]. La banque de données Up-to-date était la plus détaillée pour les différences majeures et l'information était facilement identifiable, mais ne mentionnait aucunement la constante d'absorption [18]. De plus, il y avait mention des différences possibles chez les enfants de moins de 6 ans, même si le produit n'était pas indiqué dans cette tranche de la population pédiatrique. Micromedex mentionnait seulement que les enfants auraient tendance à avoir besoin de doses plus élevées (en mg/kg) que les adultes, mais sans mentionner la raison ou les autres paramètres mentionnés plus haut [16-17].

En ce qui concerne la présence d'études pour la population pédiatrique, les monographies du Canada, des États-Unis et de l'EMA présentaient la même étude d'utilisation de l'amlodipine chez 268 enfants âgés de 6 à 17 ans qui concluait au fait que l'amlodipine était efficace dans cette population et que les effets indésirables étaient les mêmes que chez les adultes [13-14-15]. Cette étude était aussi mentionnée dans la banque Up-to-date, mais pas dans Micromedex [16-17]. La monographie de l'EMA faisait aussi la mention d'une étude de pharmacocinétique effectuée sur 74 enfants pour obtenir des valeurs sur la clairance et l'exposition de sujets âgés de 1 à 17 ans [15]. Cependant, cette étude ne permettait pas de conclure à un avantage de l'utilisation de l'amlodipine chez des enfants âgés de moins de 6 ans. Up-to-date était le document source qui mentionnait le plus d'études car, en plus de l'étude sur 268 patients, il y avait mention de trois

autres études effectuées dans la population pédiatrique et d'une revue de cinq études rétrospectives évaluant l'utilisation de l'amlodipine [18]. Aucune étude dans la population pédiatrique ne fut recensée dans la banque de données Micromedex [16-17].

Pour l'amlodipine, aucune source documentaire n'était supérieure à une autre. Up-To-Date fournissait plus d'informations pour les différences dans la population pédiatrique et les études, mais sinon les documents se complétaient un et l'autre. L'annexe 1 présente un profil détaillé et comparatif des données pharmacocinétiques recueillis dans cinq sources d'information pour l'amlodipine. Le tableau I présente un profil synthèse des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'amlodipine, du sildénafil et du fluconazole.

Sildénafil

En ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques généraux, seul Micromedex présentait des informations détaillées [22-23].

En ce qui concerne le parcours pharmacocinétique du médicament (ADME), les données recueillies pour la pharmacocinétique (ADME) étaient pratiquement identiques d'une source à l'autre. Le document de l'EMA était plus complet dans la sous-catégorie Absorption/ métabolisme, car l'interaction du sildénafil avec la nourriture y était beaucoup plus détaillée que dans les autres documents [21]. Cependant Up-to-date mentionnait la présence d'un métabolite actif pour le sildénafil sans donner plus de détails pharmacologiques comme le font les autres sources de documentation [24]. La monographie de santé Canada et de l'EMA étaient les seules documents qui indiquaient la clairance totale du médicament [19-21].

En ce qui concerne la posologie recommandée dans la population pédiatrique, Micromedex présentait les données recueillies jusqu'à présent sur les doses administrées dans la population pédiatrique [22-23]. La monographie de l'EMA et la banque de données Up-To-Date approuvaient l'utilisation du sildénafil pour traiter l'hypertension pulmonaire chez les enfants de 1 an à 17 ans et Up-To-Date donnait davantage d'informations sur les doses administrées [24]. La monographie de l'EMA indiquait que les enfants de moins de 20 kg devaient prendre une dose de 10 mg trois fois par jour tandis que ceux de plus de 20 kg devaient prendre une dose de 20 mg trois fois par jour. La monographie de l'EMA indiquait aussi que les doses ne devaient pas dépasser celle recommandées [21]. Up-To-Date proposait plutôt deux schémas thérapeutiques selon l'âge de l'enfant plutôt que le poids [24]. Ainsi, si l'enfant avait entre 1 et 23 mois, la dose devrait être 0.25mg/kg aux 6 heures ou 0.5mg/kg aux 8 heures. Si l'enfant

était âgé entre 2 et 18 ans, les mêmes règles selon le poids s'appliquaient que la monographie de l'EMA, sauf qu'il y avait une catégorie supplémentaire pour les enfants de plus de 45 kg et ces enfants devraient prendre une dose de 40 mg trois fois par jours. Les deux sources ne donnaient pas la même dose maximale. Étant donné le manque de données sur l'utilisation dans la population pédiatrique, les monographies de Santé Canada et de la FDA ainsi que Micromedex indiquaient que le sildénafil n'était pas recommandé dans la population pédiatrique.

En ce qui concerne les différences majeures en pharmacocinétique dans la population pédiatrique, les monographies provenant de Santé Canada et de la FDA n'indiquaient aucune différence majeure dans la pharmacocinétique chez l'enfant par rapport à l'adulte [19-20]. L'EMA indiquait que le poids corporel est prédictif de l'exposition systémique de la population pédiatrique en recensant différents paramètres pharmacocinétiques en fonction du poids alors que Micromedex mettait l'emphase sur des études de pharmacocinétique dans la population pédiatrique et que Up-To-Date précisait seulement des données pour les nouveaux nés [24]. Ainsi, pour cette catégorie, les cinq sources ne véhiculaient pas les mêmes informations, cependant ces informations n'étaient pas contradictoires, mais complémentaires.

En ce qui concerne la présence d'études pour la population pédiatrique, quatre des cinq sources mentionnaient des études. Seul Micromedex ne référait à aucune étude publiée [22-23]. Santé Canada recensait une étude dans la population pédiatrique sur les effets indésirables, mais aucune étude d'efficacité [19]. La FDA, l'EMA et Up-To-Date recensaient une étude clinique sur 234 enfants qui avait comme objectif principal d'évaluer les effets indésirables. En plus de cette étude, l'EMA recensait une étude contre placebo chez 174 enfants et Up-To-Date une étude chez 25 enfants [21]. Ainsi, pour le sildénafil, les monographies de Santé Canada et de la FDA ne semblaient pas les documents les plus pertinents, car le sildénafil n'était pas indiqué pour l'hypertension pulmonaire dans ces régions donc l'information disponible était plus limitée. La monographie de l'EMA et des informations provenant de Up-To-Date étaient beaucoup plus complets que les autres sources d'information et pouvaient être complétées avec les informations recensées par Micromedex [21-22-23-24].

L'annexe 3 présente un profil détaillé et comparatif des données pharmacocinétiques recueillis dans cinq sources d'information pour le sildénafil. Le tableau I présente un profil synthèse des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'amlodipine, du sildénafil et du fluconazole.

Tableau I Profil synthèse des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'amlodipine, du sildénafil et du fluconazole

Paramètres	Amlodipine [13-14-15-16-17-18]	Sildénafil [19-20-21-22-23-24]	Fluconazole [25-26-27-28-29-30]
Paramètres cinétiques généraux	<ul style="list-style-type: none"> - Dose de 5 mg : <ul style="list-style-type: none"> o Cmax : 5.8 ng/mL o Tmax : 7.9 heures o ASC0-inf : 293ng h/mL - Dose de 10 mg <ul style="list-style-type: none"> o Général <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tmax : 6 à 12 heures ▪ T1/2 : 30 à 50 heures o 22 à 50 ans <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cmax : 8.1 ng/mL ▪ Tmax : 6.4 heures ▪ T1/2 : 59.6 heures ▪ ASC0-24h : 162.9 mg xh/mL o 60 à 77 ans <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cmax : 10.3 ng/mL ▪ Tmax : 6.5 heures ▪ T1/2 : 58.6 heures ▪ ASC0-24h : 207.2 mg xh/mL 	<ul style="list-style-type: none"> - Dose de 5 mg : <ul style="list-style-type: none"> o Cmax : 5.8 ng/mL o Tmax : 7.9 heures o ASC0-inf :293ng h/mL - Dose de 10 mg <ul style="list-style-type: none"> o Général <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tmax : 6 à 12 heures ▪ T1/2 : 30 à 50 heures o 22 à 50 ans <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cmax : 8.1 ng/mL ▪ Tmax : 6.4 heures ▪ T1/2 : 59.6 heures ▪ ASC0-24h : 162.9 mg xh/mL o 60 à 77 ans <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cmax : 10.3 ng/mL ▪ Tmax : 6.5 heures ▪ T1/2 : 58.6 heures ▪ ASC0-24h : 207.2 mg xh/mL 	<ul style="list-style-type: none"> - Dose de 50 mg <ul style="list-style-type: none"> o Cmax gériatrie : 1.54 µg /mL - Dose de 150 mg <ul style="list-style-type: none"> o Cmax chez femme allaitant : 2.61µg/mL (1.57 à 3.65 µg /mL) - Dose de 200 mg <ul style="list-style-type: none"> o Cmax : 4.6 mg/L o Concentration plasmatique à l'état d'équilibre : 10 mg/L - Dose de 400 mg : <ul style="list-style-type: none"> o Cmax : 6.72 µg/mL (4.12 à 8.08 µg/mL) o Tmax : 7.9 heures o ASC0-inf :293 ng h/mL - Pédiatrie : <ul style="list-style-type: none"> o Dose 2 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cmax IV : 5.5 µg/mL ▪ Cmax oral : 2.9 µg/mL o Dose 4 mg/Kg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cmax IV : 11.4 µg/mL o Dose 8 mg/Kg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cmax IV : 14.1 µg/mL ▪ Cmax oral : 9.8 µg/mL - Tmax : 1 à 2 heures - ASC <ul style="list-style-type: none"> o Général : 105 à 151 mg/L/h o Gériatrie : 76.4 µg h/mL - La concentration plasmatique et l'ASC sont proportionnelles à la dose - <u>5 à 10 jours pour atteindre l'état d'équilibre (Santé Canada, FDA, Micromedex)</u> - <u>4 à 5 jours pour atteindre l'état d'équilibre</u>

Paramètres	Amlodipine [13-14-15-16-17-18]	Sildénafil [19-20-21-22-23-24]	Fluconazole [25-26-27-28-29-30] (EMA)
Parcours pharmacocinétique du médicament (ADME)	<ul style="list-style-type: none"> - Absorption/ Biodisponibilité : <ul style="list-style-type: none"> o Tmax :6 à 12 heures o F : entre 64 et 90% o Aucun effet de la nourriture - Distribution <ul style="list-style-type: none"> o Vd : 21 L/Kg o Liaison aux protéines : 93 à 98% o État d'équilibre atteint après 7 à 8 jours - Métabolisme <ul style="list-style-type: none"> o 90% métabolisé en métabolites inactifs o Isoenzyme principale CYP3A4 - Élimination <ul style="list-style-type: none"> o Urine : 10% de la dose inchangée et 60% de la dose en métabolite o Demi-vie d'élimination : 35 à 50 heures 	<ul style="list-style-type: none"> - Absorption/ Biodisponibilité : <ul style="list-style-type: none"> o Tmax : 30 à 120 minutes o F : 41% (25 à 63%) o Lors d'une administration unique, un repas élevé en matière grasse ralentit l'absorption ce qui augmente le Tmax de 60 minutes et réduit le Cmax de 29 % o 20 mg oral = 10 mg I.V. o Cmax et ASC augmentent proportionnellement pour les doses entre 20 et 80 mg TID, après l'augmentation est supérieure à la proportionnalité o Cmaxss :133 ng/ml (20 mg, TID, oral) - Distribution <ul style="list-style-type: none"> o Vdss : 105 L o Liaison aux protéines : 96% (sildénafil et son principal métabolite) - Métabolisme <ul style="list-style-type: none"> o Isoenzyme principale CYP3A4 o Isoenzyme secondaire :CYP2C9 o Métabolite actif <ul style="list-style-type: none"> ▪ même affinité que la molécule mère ▪ Activité équivalent à 50% de la molécule mère ▪ Chez des volontaires sains, la concentration plasmatique de 40% par rapport à la molécule mère donc produit 20% des effets pharmacologiques du sildénafil 	<ul style="list-style-type: none"> - Concentration thérapeutique cible <ul style="list-style-type: none"> o Méningite : 2.5 à 15.1 µg/mL o Infection fongique : 1.9 à 8 µg/mL - Absorption/ Biodisponibilité : <ul style="list-style-type: none"> o <u>Tmax :1 à 2 heures (Santé Canada, FDA)</u> o <u>Tmax : 0.5 à 1.5 heures (EMA)</u> o F : 90% o Suppositoire rectal bioéquivalent au l'administration oral o Aucun effet de la nourriture - Distribution <ul style="list-style-type: none"> o <u>Volume de distribution similaire à celui de l'eau corporelle (0.6 à 0.7 L/kg) (Santé Canada, FDA, EMA, Up-To-Date)</u> o <u>Volume de distribution : 0.56 à 0.82 L/Kg (Micromedex)</u> o Liaison aux protéines : 11 à 12 % o Concentration équivalente à celle plasmatique dans les érythrocytes et la salive o Après 4h24min, la concentration dans les expectorants d'un malade souffrant de dilatation des bronches est équivalente à celle plasmatique (150 mg) o Chez les patients atteints de méningite fongique, la concentration dans le LCR équivaut à 80% de la concentration plasmatique - Métabolisme <ul style="list-style-type: none"> o Faiblement métabolisé (11% de la dose totale retrouvée sous forme de

Paramètres	Amlodipine [13-14-15-16-17-18]	Sildénafil [19-20-21-22-23-24]	Fluconazole [25-26-27-28-29-30]
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Après administration de 20 mg TID chez des sujets présentant l'hypertension pulmonaire, la concentration plasmatique du métabolite représente 72% de celle du sildénafil et produit 36% de l'effet pharmacologique ▪ Les concentrations sanguines du métabolite sont plus élevées suite à l'administration oral que I.V. (différence de 45%) ▪ Chez les hypertendus pulmonaires, le ratio métabolite-sildénafil est plus élevé 	<ul style="list-style-type: none"> ○ métabolite) ○ Posologie ne nécessite pas d'ajustement lors d'hépatopathie
		<ul style="list-style-type: none"> - Élimination <ul style="list-style-type: none"> ○ Cl : 41L/h ○ Demi-vie terminale : 3 à 5 heures ○ Fèces : 80% de la dose administrée ○ Urine : 13% de la dose ○ Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre pour les patients atteints d'hypertension pulmonaire sont de 20 à 50% plus élevées que les volontaires sains ce qui suggère une clairance réduite et/ou une biodisponibilité supérieure 	<ul style="list-style-type: none"> - Élimination <ul style="list-style-type: none"> ○ Urine : 80% de la dose inchangée et 11% de la dose en métabolite inactif <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gériatrie : 22% de la dose inchangée ○ Fèces : 2% de la dose ○ Demi-vie d'élimination : 30 heures (20 à 50 heures) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gériatrie : 46.2 heures ○ Clairance totale : 0.23 mL/min/kg ○ Clairance rénale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Général : 0.27 à 0.63 mL/min ▪ Gériatrie : 0.124 mL/min/kg ○ Clairance du fluconazole proportionnelle à la clairance à la créatinine
Posologie recommandée dans la population pédiatrique	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant de 6 ans et moins : <ul style="list-style-type: none"> ○ Non recommandée ○ Effet de l'amlodipine inconnu dans cette population ○ Une étude (n=11) suggère le besoin de dose plus élevée en mg/kg - Enfant de 6 à 17 ans : <ul style="list-style-type: none"> ○ 2.5 à 5 mg DIE ○ Aucune étude sur les doses supérieures à 5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Canada et États-Unis</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Pas recommandé car une augmentation du risque de mortalité chez les enfants prenant des doses élevées a été observée</u> - <u>Europe</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Traitement accepté seulement pour les enfants âgés de 1 à 17 ans</u> ○ Poids corporel ≤ 20Kg : 10 mg TID ○ Poids corporel > 20Kg : 20 mg TID 	<ul style="list-style-type: none"> - Les doses recommandées sont les mêmes que le traitement soit oral ou IV - Nouveau-nés <ul style="list-style-type: none"> ○ prématurés <ul style="list-style-type: none"> ▪ âgés de moins 2 semaines : même dose (en mg/kg) que celle indiquée pour les enfants plus âgés, mais à intervalles de 72 heures ▪ âgés de plus 2 semaines : retour à l'intervalle de 24 heures

Paramètres	Amlodipine [13-14-15-16-17-18]	Sildénafil [19-20-21-22-23-24]	Fluconazole [25-26-27-28-29-30]
	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Dose initiale de 2.5 mg puis augmentation à 5 mg si après 4 semaines la tension artérielle n'est pas optimale (EMA)</u> o <u>Ajustement des doses aux 5 à 7 jours (Micromedex)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - Up-to-date <ul style="list-style-type: none"> o Non recommandé car la sécurité et l'efficacité n'ont pas encore été déterminées - Micromedex <ul style="list-style-type: none"> o Pour les enfants de 1 à 23 mois (« Infant ») une dose de 0.25 mg/kg aux 6 heures ou 0.5 mg/kg aux 8 heures o Pour les enfants de 2 à 18 ans, la dose varie avec le poids : <ul style="list-style-type: none"> ▪ De 8 à 20kg : 10 mg TID ▪ >20 à 45kg : 20 mg TID ▪ >45kg : 40 mg TID o Il est indiqué que les doses ne devraient pas être plus élevées et le médicament ne devrait pas être utilisé à long terme car il y a une augmentation du risque de mortalité chez l'enfant. 	<ul style="list-style-type: none"> o à terme : aucune information pharmacocinétique disponible - Candidose <ul style="list-style-type: none"> o <u>Buccale (Oropharyngée) :</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Santé Canada : 3mg/Kg DIE pendant 2 semaines</u> ▪ <u>FDA, Micromedex, Up-To-Date : 6 mg/Kg DIE la première journée puis 3 mg/kg DIE pendant minimum 2 semaines (max 600 mg/jour)</u> ▪ <u>les enfants sidatiques</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>EMA : 3 mg/kg DIE</u> • <u>Micromedex, Up-To-Date : 3 à 6 mg/kg DIE (max 400 mg/dose) pendant 7 à 14 jours</u> o <u>Oesophagienne :</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Santé Canada : 3 à 6 mg/kg/jour pendant minimum 3 semaines</u> ▪ <u>FDA, Micromedex : 6 mg/Kg DIE la première journée puis 3 mg/kg DIE pendant minimum 3 semaines dont 2 semaines après la disparition des symptômes (Maximum selon le jugement clinique : 12 mg/kg)</u> ▪ <u>EMA : 6 à 12 mg/kg DIE</u> ▪ <u>Up-To-Date : 6 mg/kg la première journée puis 3 à 12 mg/kg DIE pour 21 jours et 2 semaines après la disparition des symptômes (max 600 mg/jour)</u> ▪ Enfants sidatiques : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Traitement : 6 mg/kg DIE la première journée puis 3 à 6 mg/kg DIE (max 400 mg/dose) pendant un minimum de 14 à 21 jours</u> • <u>Prévention : 3 à 6 mg/kg (max 200 mg/dose) DIE</u>

Paramètres	Amlodipine [13-14-15-16-17-18]	Sildénafil [19-20-21-22-23-24]	Fluconazole [25-26-27-28-29-30]
			<ul style="list-style-type: none">○ Disséminées (Systémique) :<ul style="list-style-type: none">▪ Traitement : 6 à 12 mg/kg/jour▪ Prévention chez les enfants avec un poids à la naissance de moins de 1 kg : 3 à 6 mg/kg IV 2 fois par semaine▪ Traitement chez les enfants sidatique : 5 à 6 mg/kg BID (max 600 mg/jour) pour un minimum de 4 semaines○ Chirurgie (post-opératoire) : 6 mg/kg IV DIE pendant un période maximale de 28 jours (max 400 mg/dose)- Méningite cryptococcique<ul style="list-style-type: none">○ Traitement :<ul style="list-style-type: none">▪ <u>Santé Canada : 6 à 12 mg/kg DIE jusqu'à 10 à 12 semaines après une culture négative</u>▪ <u>FDA, Micromedex, Up-To-Date : 12mg/kg DIE la première journée puis 6 à 12 mg/kg jusqu'à 10 à 12 semaines après une culture négative du liquide cérébro-spinal</u>○ Consolidation : 10 à 12 mg/kg/jour BID pendant 8 semaines○ Enfants sidatiques :<ul style="list-style-type: none">▪ Traitement :<ul style="list-style-type: none">● <u>EMA : 6 à 12 mg/kg DIE</u>● <u>Micromedex, Up-To-Date : 12mg/kg la première journée puis 6 à 12 mg/kg DIE (max 800 mg/dose) (en combinaison avec flucytosine 25 mg/kg QID) pour un minimum de 2 semaines</u>▪ Prévention : 6 mg/kg DIE- Coccidioidomycosis<ul style="list-style-type: none">○ Traitement : 5 à 6 mg/kg/dose BID

Paramètres	Amlodipine [13-14-15-16-17-18]	Sildénafil [19-20-21-22-23-24]	Fluconazole [25-26-27-28-29-30]
			(max 800 mg/jour) <ul style="list-style-type: none"> o Éviter les rechutes : 6 mg/kg DIE (400 mg/jour)
			- <u>Guide de recommandation pour la prophylaxie chez les enfants en oncologie (Up-To-Date)</u>
Différences majeures en pharmacocinétique dans la population pédiatrique	<ul style="list-style-type: none"> - Cl et Vd similaire à l'adulte (si ajusté selon le poids) - Ka supérieure d'environ 50% dans la population pédiatrique <ul style="list-style-type: none"> o Enfant : 0.85h-1 o Adulte : 0.55h-1 - besoin de dose plus élevée que l'adulte - Études préliminaires démontrent une Cl et un Vd plus élevés chez les enfants de moins de 6 ans que les enfants de plus de 6 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Le poids corporel est prédictif de l'exposition systémique chez l'enfant - Après une dose unique de 10 mg : <ul style="list-style-type: none"> o Poids 10 kg : 85 ng/mL o Poids 20 kg : 53ng/mL o Poids 70 kg : 24ng/ml - Après une dose unique de 20 mg : <ul style="list-style-type: none"> o Poids 10 kg : 165ng/mL o Poids 20 kg : 104 ng/mL o Poids 70 kg : 49 ng/ml - Le Tmax est inférieur à celui de chez l'adulte. Il est d'environ 1 heure. - Le volume de distribution à l'équilibre est plus élevé chez les nouveaux nées (Vdss : 22.4 L ou 456 L/70 kg) - La clairance des nouveaux née passe de 0.84 L/h à 2.58 l/h le premier jour et l'âge de 7 jours (cause : maturation enzymatique) - La demi-vie d'élimination est de 55.9 heures après une journée de vie et diminue à 47.7 heures après 7 jours de vie 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants prématurés <ul style="list-style-type: none"> o La clairance après moins de 36 heures de vie est de 0.180 mL/min/kg et elle augmente graduellement jusqu'à 0.218 ml/min/kg après 6 jours et 0.33 ml/min/kg après 12 jours o Le temps de demi-vie est de 73.6 heures après moins de 36 heures de vie puis diminue à 53.2 heures puis 46.6 heures après respectivement 6 et 12 jours - Enfants âgés de 9 mois à 13 ans <ul style="list-style-type: none"> o Dose unique orale 2 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clairance : 0.4 mL/min/Kg ▪ Demi-vie : 25 heures ▪ Cmax : 2.9 µg/mL o Dose unique orale 8 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clairance : 0.51 mL/min/Kg ▪ Demi-vie : 19.5 heures ▪ Cmax : 9.8 µg/mL - Enfant âgés de 5 à 15 ans <ul style="list-style-type: none"> o Dose multiple IV 2 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clairance : 0.49 mL/min/Kg ▪ Demi-vie : 17.4 heures ▪ Cmax : 25.5 µg/mL ▪ Vd : 0.722 L/kg o Dose multiple IV 4 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clairance : 0.59 mL/min/Kg ▪ Demi-vie : 15.2 heures ▪ Cmax : 11.4 µg/mL ▪ Vd : 0.729 L/kg

Paramètres	Amlodipine [13-14-15-16-17-18]	Sildénafil [19-20-21-22-23-24]	Fluconazole [25-26-27-28-29-30]
			<ul style="list-style-type: none"> ○ Dose multiple IV 8 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clairance : 0.66 mL/min/Kg ▪ Demi-vie : 17.6 heures ▪ Cmax : 14.1 µg/mL ▪ Vd : 1.069 L/kg
Études dans la population pédiatrique	<ul style="list-style-type: none"> - A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. (Flynn, 2004)) [2] <ul style="list-style-type: none"> ○ 268 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans qui ont reçus de 2.5 à 5 mg DIE pendant 8 semaines ○ Amlodipine est efficace pour réduire la pression systolique chez les enfants hypertensifs - Population pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive children and adolescents. (Flynn, 2006) [3] <ul style="list-style-type: none"> ○ 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans traités avec 1.25 à 25 mg DIE ou BID ○ CL/F : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 à 13 ans : 22.5 l/h (garçon) et 16.4l/h (fille) ▪ 13 à 17 ans : 27.4l/h (garçon) et 21.3 l/h (fille) - Efficacy of amlodipine in pediatric patients with hypertension. (Tallian, 1999) [4] <ul style="list-style-type: none"> ○ 22 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans recevant diverses doses selon leur poids ○ Dose nécessaire pour obtenir un contrôle adéquat de la pression systolique est 2 fois plus élevée chez les enfants <13 ans vs >13 ans <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0.29 vs 0.16 mg/kg/jour 	<ul style="list-style-type: none"> - Sildénafil therapy for neonatal and childhood pulmonary hypertensive vascular disease. (Humpl, 2011) [7] <ul style="list-style-type: none"> ○ 25 enfants âgés de 10 jours à 5 ans ont reçus de 0.25 mg/Kg à 1 mg/Kg QID durant 9 jours jusqu'à 4.3 ans ○ Le sildénafil permet d'améliorer les propriétés hémodynamiques des patients et de réduire les risques de rechute après l'arrêt du NO <ul style="list-style-type: none"> ▪ kg/jour - Effects of long-term sildénafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. (Mourani, 2009) [8] <ul style="list-style-type: none"> ○ 25 patients âgés de moins de 2 ans traités avec de 1.5 à 8.0 mg/kg/j pendant de 28 à 950 jours ○ Sildénafil est efficace pour diminuer les effets de l'hypertension pulmonaire et améliorer les paramètres hémodynamiques - A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildénafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension.(STARTS-1) (Barst, 2012) [9] - STARTS-2: long-term survival with oral sildénafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial 	<ul style="list-style-type: none"> - Safety and tolerability of fluconazole in children (Novelli, 1999) [11] <ul style="list-style-type: none"> ○ Profil rétrospectif de sécurité de 562 enfants âgés de 0 à 17 ans (provenant de 12 études cliniques différentes) ayant reçu de 1 à 12 mg/kg ○ Le profil de sécurité chez les enfants est le même que selon des adultes qui est excellent - Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. (Brammer, 1994) [12] <ul style="list-style-type: none"> ○ Évaluation des paramètres pharmacocinétiques chez 100 enfants, incluant 12 prématurés ○ Le volume de distribution est inversement proportionnel à l'âge de l'enfant ○ La clairance augmente avec l'âge

Paramètres	Amlodipine [13-14-15-16-17-18]	Sildénafil [19-20-21-22-23-24]	Fluconazole [25-26-27-28-29-30]
	<ul style="list-style-type: none"> - A randomized prospective crossover trial of amlodipine in pediatric hypertension (Rogan, 2000) [5] <ul style="list-style-type: none"> o Comparaison chez des enfants hypertendus (n=11), de l'amlodipine et des standards de pratique (felodipine ou nifedipine) o Amlodipine aussi efficace que les standards - Antihypertensive efficacy of amlodipine in children with chronic kidney diseases. (Von Vigier, 2001) [6] <ul style="list-style-type: none"> o 43 enfants hypertendus âgés de 1 à 19 ans traités avec des doses ajustées avec le poids o Enfants plus jeunes requière une dose plus élevée d'amlodipine o Dose recommandée : 7-10 mg/m² DIE 	<p>hypertension.(Barst, 2014) [10]</p> <ul style="list-style-type: none"> o 235 enfants avec hypertension pulmonaire âgés de 1 à 17 ans ont été traités avec 3 niveaux de traitement (10 à 80 mg) TID pendant 16 semaines à 2 ans o La dose la plus faible utilisée a été démontrée inefficace o La dose médiale, à court terme, améliore la capacité à l'effort et les propriétés hémodynamiques o Le risque de mortalité augmente avec la dose 	

Légende : FDA : Food and Drug Agency ; EMA : European Medicine Agency; C_{max} : concentration plasmatique maximale; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max}; T_{1/2} : temps de demi-vie d'élimination; ASC_{0→24h} ou AUC_{0→24h} OU SSC_{0→24h} : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps pour 24 heures; ASC_{0→∞} ou AUC_{0→∞} OU SSC_{0→∞} : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps extrapoler jusqu'à l'infini; V_d : Volume de distribution; le texte est souligné et la provenance de l'information est indiquée lorsqu'il y a divergence

Fluconazole

En ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques généraux, l'information a été retrouvée dans quatre des cinq documents sources. Les monographies de Santé Canada et de la FDA comportaient les mêmes informations [25-26]. La monographie de l'EMA comportait des données différentes pour la même dose administrée que Santé Canada et la FDA [27]. Pour les concentrations plasmatiques et le temps pour atteindre l'équilibre Micromedex présentait les informations différemment que les autres documents sources, mais ces informations étaient comparables à celles de Santé Canada et de la FDA [28-29]. Cependant, Micromedex fournissait plus d'informations pertinentes, comme par exemple la concentration plasmatique voulue pour avoir une efficacité thérapeutique [28-29]. Up-To-Date ne présentait aucune information relative à cette catégorie [30].

En ce qui concerne le parcours pharmacocinétique du médicament (ADME), la seule divergence entre les cinq sources de documentation se trouvait dans la monographie de l'EMA; il était indiqué que le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale était de 0,5 à 1,5 heures alors que dans les quatre autres sources de documentations, ce temps était de 1 à 2 heures [25-26-27-28-29-30]. Même si les informations étaient similaires d'une source à l'autre pour les paramètres pharmacocinétiques (ADME), Micromedex semblait plus détaillé pour la distribution du médicament dans le corps et de son élimination [28-29].

En ce qui concerne la posologie recommandée dans la population pédiatrique, chaque document consulté recommandait des doses de fluconazole selon l'infection. Au total, quatre indications étaient décrites dans les cinq documents consultés (c.-à-d. candidose œsophagienne, candidose oropharyngéale, candidose systémique et méningite cryptococcique) et les doses proposées étaient identiques, mais le schéma posologique variait selon la source. Par exemple, pour la méningite cryptococcique, les cinq documents indiquaient un intervalle de dose de 6 à 12 mg/kg/j pour traiter l'infection, mais les documents de la FDA, de Micromedex et de Up-To-Date indiquaient qu'il faut une dose de départ de 12 mg/kg/j puis une dose de maintien du 6 à 12 mg/kg/j tandis que Santé Canada et l'EMA n'indiquaient pas de schéma posologique [25-26-27-28-29-30]. Les documents de la FDA et de l'EMA ne contenaient que ces quatre indications tandis que les trois autres sources de documentaires mentionnaient des doses et des schémas d'ajustement posologique pour d'autres indications. En plus des indications mentionnées plus haut, la monographie de Santé

Canada contenait une dose pour la prévention de la méningite cryptococcique [25]. Le Micromedex indiquait une dose pour la prophylaxie de la candidose œsophagienne et de la candidose disséminée [28-29]. La banque de données Up-To-Date mentionnait, en outre, une dose pour la prophylaxie de la candidose après une chirurgie, une dose pour traiter le coccidioidomycosis en plus de proposer une ligne directrice de l'utilisation du fluconazole dans la population pédiatrique en oncologie [30]. Une autre différence qu'il était possible d'observer se trouvait entre les monographies des agences réglementaires et les deux banques de données, Micromedex et Up-to-Date faisaient mention de l'ajustement de doses nécessaire pour les enfants pouvant être ou étant infectés par le VIH alors que les trois monographies ne le mentionnaient aucunement [28-29].

En ce qui concerne les différences majeures en pharmacocinétique dans la population pédiatrique, le Canada et les États-Unis fournissaient exactement les mêmes informations pour les paramètres pharmacocinétiques selon l'âge et la dose [25-26]. Aucune information sur ce sujet n'a été recensée dans la monographie de l'EMA [27]. La banque de donnée Micromedex fournissait les mêmes informations que Santé Canada et la FDA, tandis que Up-To-Date ne fournissait que la différence pour un seul paramètre, soit le temps de demi vie alors que les autres sources fournissaient en plus la clairance, la concentration maximale et le volume de distribution selon l'âge et la dose [28-29-30].

En ce qui concerne la présence d'études pour la population pédiatrique, seulement deux des cinq sources consultées ont recensé des études. La monographie de Santé Canada et de la FDA mentionnaient des études d'efficacité du fluconazole dans la population pédiatrique [25-26]. Les mêmes études étaient présentées dans les deux documents. Ainsi, pour la majorité des catégories, les monographies provenant du Canada et des États-Unis et les données de Micromedex fournissaient le plus d'informations [25-26-28-29]. Cependant, la source d'information contenant le plus d'informations détaillées était Up-To-Date, mais les autres documents fournissaient des renseignements supplémentaires sur certaines indications [30]. Ainsi, selon l'indication pour laquelle la recherche était effectuée, la source de documentation la plus pertinente pouvait varier. Pour le fluconazole, la monographie de l'EMA ne fournissait pas les mêmes informations que les autres sources de documentation dans plusieurs catégories [27].

L'annexe 5 présente un profil détaillé et comparatif des données pharmacocinétiques recueillis dans cinq sources d'information

pour le fluconazole. Le tableau I présente un profil synthèse des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'amlopipine, du sildénafil et du fluconazole.

Profil synthèse des données pharmacocinétiques

Le tableau II présente le nombre d'articles scientifiques en pharmacocinétique et pharmacodynamie de l'amlopipine, du sildénafil et du fluconazole publiés et présentés dans les cinq documents de notre revue documentaire. Un total de 1350 articles a été identifié. On note près de neuf fois plus d'articles pour l'amlopipine que le fluconazole. Notons que l'amlopipine a été commercialisée au Canada en 1992 (Norvasc®), tandis que le sildénafil (Viagra®) l'a été en 1999 et le fluconazole (Diflucan®) en 1995.

Tableau II Nombre d'articles scientifiques en pharmacocinétique et pharmacodynamie de l'amlopipine, du sildénafil et du fluconazole publiés et présentés dans les cinq documents de notre revue de la littérature

	Articles reliés à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie (n)		
	Amlodipine	Sildénafil	Fluconazole
Santé Canada	21	25	42
FDA	0	0	0
EMA	0	0	0
Micromedex	872	292	21
Up-to-date	26	43	56
Total (sans doublon)	901	337	112

Profil synthèse des stratégies de recherche

Les annexes 2, 4 et 6 présentent respectivement les stratégies de recherche sur PubMed pour l'amlopipine, le sildénafil et le fluconazole. Un profil détaillé du type d'étude est présenté pour la plupart des stratégies de recherche. Nous avons testé respectivement sept stratégies pour l'amlopipine (de 0% à 56% de pertinence), 11 stratégies pour le sildénafil (de 13% à 60% de pertinence) et neuf stratégies pour le fluconazole (de 0 à 75% de pertinence).

Amlodipine

En ce qui concerne l'amlopipine (Annexe 2), une recherche sur PubMed en n'utilisant que la dénomination commune internationale a mis en évidence 4343 articles au 1^{er} février

2015. Des six stratégies de recherche utilisées, on a identifié de un à 66 articles pertinents. Une stratégie de recherche qui s'est avérée pertinente est la suivante: "Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]). Cette stratégie a permis de faire ressortir 152 articles dont 66 ont été jugés pertinents (taux de pertinence de 43%) dans le cadre d'obtention de données sur la pharmacocinétique de l'amlopipine. Suite à l'analyse des résumés, la décision a été prise d'ajouter un filtre supplémentaire pour cibler les résultats de recherche aux études menées chez l'humain, car beaucoup d'articles faisaient référence à des études chez les animaux. Ce filtre a permis de réduire le nombre d'article au total (de 152 à 124) et d'augmenter le taux de pertinence de 43% (66/152) à 52% (64/124). On retrouvait un nombre limité d'articles par type d'études spécifiques et plusieurs articles avaient comme sujet principal une méthode de quantification de l'amlopipine. L'impact de l'utilisation d'une addition de terme plutôt que la combinaison a aussi été testé. Une recherche avec les termes « "Amlodipine"[Mesh] AND "Pharmacokinetics"[Mesh] » donne 108 articles tandis que la combinaison de terme (« "Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] ») donne 167 articles.

Étant donné que nous recherchions au final des données dans la population pédiatrique, la stratégie suivante a aussi été testée : (("Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) AND "Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSHTerms] AND (English [lang] OR French[lang])). Cette stratégie a permis de faire ressortir 16 articles dont 9 ont été jugés pertinents pour obtenir de l'information sur la pharmacocinétique de l'amlopipine dans la population pédiatrique.

Sildénafil

En ce qui concerne le sildénafil, différentes stratégies de recherche ont été testées et sont décrites dans l'annexe 4. En date du 16 février 2015, une recherche utilisant le terme commun sildénafil et le *Medical Sub Heading* (MeSH) applicable à l'hypertension pulmonaire ont permis de mettre en évidence 573 articles. En tout, sept recherches différentes ont été effectuées et ces stratégies ont permis de mettre en évidence de deux à 11 articles jugés pertinents. La stratégie de recherche qui possédait le taux de pertinence le plus élevé était la suivante : (pharmacokinetic[All Fields] AND (((("Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) AND "sildénafil"[Supplementary Concept]) AND ("humans"[MeSHTerms] AND (English[lang] OR French[lang])))) AND "Hypertension, Pulmonary"[Mesh] AND

("humans"[MeSHTerms] AND (English[lang] OR French[lang])). Cette stratégie a permis de faire ressortir dix articles dont six étaient pertinents dans le cadre de la recherche (taux de pertinence de 60 %). L'impact des termes additifs et des combinaisons n'a pu être évalué étant donné qu'il n'existe pas de « Mesh » combiné pour le Sildénafil et la pharmacocinétique.

Fluconazole

En ce qui concerne le fluconazole, les résultats des stratégies de recherche sont présentés à l'annexe 6. Une recherche dans PubMed avec la dénomination commune internationale du produit a fait ressortir un total de 9188 articles en date du 19 février 2015. Pour affiner le nombre d'articles identifiés, sept stratégies de recherche différentes ont été testées. De ces stratégies, de zéro à 23 articles pertinents ont été identifiés.

L'impact de l'utilisation d'une addition de terme plutôt que la combinaison a aussi été testé pour le fluconazole. La stratégie additive 205 résultats tandis qu'une stratégie combinant les termes donne 367 articles. En ajoutant des filtres pour la langue, la recherche s'est précisée à 341 articles. Toutefois, dans le cadre de notre revue, ce nombre était encore trop élevé pour effectuer une consultation efficace et rapide des résumés afin de juger de la pertinence. Pour préciser davantage la recherche, plusieurs ajouts de termes ont été testés et la recherche comportant le taux de pertinence le plus élevé (75%) était la suivante : ("Child"[Mesh] AND "Infant"[Mesh]) AND "Fluconazole/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSHTerms] AND (English[lang] OR French[lang])) AND (English[lang] OR French[lang]). Cependant, cette stratégie n'a permis de trouver que quatre articles, puisqu'elle était restreinte aux articles qui mentionnaient les deux MeSH: « infant » et « child ».

Pour retirer cette contrainte, le « AND » liant les deux termes a été remplacé par « OR » dans les détails de la recherche. Cette manipulation a permis d'augmenter le nombre d'article trouvé à 23, mais le taux de pertinence a diminué à 61% (14 articles pertinents dans le cadre de la recherche). Aussi, les MeSH « infant » et « child » ne couvraient pas toutes les catégories d'âge de la population pédiatrique étant donné que le terme « infant » inclut la naissance (à terme ou prématurée) jusqu'à 23 mois tandis que « child » incluait de 2 à 12 ans. Ainsi, les enfants âgés de plus de 12 ans n'étaient pas inclus dans la recherche. Pour remédier à cette situation, le Mesh « adolescent » a été ajouté à la stratégie de recherche précédente qui permet de couvrir les enfants âgés de 13 ans jusqu'à 18 ans. Le nombre d'articles trouvés a encore une fois augmenté (44 articles), mais le taux de pertinence a aussi

diminué (52 %). La diminution observée du taux de pertinence était due au fait que le nombre total d'articles identifiés a de nouveau augmenté sans ajouter d'articles pertinents. Ainsi, des sept stratégies de recherche testées, la stratégie la plus pertinente pour faire ressortir des informations sur la pharmacocinétique du fluconazole dans la population pédiatrique était la suivante : (("Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) AND "Fluconazole/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSHTerms] AND (English[lang] OR French[lang])).

Discussion

Objectif principal

Cette revue de la littérature avait pour objectif principal de décrire et de comparer la nature des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques disponibles chez l'adulte et en pédiatrie.

En premier lieu, notre revue a mis en évidence la facilité d'accéder aux monographies des trois médicaments sélectionnés dans chacune des entités juridiques (c.-à-d. Santé Canada, FDA, EMA) et des deux bases de données (c.-à-d. Micromedex et Up-to-date). Il faut noter que les deux bases de données ne sont pas accessibles gratuitement en ligne.

En second lieu, on ne peut dire qu'aucune source documentaire n'était supérieure aux autres en ce qui concerne les données relatives à la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Ainsi, la pertinence de chacune des sources consultées variait selon le médicament ciblé. Dans le cas où une agence réglementaire n'avait pas approuvé l'utilisation d'un médicament dans la population pédiatrique, la monographie était incomplète ou silencieuse pour cette population. Par exemple, en ce qui concerne l'utilisation du sildénafil chez les enfants atteints d'hypertension pulmonaire, cette indication était approuvée en Europe, mais pas au Canada. Ainsi, la monographie provenant de Santé Canada ne recommandait aucune dose chez les enfants, ne fournissait aucune information sur les différences dans la population pédiatrique et ne mentionnait aucune étude d'efficacité dans la population pédiatrique [19]. Au contraire, la monographie de l'EMA fournissait toutes ces données [21]. Dans le cas du fluconazole, chacune des cinq sources consultées fournissait de l'information sur la dose et la posologie appropriées pour plusieurs infections à traiter, mais chaque indication n'était pas forcément présente dans chaque document. Ainsi, dépendamment des informations recherchées, chaque document pouvait être pertinent et fournir de l'information supplémentaire.

En troisième lieu, les données relatives à l'ADME étaient relativement bien détaillées dans les cinq sources consultées et les informations présentées étaient similaires. Toutefois, la catégorie d'information la moins détaillée était celle relatives aux paramètres pharmacocinétiques généraux et notamment les concentrations plasmatiques attendues et les aires sous la courbe. Toutefois, en combinant les cinq sources documentaires, il était possible d'établir un profil sommaire relativement complet.

En quatrième lieu, une des variations observées entre les sources était reliée au schéma posologique proposé. Les doses thérapeutiques proposées étaient souvent similaires, mais les schémas posologiques à suivre pouvaient varier. Lors de la comparaison des données, certaines contradictions ont pu être identifiées. Par exemple, en ce qui concerne l'amlodipine, une différence a été observée pour le schéma posologique provenant de la monographie de l'EMA et de la banque de donnée Micromedex [15-16-17]. L'EMA indiquait que l'augmentation de dose pouvait être effectuée après quatre semaines de traitement, tandis que Micromedex indiquait que l'ajustement pouvait être fait seulement après cinq à sept jours. Bien que l'ajustement de l'amlodipine repose avant tout sur l'évaluation clinique, l'écart noté est tout de même important. Pour expliquer les différences, il aurait pu être intéressant de comparer les références utilisées dans les différents documents. Cependant, seulement la monographie de Santé Canada présentait des références sans toutefois les relier aux éléments de contenu de la monographie elle-même [13]. Ainsi, il n'était pas possible de comparer les informations notées entre monographies en présence de contradictions.

En cinquième lieu, des variations intéressantes ont été notées en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques généraux. Par exemple, pour le fluconazole, les sources consultées différaient en ce qui concerne le temps requis pour atteindre l'état d'équilibre. Le document de l'EMA indiquait que pour le fluconazole, le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre était de quatre à cinq jours tandis que les autres sources mentionnaient de cinq à dix jours [25-26-27-28-29-30]. Il y avait une autre différence entre la monographie du fluconazole de l'EMA et les autres documents sources, en ce qui concerne le temps pour atteindre la concentration maximale (Tmax), l'EMA indiquant un Tmax qui était de 0,5 heures à 1,5 heures tandis que les autres documents indiquaient un Tmax de 1 à 2 heures [25-26-27-28-29-30]. Cette différence est minime, mais pourrait avoir un impact sur le choix des temps de prélèvements pour évaluer le profil pharmacocinétique du fluconazole. Cette différence observée aurait pu être expliquée par une divergence des dates d'approbation de l'utilisation du médicament par les

différentes agences réglementaires, mais les monographies ont toutes été acceptées au début des années quatre-vingt-dix à quelques mois d'intervalles. Aussi, les mises jour des documents auraient pu avoir un impact; toutefois, la dernière mise à jour de la monographie de l'EMA a été effectuée le 28 janvier 2015 tandis que celle de Santé Canada et de la FDA ont été effectuées respectivement le 22 août 2014 et le 30 octobre 2014. Pour le fluconazole, une autre différence identifiée était au niveau du volume de distribution. La banque de donnée Micromedex indiquait qu'il varie de 0,56 à 0,82 L/kg tandis que les autres sources indiquaient de de 0,6 à 0,7 L/kg [25-26-27-28-29-30].

Objectif secondaire

Cette revue documentaire avait pour objectif secondaire d'établir une stratégie de recherche reproductible et efficiente sur Pubmed pour retracer rapidement les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour un médicament donné.

À partir des différentes stratégies de recherche tentées, aucune formule passe partout n'a pu être identifiée. Toutefois, quelques éléments clés devraient être utilisés systématiquement.

En premier lieu, les filtres relatifs à la langue devraient être utilisés afin de réduire le nombre d'articles à ceux disponibles en français et en anglais. Ces filtres permettent aussi de s'assurer que la bonne compréhension et interprétation des articles recensés.

En second lieu, le filtre relatif à l'espèce devrait être utilisé afin de cibler les articles chez l'humain. L'étude de profils pharmacocinétiques de médicaments est avant tout effectuée chez les animaux (p.ex. souris, rat) mais les données obtenues sont utilisées afin de proposer et de tester un schéma posologique pertinent chez l'humain et ne sont pas forcément utiles pour l'ajustement des doses chez l'humain.

En troisième lieu, il semble préférable d'utiliser une combinaison de termes plutôt qu'une addition de ceux-ci dans la recherche Pubmed. Par exemple, la combinaison de termes suivants « "Amlodipine"[Mesh] AND "Pharmacokinetics"[Mesh] » propose une sélection de 108 articles tandis que la combinaison de termes suivants « "Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] » donne 167 articles. Deux stratégies similaires ont été testées pour le fluconazole et proposaient respectivement 205 articles et 367 articles.

En quatrième lieu, il faut s'assurer d'inclure toutes les catégories d'âges de la population ciblée par l'entremise des MeSH. En ce qui concerne la population pédiatrique, il faut inclure les trois catégories suivantes :

- « infant » pour inclure les enfants de leur naissance (même les prématurés) jusqu'à l'âge de 23 mois,
- « child » pour inclure les enfants de l'âge de 2 à 12 ans,
- « adolescent » pour inclure les enfants âgés de 13 à 18 ans.

Le nombre d'articles possiblement pertinents peuvent être limité si ces trois termes ne sont pas inclus.

En cinquième lieu, il faut comprendre les limites d'utiliser les opérateurs booléens. L'utilisation du « ET/AND » étant un agent de restriction, son utilisation pour les catégories d'âges peut mener à l'exclusion d'articles pertinents qui ne s'appliquent pas à l'ensemble des critères reliés par cet opérateur. Par exemple, lorsque le « ET/AND » est utilisé dans la recherche pour le fluconazole entre les MeSH pour les catégories d'âges, quatre articles ont été identifiés alors que l'utilisation du « OU/OR » donnait 23 articles.

Limites

Nous n'avons pas consulté d'autres bases de données utiles (p.ex. Embase, données du fabricant). Une consultation de ces données complémentaires pourrait mettre en valeur davantage de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en pédiatrie. Les données internes et ne sont généralement pas publiées, particulièrement lorsque le médicament ne comporte pas d'indication pour la population pédiatrique dans la monographie acceptée par l'autorité réglementaire. Les exigences relatives à la publicité (ou l'interdiction de publicité) sur les médicaments contribuent à limiter la diffusion de données qui ne font pas partie de l'avis de conformité. Compte tenu de cette contrainte nécessaire, il faut peut-être se résigner à n'utiliser, en première intention, que les banques de données de qualité, pour autant qu'elles tiennent pleinement compte des données relatives à son environnement géopolitique.

Conclusion

Cette revue de la littérature décrit et compare la nature des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques disponibles chez l'adulte et en pédiatrie pour l'amlopipine, le sildéfanil et le fluconazole. Il est possible d'affirmer qu'aucune source documentaire n'était supérieure aux autres en ce qui concerne les données relatives à la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Cette revue de la littérature a mis en évidence la nécessité de consulter au moins trois sources documentaires, et préférablement deux monographies et une base de données afin d'établir un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique complet d'un médicament.

En 2015, il apparaît étonnant qu'une telle démarche soit encore requise afin d'avoir un profil complet d'une molécule. Les cliniciens n'ont pas forcément ce temps. Nous pensons que ces écarts de données sont notamment liés aux données parcellaires qui sont disponibles pour la population pédiatrique et à l'intérêt insuffisant des promoteurs d'étudier adéquatement une molécule chez les enfants. Nous espérons que la présentation de ces données peut contribuer à sensibiliser les cliniciens à exiger davantage de cohérence de l'industrie pharmaceutique et des promoteurs de recherche clinique dans le dépôt de renseignements complets lors d'une présentation de drogues nouvelles au fin d'obtenir un avis de conformité auprès d'une autorité réglementaire.

Cette étude n'a pas permis d'établir une stratégie de recherche optimale reproductible pour retracer rapidement les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour un médicament donné. Les exemples proposés constituent toutefois un canevas préliminaire afin d'explorer à plus large échelle sur un plus grand nombre de molécules une stratégie polyvalente.

Relecteur : Aucun

Financement : Aucun; le projet est réalisé dans le cadre d'un stage non rémunéré au programme de Baccalauréat en sciences biopharmaceutiques, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Conflits d'intérêts : Aucun

Références

1. Prescription pharmaceuticals in Canada. Off-label use. Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology. January 2014. [en ligne] <http://www.parl.gc.ca/Content/SEN/Committee/412/soci/rep/rep05jan14-e.pdf> (Site visité le 12 avril 2015).
2. Flynn JT, Newburger JW, Daniels SR, Sanders SP, Portman RJ, Hogg RJ, Saul JP; PATH-1 Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr* 2004;145(3):353-9.
3. Flynn JT, Nahata MC, Mahan JD Jr, Portman RJ; PATH-2 Investigators. Population pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2006;46(8):905-16.
4. Tallian KB, Nahata MC, Turman MA, Mahan JD, Hayes JR, Mentser MI. Efficacy of amlodipine in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol* 1999;13(4):304-10.
5. Rogan JW, Lyszkiewicz DA, Blowey D, Khattak S, Arbus GS, Koren G. A randomized prospective crossover trial of amlodipine in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000;14(12):1083-7.
6. von Vigier RO, Franscini LM, Bianda ND, Pfister R, Casaulta Aebischer C, Bianchetti MG. Antihypertensive efficacy of amlodipine in children with chronic kidney diseases. *J Hum Hypertens*. 2001 Jun;15(6):387-91.
7. Humpl T, Reyes JT, Erickson S, Armano R, Holtby H, Adatia I. Sildenafil therapy for neonatal and childhood pulmonary hypertensive vascular disease. *Cardiol Young* 2011;21(2):187-93.
8. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009;154(3):379-84, 384.e1-2.
9. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BK, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125(2):324-34.
10. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, Ivy DD; STARTS-2 Investigators. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129(19):1914-23.
11. Novelli V, Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(8):1955-60.
12. Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(4):325-9.
13. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. Monographie Norvasc [En ligne] <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=12938&lang=fra> (Site visité le 14 avril 2015).
14. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Norvasc label information [En ligne] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (Site visité le 14 avril 2015).
15. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Bases de données publique des médicaments. Amlodipine [En ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63436445&typedoc=R> (Site visité le 12 avril 2015).
16. Amlodipine. DRUGDEX. Micromedex 2.0. Truven Health Analytics, Inc. Greenwood Village, CO. Disponible au <http://www.micromedexsolutions.com> (Site visité le 14 avril 2015).
17. Amlodipine. DrugPoint Summary. Micromedex 2.0. Truven Health Analytics, Inc. Greenwood Village, CO. Disponible au <http://www.micromedexsolutions.com> (Site visité le 14 avril 2015).
18. UpToDate. Amlodipide : Drug information. [En ligne] http://www.uptodate.com/contents/amlodipine-drug-information?source=search_result&search=norvasc&selecte dTitle=1%7E107 (Site visité le 12 avril 2015).
19. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. Monographie Revatio [En ligne] <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=fra> (Site visité le 14 avril 2015).
20. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Revatio label information [En ligne] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021845s011,022473s004,0203109s002lbl.pdf (Site visité le 12 avril 2015).
21. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Bases de données publique des médicaments. Revatio [En ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68155950> (Site visité le 12 avril 2015).
22. Sildenafil. DRUGDEX. Micromedex 2.0. Truven Health Analytics, Inc. Greenwood Village, CO. Disponible au

- <http://www.micromedexsolutions.com> (Site visité le 14 avril 2015).
23. Sildénafil Citrate. Amlodipine. DrugPoint Summary. Micromedex 2.0. Truven Health Analytics, Inc. Greenwood Village, CO. Disponible au <http://www.micromedexsolutions.com> (Site visité le 14 avril 2015).
 24. UpToDate. Sildénafil: Drug information. [En ligne] http://www.uptodate.com/contents/sildénafil-pediatric-drug-information?source=search_result&search=sildénafil&selectedTitle=2%7E150#F1035878 (Site visité le 12 avril 2015).
 25. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. Monographie Fluconazole [En ligne] <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=fra> (Site visité le 14 avril 2015).
 26. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Fluconazole label information [En ligne] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019949s060,020090s044lbl.pdf (Site visité le 12 avril 2015).
 27. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Bases de données publique des médicaments. Fluconazole [En ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63206323&typedoc=R> (Site visité le 12 avril 2015).
 28. Fluconazole. DRUGDEX. Micromedex 2.0. Truven Health Analytics, Inc. Greenwood Village, CO. Disponible au <http://www.micromedexsolutions.com> (Site visité le 14 avril 2015).
 29. Fluconazole. Amlodipine. DrugPoint Summary. Micromedex 2.0. Truven Health Analytics, Inc. Greenwood Village, CO. Disponible au <http://www.micromedexsolutions.com> (Site visité le 14 avril 2015).
 30. UpToDate. Fluconazole: Drug information. [En ligne] http://www.uptodate.com/contents/search?search=fluconazole&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=&autocomplete=true (Site visité le 12 avril 2015).

Annexe 1 Profil détaillé et comparatif des données pharmacocinétiques recueillis dans cinq sources d'information pour l'amlopidine

Paramètres	Santé Canada [13]	FDA [14]	EMA [15]	Micromedex [16-17]	Up-to-date [18]
Paramètres cinétiques moyens	Après administration par voie orale de 10 mg avec de l'eau chez 20 volontaires sains : C_{max} = 5.8 ng/mL T_{max} = 7.9 heures $ASC_{0 \rightarrow \infty}$ = 293ng h/mL	Information absente	Information absente	Après administration par voie orale de 5 mg (dose multiple) chez 63 volontaires 22 à 50 ans C_{max} : 8.1 ng/mL T_{max} : 6.4 heures $T_{1/2}$:59.6 heures ASC_{0-24h} = 162.9 ng x hr/mL 60 à 77 ans C_{max} :10.3ng/mL T_{max} : 6.5 heures $T_{1/2}$: 58.6 heures ASC_{0-24h} = 207.2 ng x hr/mL Général T_{max} = 6 à 12 heures $T_{1/2}$ = 30 à 50 heures	Information absente
Pharmacocinétique (ADME)	Absorption/ Biodisponibilité : « L'amlopidine subit une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP 3A4. Après l'administration orale de doses thérapeutiques d'amlopidine, l'absorption se fait graduellement; la concentration plasmatique maximale est atteinte en 6 à 12 heures. On a estimé que la biodisponibilité absolue du médicament se situerait entre 64 et 90 %. Elle n'est pas altérée par les aliments. » [13] Distribution : « Des études ex vivo ont révélé qu'environ 93 % du médicament circulant se lie aux protéines	Absorption/ Biodisponibilité: « After oral administration of therapeutic doses of NORVASC, absorption produces peak plasma concentrations between 6 and 12 hours. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64 and 90%. The bioavailability of NORVASC is not altered by the presence of food. » [14] Distribution: « Ex vivo studies have shown that approximately 93% of the circulating drug is bound to plasma proteins in hypertensive patients » [14] Métabolisme/ Élimination: « Amlodipine is extensively (about 90%) converted to inactive metabolites via hepatic metabolism with	Absorption/ Biodisponibilité: « Après une administration orale de doses thérapeutiques, l'amlopidine a été bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après dose. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21 l/kg. » [15] Distribution : « Des études in vitro ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlopidine circulante étaient liés aux protéines plasmatiques. La biodisponibilité de l'amlopidine n'est pas affectée par la prise d'aliments. » [15]	Absorption/ Biodisponibilité: « The estimated absolute bioavailability of amlodipine is 64% to 90%. Food does not effect the bioavailability of amlodipine Distribution: « According to ex vivo studies in hypertensive patients, amlodipine is approximately 93% bound to plasma proteins » [16-17] Métabolisme: « The majority of amlodipine (90%) is metabolized to inactive metabolites in the liver » [16-17] Élimination: « Following administration of amlodipine, 60% is excreted as inactive metabolites and 10% is excreted unchanged in the urine. « Amlodipine is highly protein bound and not likely	Absorption/ Biodisponibilité: « Oral: Well absorbed Distribution: Vd: 21 L/kg Bioavailability: 64% to 90% Time to peak, plasma: 6-12 hours » [18] Distribution: « Protein binding: 93% to 98% » [18] Métabolisme: « Hepatic (>90%) to inactive metabolites Substrate of CYP3A4 (major) Half-life elimination: Terminal: 30-50 hours; increased with hepatic dysfunction » [18] Élimination: « Urine (10% of total dose as unchanged drug, 60% of total dose as metabolites) » [18]

	<p>plasmatisques chez l'hypertendu. » [13]</p> <p>Métabolisme/Élimination :</p> <p>« L'amlodipine est en grande partie transformée en métabolites inactifs (90 % environ) dans le foie, par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450; 10 % de la molécule-mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans l'urine. » [13]</p> <p>« L'élimination plasmatique se déroule en 2 phases; la demi-vie d'élimination terminale se situe entre 35 et 50 heures. La concentration plasmatique de l'amlodipine atteint l'état d'équilibre après 7 à 8 jours de traitement quotidien. » [13]</p>	<p>10% of the parent compound and 60% of the metabolites excreted in the urine. » [14]</p> <p>« Elimination from the plasma is biphasic with a terminal elimination half-life of about 30–50 hours. Steady-state plasma levels of amlodipine are reached after 7 to 8 days of consecutive daily dosing. » [14]</p>	<p>Métabolisme/ Élimination :</p> <p>« La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une prise unique journalière. »</p> <p>« L'amlodipine est intensément métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % de métabolites étant excrétés dans l'urine. » [15]</p>	<p>removed by hemodialysis » [16-17]</p>	
<p>Posologie recommandée dans la population pédiatrique</p>	<p>« La posologie antihypertensive efficace du médicament administré par voie orale chez les patients de 6 à 17 ans est de 2,5 à 5 mg, une fois par jour. Les doses quotidiennes supérieures à 5 mg n'ont fait l'objet d'aucune étude. » [13]</p> <p>« L'administration de NORVASC chez l'enfant de moins de 6 ans n'est pas recommandée, car on n'a pas encore établi son innocuité ni son efficacité dans ce groupe d'âge. Aucune étude de plus de 8 semaines n'a été menée</p>	<p>« The effective antihypertensive oral dose in pediatric patients ages 6–17 years is 2.5 mg to 5 mg once daily. Doses in excess of 5 mg daily have not been studied in pediatric patients » [14]</p> <p>« Effect of NORVASC on blood pressure in patients less than 6 years of age is not known. » [14]</p>	<p>« Enfants et adolescents hypertendus de 6 ans à 17 ans.</p> <p>La posologie antihypertensive orale recommandée chez les enfants âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg une fois par jour comme dose initiale, qui peut être augmentée jusqu'à 5 mg une fois par jour si la pression artérielle souhaitée n'est pas atteinte après quatre semaines. Des posologies supérieures à 5 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques (voir rubriques 5.1 et 5.2).</p>	<p>« The manufacturer-recommended dose is 2.5 to 5 milligrams (mg) ORALLY once daily for pediatric patients ages 6 to 17 years. Doses above 5 mg/day have not been studied in pediatric patients. Amlodipine has not been approved for children under 6 years of age. « Dose adjustments should be made at 5 to 7 day intervals; an extemporaneous suspension may be prepared if needed for infants and toddlers» [16-17]</p>	<p>« Children 1-5 years: Limited information exists in the literature. One population pharmacokinetic study found that children <6 years of age had weight-adjusted clearance and Vd of amlodipine that were significantly greater than children ≥6 years of age. This may suggest the need for higher mg/kg/day doses in younger children (<6 years of age); however, the study included only a small number of younger children (n=11) (Flynn, 2006). One retrospective pediatric study (n=55) that included only</p>

	<p>pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de NORVASC chez l'enfant. L'effet de NORVASC sur la tension artérielle des patients de moins de 6 ans est inconnu. Avant d'administrer ce produit à un enfant, il importe d'évaluer soigneusement les risques et les bienfaits possibles du produit, en tenant compte du fait que l'information disponible est limitée. L'évaluation des risques et des bienfaits doit être menée par un médecin compétent en la matière. » [13]</p>	<p>Une posologie d'amlodipine de 2,5 mg n'est pas possible avec ce médicament. Enfants de moins de 6 ans. Il n'existe pas de donnée disponible.» [15]</p>	<p>eight patients 1-6 years of age used initial doses of 0.05-0.1 mg/kg/day; doses were titrated upwards as needed; mean required dose was significantly higher in patients 1-6 years of age (0.3 ± 0.16 mg/kg/day) compared to older children (6-12 years: 0.16 ± 0.12 mg/kg/day; 12-20 years: 0.14 ± 0.1 mg/kg/day) (Flynn, 2000a). Further studies are needed. Children 6-17 years: Manufacturer recommendations: 2.5-5 mg once daily; doses >5 mg daily have not been fully studied. » [18]</p>		
<p>Différence majeure dans la population pédiatrique</p>	<p>« La clairance et le volume de distribution ajustés selon le poids étaient semblables à ceux observés chez les adultes » [13] « La constante d'absorption (K_a) moyenne chez l'enfant (0,85 h⁻¹) est supérieure dans une proportion d'environ 50 % à celle chez l'adulte en bonne santé (0,55 h⁻¹, min.-max. : 0,28-1,09 h⁻¹). » [13]</p>	<p>« Sixty-two hypertensive patients aged 6 to 17 years received doses of NORVASC between 1.25 mg and 20 mg. Weight-adjusted clearance and volume of distribution were similar to values in adults. » [14]</p>	<p>Information absente</p>	<p>« Children seem to require a higher dose of amlodipine on a milligram per kilogram basis than adults, and appear to require a twice-daily dosing regimen to retain blood pressure control. Highest dose requirements among 55 pediatric-aged patients (90% with secondary hypertension) were noted in those less than 6-years-old, those with renal transplantation, and those requiring twice-daily regimens » [16-17]</p>	<p>« Absorption: Oral: Well absorbed Distribution: Distribution into breast milk is unknown Mean Vd: Children >6 years: Similar to adults on a mg per kg basis; Note: Weight-adjusted Vd in younger children (<6 years of age) may be greater than in older children (Flynn, 2006) Adults: 21 L/kg Protein binding: 93% Metabolism: In the liver with 90% metabolized to inactive metabolites Bioavailability: Oral: 64% to 90% Half-life: Terminal: 30-50 hours Time to peak serum concentrations: 6-12 hours Elimination: 10% of parent drug and 60% of metabolites</p>

are excreted in the urine
 Clearance: May be decreased in patients with hepatic insufficiency or moderate to severe heart failure; weight-adjusted clearance in children >6 years of age is similar to adults; Note: Weight-adjusted clearance in younger children (<6 years of age) may be greater than in older children (Flynn, 2006) » [18]

<p>Études dans la population pédiatrique</p>	<p>« Deux cent soixante-huit (268) patients hypertendus de 6 à 17 ans ont été répartis de manière aléatoire une première fois pour recevoir NORVASC à 2,5 ou à 5 mg par jour pendant 4 semaines, puis ont été répartis de manière aléatoire une seconde fois pour recevoir la même dose ou un placebo pendant 4 autres semaines. Après 8 semaines, les patients qui recevaient la dose de 5 mg présentaient une tension artérielle inférieure à celle des patients qui avaient reçu un placebo durant les 4 dernières semaines. Il est difficile d'interpréter l'ampleur de l'effet thérapeutique, mais la baisse de la tension artérielle systolique était probablement inférieure à 5 mmHg chez les sujets qui prenaient la dose de 5</p>	<p>« Two hundred sixty-eight hypertensive patients aged 6 to 17 years were randomized first to NORVASC 2.5 or 5 mg once daily for 4 weeks and then randomized again to the same dose or to placebo for another 4 weeks. Patients receiving 2.5 mg or 5 mg at the end of 8 weeks had significantly lower systolic blood pressure than those secondarily randomized to placebo. The magnitude of the treatment effect is difficult to interpret, but it is probably less than 5 mmHg systolic on the 5 mg dose and 3.3 mmHg systolic on the 2.5 mg dose. Adverse events were similar to those seen in adults. » [14]</p>	<p>« Une étude pharmacocinétique de population a été menée chez 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans (34 patients étant âgés de 6 à 12 ans et 28 patients de 13 à 17 ans), traités par une posologie d'amlodipine comprise entre 1,25 et 20 mg administrée une fois ou deux fois par jour. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, la clairance orale typique (CL/F) a été respectivement de 22,5 et 27,4 l/h chez les garçons et de 16,4 et 21,3 l/h chez les filles. Une large variabilité de l'exposition entre les individus a été observée. Les données disponibles chez les enfants âgés de moins de 6 ans sont limitées. » [15]</p> <p>« Dans une étude portant sur 268 enfants âgés de 6 à 17 ans présentant une</p>	<p>Information absente</p>	<p>« Limited data exists in the literature. In the only randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children (n=268; mean age: 12.1 years; range: 6-16 years), a significant reduction in systolic blood pressure (compared to placebo) was observed in both the 2.5 mg once daily and the 5 mg once daily amlodipine groups. The authors recommend an initial dose of 0.06 mg/kg/day with a maximum dose of 0.34 mg/kg/day (not to exceed 10 mg/day) (Flynn, 2004). » [18]</p> <p>« In one prospective study, 21 hypertensive children (mean age: 13.1 years; range: 6-17 years) received the following initial daily doses of amlodipine based on weight groups: Children <50 kg: 0.05 mg/kg/day; children 50-70 kg: 2.5 mg daily; children >70 kg: 5 mg</p>
---	---	--	--	----------------------------	--

mg. Les effets indésirables observés ont été les mêmes que chez l'adulte. » [13]
« Aucune étude de plus de 8 semaines n'a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de NORVASC chez l'enfant. En outre, les effets à long terme de l'amlodipine sur la croissance et le développement, la croissance du myocarde et les muscles lisses vasculaires n'ont pas été étudiés. » [13]

hypertension secondaire prédominante, une dose de 2,5 mg et une dose de 5,0 mg d'amlodipine ont été comparées à un placebo. Il est apparu que les deux doses réduisaient la pression artérielle systolique de manière significativement plus importante qu'un placebo. La différence entre les deux doses n'a pas été statistiquement significative. Les effets à long terme de l'amlodipine sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme de l'amlodipine d'un traitement chez l'enfant destiné de réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire à l'âge adulte n'a pas été établie. » [15]

daily; mean initial dose: 0.07 ± 0.04 mg/kg/day; doses were increased by 25% to 50% (rounded to the nearest 2.5 mg) every 5-7 days to a maximum of 0.5 mg/kg/day, as needed to control blood pressure; the mean required dose was almost twice as high for children <13 years of age (0.29 ± 0.13 mg/kg/day) compared to children ≥13 years of age (0.16 ± 0.11 mg/kg/day) (Tallian, 1999). » [18]
« In a small randomized crossover trial, amlodipine was compared to nifedipine or felodipine in 11 hypertensive children (mean age: 16 years; range: 9-17 years); amlodipine was administered once daily as a liquid preparation (tablets dissolved in water immediately prior to administration); an initial daily dose of 0.1 mg/kg/day (maximum: 5 mg daily) was increased by 50% to 100% after 1 week to a maximum of 10 mg/day, as needed for blood pressure control; mean initial dose: 0.09 ± 0.01 mg/kg/day; mean required dose: 0.12 mg/kg/day (Rogan, 2000). A third prospective study used fixed mg doses, rather than dosing on a mg/kg basis (Pfammatter, 1998). » [18]
« A prospective study in 43 pediatric outpatients with chronic kidney disease

(median age: 9 years; range: 1-19 years) used the following initial daily doses of amlodipine based on weight groups: Children 10-30 kg: 2.5 mg once daily; children ≥ 31 kg: 5 mg once daily. Doses were increased if needed to a maximum of 0.5 mg/kg/day (20 mg/day). Younger patients required significantly higher mg/kg/day doses of amlodipine compared to older children. This relationship was not observed when the dose was expressed as mg/m²/day. The authors recommend a dose of 7-10 mg/m² given once daily (von Vigier, 2001). » [18]

« Five retrospective studies used a variety of initial amlodipine doses ranging from 0.05-0.13 mg/kg/day; mean required dose after dosage titration (for all aged pediatric patients) ranged from 0.15-0.23 mg/kg/day (Andersen, 2006; Flynn, 2000a; Khattak, 1998; Parker 2002; Silverstein, 1999). Two of these studies noted a relationship between dose and age, with younger patients requiring higher mg/kg/day doses. Several retrospective studies used twice daily dosing in younger children, but it is unknown whether this reflects altered pharmacokinetics or physician prescribing habits.

One population
pharmacokinetic study
suggests there is no
justification for twice-daily
dosing of amlodipine
children (Flynn, 2006).
Further pediatric studies are
needed. » [18]

Légende : FDA : Food and Drug Agency ; EMA : European Medicine Agency; C_{max} : concentration plasmatique maximale; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max}; T_{1/2} : temps de demi-vie d'élimination; ASC_{0→24h} ou AUC_{0→24h} OU SSC_{0→24h} : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps pour 24 heures; ASC_{0→∞} ou AUC_{0→∞} OU SSC_{0→∞} : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps extrapolé jusqu'à l'infini; V_d : Volume de distribution

Annexe 2 Stratégies de recherche Pubmed pour l'amlodipine

Stratégies de recherche	Nombre d'articles identifiés	Nombre d'articles par sujet	Nombre d'articles pertinents (% pertinence)
"amlodipine"[All Fields]	4343	Trop d'articles pour être analysé rapidement	Non applicable
"Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])	152	<p>Étude in vitro : 2</p> <p>Étude sur les animaux : 20</p> <p>Étude de l'influence de la nourriture : 6</p> <p>Étude des interactions médicamenteuses : 15</p> <p>Étude bioéquivalence :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contre doses fixes combinées : 5 • Contre générique : 9 • Contre changement d'excipient : 3 <p>Étude de pharmacocinétique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homme en général : 2 • Comparative : 6 • Doses fixes combinées : 2 • Biodisponibilité d'une suspension pédiatrique : 1 • Population spéciale : <ul style="list-style-type: none"> ○ Sous hémodialyse : 1 ○ Diabète de type 2 : 1 ○ Maladie rénale chronique pédiatrique : 1 ○ Transplantation moelle épinière : 1 • Temps de transit intestinal variable : 1 • Polymorphisme : 4 <p>Étude d'efficacité et d'innocuité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine : 7 • Doses fixes combinées : 4 <p>Modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmacocinétique de population pédiatrique : 1 • Modèle pharmacodynamique : 1 • Basé sur la composition corporelle : 1 <p>Méthode de quantification : 25</p> <p>Revue : 12</p> <p>Autres : 21</p>	66 (43%)
"Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (French[lang] OR English[lang]))	124	<p>Étude in vitro : 2</p> <p>Étude de l'influence de la nourriture : 6</p> <p>Étude des interactions médicamenteuses : 13</p> <p>Étude de bioéquivalence :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contre doses fixes combinées : 5 	64 (52%)

		<ul style="list-style-type: none"> • Contre générique : 9 • Contre changement d'excipient : 3 	
		Étude de pharmacocinétique	
		<ul style="list-style-type: none"> • Homme en général : 4 • Comparative : 9 • Doses fixes combinées : 2 • Biodisponibilité d'une suspension pédiatrique : 1 • Population spéciale : <ul style="list-style-type: none"> ○ Sous hémodialyse : 1 ○ Diabète de type 2 : 1 ○ Maladie rénale chronique pédiatrique : 1 ○ Transplantation moelle épinière : 1 • Temps de transit intestinal variable : 1 • Polymorphisme : 4 	
		Étude d'efficacité et d'innocuité :	
		<ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine : 6 • Doses fixes combinées : 4 	
		Modèle :	
		<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacocinétique de population : 2 • Modèle pharmacodynamique : 1 • Basé sur la composition corporelle : 1 	
		Méthode de quantification : 17	
		Revue : 12	
		Autres : 18	
("Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) AND "Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	16	Étude des interactions médicamenteuses : 2 Étude de bioéquivalence : 3 Étude de pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> • Comparative : 1 • Doses fixes combinées : 4 • Pharmacocinétique de population : 1 Étude d'efficacité : 2 Quantification : 2 Revue : 1	9 (56%)
Pediatrics"[Mesh] AND "Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh]	0	Non applicable	Non applicable
("Pediatrics"[Mesh]) AND "Amlodipine"[Mesh]	1	Étude rétrospective de l'utilisation dans la population pédiatrique : 1	0 (0%)
"Child"[Mesh] AND "Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh]	3	Pharmacocinétique de population dans la population pédiatrique : 1 Étude clinique dans une sous-population pédiatrique : <ul style="list-style-type: none"> • Maladie rénale chronique : 1 • Transplantation moelle épinière : 1 	1 (33%)

Annexe 3 Profil détaillé et comparatif des données pharmacocinétiques recueillis dans cinq sources d'information pour le sildénafil

Paramètres	Santé Canada [19]	FDA [20]	EMA [21]	Micromedex [22-23]	Up-to-date [24]
Paramètre cinétique moyen	Information absente	Information absente	Information absente	<p>Peak Concentration: Following a single 100 mg dose of sildénafil in healthy male patients, the Cmax was approximately 440 nanograms/mL. The Cmax of the major metabolite (N-desmethyl metabolite) is approximately 40% of sildénafil Cmax</p> <p>Time to peak concentration: The median Tmax was 60 min (range, 30 to 120 min) following an oral dose of sildénafil in the fasted state</p> <p>Area Under the Curve: The AUC of sildénafil and desmethyl sildénafil was 2960 nanograms (ng) x hr/mL and 523 ng x hr/mL, respectively in 24 healthy male Mexican volunteers following single-dose oral administration of sildénafil 100-mg. Sildénafil concentrations in Mexican men were about 2 times higher than in white men under similar conditions according to the data supplied by the manufacturer using a comparable analytical methods</p>	Information absente
Pharmacocinétique (ADME)	<p>Absorption/ Biodisponibilité : « REVATIO est rapidement absorbé. La concentration plasmatique maximale est atteinte de 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après</p>	<p>Absorption/ Biodisponibilité : « REVATIO is rapidly absorbed after oral administration, with a mean absolute bioavailability of 41% (25-63%). Maximum observed</p>	<p>Absorption/ Biodisponibilité : « Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un</p>	<p>Absorption/ Biodisponibilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioavailability: 41% (range 25% to 63%) • Effect of food, high fat meal: mean delay in Tmax of 60 minutes; mean reduction 	<p>Absorption/ Biodisponibilité : Rapid; slower with a high-fat meal Bioavailability: 41% (25% to 63%) Time to peak: 30-120 minutes; delayed by 60</p>

l'administration par voie orale chez les sujets à jeun. La prise de REVATIO au moment d'un repas à teneur élevée en matières grasses a entraîné un ralentissement marqué de la vitesse d'absorption du médicament, qui s'est traduit par un allongement moyen de 60 minutes du Tmax et une réduction moyenne de 29 % de la Cmax. Toutefois, la quantité de médicament absorbé n'a pas notablement changé (diminution de l'ASC de 11 %). Cela n'a pas d'incidence sur l'administration prolongée du médicament chez les patients concernés. Avec la solution pour injection, il faut administrer 10 mg par voie intraveineuse pour obtenir des concentrations plasmatiques semblables à celles obtenues après l'administration orale de 20 mg. La biodisponibilité absolue est d'environ 41 % » [19]

Distribution :

« Le volume moyen de distribution du sildénafil à l'état d'équilibre (V_{eq}) est de 105 litres, ce qui indique que le produit est distribué dans les tissus. Le sildénafil et son principal métabolite N-déméthylé présent dans la circulation se fixent tous les deux aux protéines plasmatiques dans une

plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. When REVATIO is taken with a high-fat meal, the rate of absorption is reduced, with a mean delay in Tmax of 60 minutes and a mean reduction in Cmax of 29%. » [20]

Distribution:

« The mean steady state volume of distribution (V_{ss}) for sildénafil is 105 L, indicating distribution into the tissues. Sildénafil and its major circulating N-desmethyl metabolite are both approximately 96% bound to plasma proteins. Protein binding is independent of total drug concentrations. » [20]

Métabolisme/

Élimination:

« Sildénafil is cleared predominantly by the CYP3A (major route) and cytochrome P450 2C9 (CYP2C9, minor route) hepatic microsomal isoenzymes. The major circulating metabolite results from N-desmethylation of sildénafil, and is, itself, further metabolized. This metabolite has a phosphodiesterase selectivity profile similar to sildénafil and an in vitro potency for PDE-5

sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 41 % en moyenne (intervalle : 25 à 63 %). Après une administration orale trois fois par jour de sildénafil, l'ASC et la Cmax augmentent proportionnellement à la dose pour les doses se situant entre 20 et 40 mg. Après des doses orales de 80 mg trois fois par jour, une augmentation supérieure à une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations plasmatiques de sildénafil a été observée. Chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, la biodisponibilité orale du sildénafil après une dose de 80 mg trois fois par jour était en moyenne 43% (IC de 90 % : 27 %-60 %) supérieure comparativement aux doses plus faibles. Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, la vitesse d'absorption est diminuée avec un allongement moyen du T max de 60 minutes et une diminution moyenne de la C max de 29 %, cependant, l'étendue de l'absorption n'a pas été significativement affectée (ASC diminuée de 11 %). Au cours de l'étude A1481262, une Cmax, CI et ASC (0-8) de 248 ng/ml, 30,3 l/h et 330 ng h/ml ont été observées respectivement. La Cmax et l'ASC (0-8) du métabolite N-desméthyl étaient de 30,8

in Cmax of 29% Following single oral doses in healthy male subjects, the mean times to peak concentration of sildénafil in the fasted and fed state were approximately 1 hour and 2 hours, respectively

Distribution:

- Vd: adults, 105 L
- Protein binding, Plasma: 96% (sildénafil and N-desmethyl metabolite)

Métabolisme:

- Hepatic: CYP3A4 (major) and CYP2C9 (minor)
- Metabolite: active N-desmethyl metabolite, accounts for 20% of sildénafil's pharmacologic effects

Élimination :

- Fecal: 80% as metabolites
- Renal: 13% as metabolites
- Dialyzable: no (hemodialysis) [9][11]

Elimination Half Life

- Sildénafil citrate: 4 hr
- N-desmethylmetabolite: 4 hr

minutes with a high-fat meal

Distribution:

Vd_{ss}: 105 L
Protein binding, plasma: ~96%

Métabolisme:

Hepatic via CYP3A4 (major) and CYP2C9 (minor route); forms N-desmethyl metabolite (active)

Élimination:

Half-life elimination: ~4 hours;
Excretion: Feces (~80%); urine (~13%)

proportion d'environ 96 %. Ce paramètre est indépendant de la concentration totale du médicament. » [19]
Métabolisme :
« Le sildénafil est principalement éliminé de l'organisme par deux isoenzymes microsomiques du foie, la CYP3A4 (voie métabolique principale) et la CYP2C9 (voie métabolique secondaire). Le principal métabolite (UK-103,320) présent dans la circulation est formé par la N-déméthylation de la partie N-méthylpipérazine. L'affinité de ce métabolite pour les PDE est semblable à celle du sildénafil, et la puissance de son action inhibitrice sur la PDE5, in vitro, est équivalente à environ 50 % de celle de la molécule mère. Chez des volontaires sains, la concentration plasmatique de ce métabolite équivaut à 40 % environ de celle du sildénafil, de telle sorte que le métabolite est à l'origine d'environ 20 % des effets pharmacologiques du sildénafil. Cependant, chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, le rapport entre UK-103,320 et le sildénafil est plus élevé. La concentration plasmatique d'UK-103,320 équivaut à 72 % environ de celle du

approximately 50% of the parent drug. In healthy volunteers, plasma concentrations of this metabolite are approximately 40% of those seen for sildénafil, so that the metabolite accounts for about 20% of sildénafil's pharmacologic effects. In patients with PAH, however, the ratio of the metabolite to sildénafil is higher. Both sildénafil and the active metabolite have terminal half-lives of about 4 hours. After either oral or intravenous administration, sildénafil is excreted as metabolites predominantly in the feces (approximately 80% of the administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 13% of the administered oral dose). » [20]

ng/ml et 147 ng h/ml, respectivement. » [21]

Distribution :

« Le volume de distribution moyen (V_{ss}) à l'état d'équilibre du sildénafil est de 105 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. Après des doses orales de 20 mg trois fois par jour, la concentration plasmatique totale maximale moyenne du sildénafil à l'état d'équilibre est d'environ 113 ng/ml. Le sildénafil et son principal métabolite circulant, N-déméthylé sont approximativement liés à 96 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales. » [21]

Métabolisme :

« Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomaux hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafil. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiésterases est similaire à celui du sildénafil ; in vitro, sa puissance d'inhibition vis à vis de la PDE5 est environ la moitié de celle de la molécule mère. Ce métabolite N-déméthylé est ensuite lui-même métabolisé avec une demi-vie

sildénafil administré par voie orale à raison de 20 mg, 3 f.p.j. (soit une contribution de 36 % aux effets pharmacologiques du sildénafil). On ne connaît pas l'effet produit sur l'efficacité du médicament. Chez des volontaires en santé, les concentrations plasmatiques du métabolite N-déméthylé obtenues après l'administration intraveineuse sont nettement inférieures à celles obtenues après l'administration orale. » [19]

Élimination :

« La clairance totale du sildénafil est de 41 L/h, et sa demi-vie terminale est de 3 à 5 heures. Le sildénafil, administré par voie orale ou intraveineuse, est excrété sous la forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 80 % de la dose administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13 % de la dose administrée). » [19]

d'élimination terminale d'environ 4 heures. Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les concentrations plasmatiques du métabolite N-déméthylé représentent approximativement 72 % de celles du sildénafil après une administration de doses de 20 mg trois fois par jour (traduisant une contribution de 36 % aux effets pharmacologiques du sildénafil). L'effet ultérieur sur l'efficacité n'est pas connu. Chez les volontaires sains, les concentrations plasmatiques du métabolite N-desméthyl après administration intraveineuse sont significativement plus faibles que celles observées après administration orale. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques du métabolite N-desméthyl correspondaient à environ 16 % versus 61 % de celles du sildénafil après administration par voie IV et orale respectivement. » [21]

Élimination :

« Le coefficient d'épuration total du sildénafil est de 41 l/h avec une demi-vie d'élimination terminale qui en résulte de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 80 % de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure,

dans les urines (environ 13 % de la dose orale administrée). Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient de 20 à 50 % plus élevées que celles des volontaires sains sur l'échelle de doses étudiée de 20 à 80 mg trois fois par jour. Un doublement de la Cmin a été observé par rapport aux volontaires sains. Ces deux observations suggèrent une clairance inférieure et/ou une biodisponibilité orale supérieure du sildénafil chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire par rapport aux volontaires sains. » [21]

<p>Posologie recommandée dans la population pédiatrique</p>	<p>« REVATIO n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. Lors d'un essai de longue durée mené chez des enfants souffrant d'HTAP, on a observé un taux de mortalité plus important chez les patients qui ont reçu une dose élevée de REVATIO. Les premiers décès sont survenus après environ un an de traitement, et leurs causes étaient caractéristiques de celles qu'on observe habituellement chez les patients atteints d'HTAP. » [19] ***Posologie chez l'adulte Comprimé : La dose recommandée de REVATIO</p>	<p>« Not recommended for use in pediatric patients. » [20]</p>	<p>« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans. Chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans, la dose recommandée est: poids corporel ≤ 20 kg : 10 mg (1 ml de suspension reconstituée) trois fois par jour poids corporel > 20 kg : 20 mg (2 ml de suspension reconstituée ou 1 comprimé) trois fois par jour. Les doses utilisées en pédiatrie dans le traitement de l'HTAP ne doivent pas dépasser celles recommandées ci-dessus.</p>	<p>« sildénafil (Revatio(R)) use, especially chronic treatment, is not recommended in children; sildénafil (Viagra(R)) not indicated for use in pediatric patients; safety and effectiveness not established Sildénafil 3 mg/kg every 6 hours by orogastric tube was superior to placebo for short-term (24 hours) improvement in oxygenation parameters and mortality rate in term-newborns with persistent pulmonary hypertension in a double-blind, randomized, clinical trial (n=51). Newborns received between 2 doses to up to 16 doses of sildénafil and no newborns experienced hypotension.</p>	<p>« Infant: Initial: 0.25 mg/kg/dose every 6 hours or 0.5 mg/kg/dose every 8 hours; titrate as needed; maximum reported dose range: 1 to 2 mg/kg/dose every 6 to 8 hours Children and Adolescents <18 years of age: Note: Dosage should not be increased; higher doses and long-term use are associated with an increased mortality risk 8 to 20 kg: 10 mg three times daily >20 kg to 45 kg: 20 mg three times daily >45 kg: 40 mg three times daily » [24]</p>
---	--	--	---	---	--

	<p>par voie orale est de 20 mg, 3 fois par jour. Injection : La dose recommandée de REVATIO par voie intraveineuse est de 10 mg (ce qui équivaut à 12,5 mL de solution), administrés en bolus 3 f.p.j. » [19]</p>		<p>Chez l'enfant âgé de moins de 1 an, l'efficacité et la sécurité de Revatio n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. En l'absence de données de sécurité et d'efficacité suffisantes, Revatio Solution pour injection n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans. » [21]</p>	<p>Other prospective studies demonstrated effectiveness with doses ranging from 0.3 to 8 mg/kg/day. Increased mortality with increasing dose was observed in 1 trial with sildénafil (Revatio(R)) therapy in pediatric pulmonary hypertension patients; therefore, Revatio(R) therapy, especially chronic treatment, is not recommended in children. Sildénafil (Viagra(R)) is not indicated for use in pediatric patients; safety and effectiveness have not been established. » [22-23]</p>
<p>Différence majeure dans la population pédiatrique</p>	<p>Information absente</p>	<p>Information absente</p>	<p>« L'analyse du profil pharmacocinétique du sildénafil chez les patients inclus dans les études cliniques pédiatriques, a montré que le poids corporel est un facteur prédictif de l'exposition systémique au médicament chez l'enfant. La demi-vie plasmatique du sildénafil est comprise entre 4,2 et 4,4 heures pour des sujets de poids corporel allant de 10 à 70 kg, sans que soit retrouvée de différence pouvant apparaître comme cliniquement significative. La Cmax après une dose unique de 20 mg de sildénafil administrée per os a été estimée à 49, 104 et 165 ng/ml pour des patients dont le poids corporel est respectivement de 70, 20 et 10 kg. La Cmax après une</p>	<p>« In an open-label, multicenter pharmacokinetic study (n=36) in term neonates with pulmonary hypertension, the total volume of distribution was 22.4 liters or 456 liters/70 kg after continuous intravenous infusion of sildénafil for up to 7 days, starting 72 hours after birth. This was fourfold higher than that estimated in adults In an open-label, multicenter pharmacokinetic study (n=36) in term neonates with pulmonary hypertension, the typical value of sildénafil clearance increased from 0.84 L/hr for a 1-day old infant to 2.58 L/hr at 7 days of age after continuous intravenous infusion of sildénafil for up to 7 days, starting 72 hours after birth. The increase in sildénafil</p> <p>Vd total: « Neonates: 22.4 L (or 456 L/70 kg) » [24] Half-life (terminal): « Neonates: PNA 1 day: 55.9 hours Neonates: PNA 7 days: 47.7 hours Adults: 4 Active N-desmethyl metabolite: Neonates: 11.9 hours » [24]</p>

			dose unique de 10 mg de sildénafil administrée per os a été estimée à 24, 53 et 85 ng/ml pour des patients dont le poids corporel est respectivement de 70, 20 et 10 kg. Le Tmax a été estimé à approximativement 1 heure et était globalement indépendant du poids corporel. » [21]	clearance was likely due to maturation of specific enzymes responsible for its metabolism In an open-label, multicenter pharmacokinetic study (n=36) in term neonates with pulmonary hypertension, the mean terminal elimination half-life of the N-desmethyl metabolite was 10.9 hours after continuous intravenous infusion of sildénafil for up to 7 days, starting 72 hours after birth » [22-23]	
Études dans la population pédiatrique	« Les effets indésirables signalés chez ≥ 3 % des 229 sujets traités par sildénafil (toutes doses confondues) étaient les suivants : Selon les données recueillies pendant plus de 7 ans après le début d'une étude d'innocuité comparative avec placebo menée chez des enfants de 1 à 17 ans atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, 42 décès ont été signalés, lesquels étaient proportionnels à la dose. La plupart des effets indésirables ont été d'intensité légère ou modérée. » [19]	« In a randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study, 234 patients with PAH, aged 1 to 17 years, body weight greater than or equal to 8 kg, were randomized, on the basis of body weight, to three dose levels of REVATIO, or placebo, for 16 weeks of treatment. Most patients had mild to moderate symptoms at baseline: WHO Functional Class I (32%), II (51%), III (15%), or IV (0.4%). One-third of patients had primary PAH; two-thirds had secondary PAH (systemic-to-pulmonary shunt in 36%; surgical repair in 30%). Sixtytwo percent of patients were female. Drug or placebo was administered three times a day. The primary objective of the study was to assess	« Dans une étude contrôlée versus placebo chez des patients âgés de 1 à 17 ans ayant une hypertension artérielle pulmonaire, un total de 174 patients a été traité trois fois par jour avec soit des doses faibles de Revatio (10 mg chez les patients > 20 kg; aucun patient ≤ 20 kg n'a reçu la faible dose), soit des doses moyennes (10 mg chez les patients ≥ 8-20 kg; 20 mg chez les patients ≥ 20-45 kg; 40 mg chez les patients > 45 kg) soit des doses élevées (20 mg chez les patients ≥ 8-20 kg; 40 mg chez les patients ≥ 20-45 kg; 80 mg chez les patients > 45 kg) et 60 patients ont reçu un placebo. Le profil de tolérance observé dans cette étude pédiatrique correspond globalement à celui de l'adulte. Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant Revatio (fréquence de survenue ≥ 1	Information absente	« An open-label, prospective trial of 25 pediatric patients <5 years of age (median age: 6 months; age range: 10 days to 4.9 years) reported statistically significant improvement in echocardiography outcome measures; in 15 patients, sildénafil abolished rebound pulmonary hypertension following NO withdrawal; the initial dose of 0.25 mg/kg/dose four times daily was titrated as tolerated to a target of 1 mg/kg/dose four times daily; the reported median dose was 0.7 mg/kg/dose four times daily (range: 0.5 to 2.25 mg/kg/dose); reported duration of therapy was 9 days to 4.3 years (n=25); 11 patients were discontinued on sildénafil therapy due to clinical resolution; nine deaths were reported [severe lung hypoplasia (n=3); veno-occlusive

the effect of REVATIO on exercise capacity as measured by cardiopulmonary exercise testing in pediatric patients developmentally able to perform the test (n = 115). Administration of REVATIO did not result in a statistically significant improvement in exercise capacity in those patients. No patients died during the 16-week controlled study. After completing the 16-week controlled study, a patient originally randomized to REVATIO remained on his/her dose of REVATIO or, if originally randomized to placebo, was randomized to low-, medium-, or high-dose REVATIO. After all patients completed 16 weeks of follow-up in the controlled study, the blind was broken and doses were adjusted as clinically indicated. Patients were followed for a median of 4 years (range 0.3 years to 7.0 years). An increase in mortality was observed with increasing REVATIO doses. The hazard ratio for high dose compared to low dose was 3.5, p=0.015. Causes of death were typical of patients with PAH. Use of REVATIO, particularly chronic use, is not recommended in children.

%, toutes doses confondues) et dont la fréquence était > 1 % par rapport au placebo ont été : fièvre (11,5 %), infections des voies respiratoires supérieures (11,5 %), vomissements (10,9 %), augmentation de l'érection (incluant des érections péniennes spontanées chez les patients masculins) (9 %), nausées (4,6 %), bronchite (4,6 %), pharyngite (4 %), rhinorrhée (3,4 %), pneumonie (2,9 %), rhinite (2,9 %). Sur les 234 patients pédiatriques traités dans le cadre de l'étude à court terme contrôlée contre placebo, 220 enfants ont été inclus dans la phase d'extension à plus long terme. Les enfants qui avaient reçu le sildénafil ont continué le traitement avec le même schéma posologique, alors que les enfants du groupe placebo ont été randomisés dans les groupes sildénafil. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études à court et à long terme étaient, d'une façon générale, similaires à ceux observés lors de l'étude à court terme. Les effets indésirables rapportés chez >10 % des 229 enfants traités par le sildénafil (toutes doses confondues et incluant 9 patients n'ayant pas continué l'étude à long terme) étaient : infections des voies respiratoires supérieures (31 %), maux de tête (26 %),

disease post-chemotherapy (n=1); severe BPD (n=1); cause of death unrelated to pulmonary vascular disease (n=4)] (Humpl, 2011). » [24] « A retrospective trial of 25 pediatric patients <2 years of age (which included at least 16 infants) evaluated long-term safety and efficacy in patients with chronic lung disease (72% with BPD); at therapy initiation, the subject ages ranged from 14 days to 96 weeks (median: -6 months); the initial dose of 0.5 mg/kg/dose every 8 hours was titrated as tolerated; the majority of patients were treated with 8 mg/kg/day (2 mg/kg/dose four times daily); echocardiogram showed clinical improvement in 88% of patients; reported duration of therapy was 28 to 950 days (median: 241 days); five deaths were reported during therapy (day 25 to 241 of therapy; median: 135 days); causes of death included sepsis, meningitis, and refractory respiratory disease (Mourani, 2009). » [24] « Dosing based on the STARTS-1 and 2 trial, a randomized, double-blind, placebo-controlled study in 235 pediatric patients (1 to 17 years of age) which evaluated short-term and long-term safety and efficacy of 3 dose levels (low,

In a long-term trial in pediatric patients with PAH, an increase in mortality with increasing REVATIO dose was observed. Deaths were first observed after about 1 year and causes of death were typical of patients with PAH. Use of REVATIO, particularly chronic use, is not recommended in children » [20]

vomissements (22 %), bronchite (20 %), pharyngite (18 %), fièvre (17 %), diarrhée (15 %), grippe (12%) et épistaxis (12 %). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 94 (41%) des 229 enfants recevant le sildénafil. Parmi les 94 enfants rapportant un effet indésirable grave, 14/55 (25,5%) enfants faisaient partie du groupe à dose faible, 35/74 (47,3%) du groupe à dose moyenne, et 45/100 (45%) du groupe à dose élevée. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec une fréquence $\geq 1\%$ chez les patients sous sildénafil (toutes doses confondues) étaient : pneumonie (7,4%), insuffisance 13 cardiaque (5,2%), hypertension pulmonaire (5,2%), infection des voies respiratoires supérieures (3,1%), insuffisance ventriculaire droite (2,6%), gastroentérite (2,6%), syncope (2,2%), bronchite (2,2%), bronchopneumonie (2,2%), hypertension artérielle pulmonaire (2,2%), douleur thoracique (1,7%), caries dentaires (1,7%), choc cardiogénique (1,3%), gastroentérite virale (1,3%), infection urinaire (1,3%). Les effets indésirables graves suivants ont été considérés

medium, and high-dose); results suggested that the medium dose level (shown above) is efficacious at improving exercise capacity, functional class and hemodynamic status in the short-term (16 weeks duration); the low dosage level was not shown to be efficacious. The long-term safety and efficacy data showed a dose-dependent increased risk of mortality which was highest among the high-dose group. It was estimated that the dosing presented will produce serum concentration of 140 ng/mL and would be expected to inhibit 77% of phosphodiesterase type 5 activity in vitro (Barst, 2012; Barst, 2012a). » [24]

comme liés au traitement :
entérocologie, convulsion,
hypersensibilité, stridor,
hypoxie, surdité d'origine
neurosensorielle et arythmie
ventriculaire. » [21]

Légende : FDA : Food and Drug Agency ; EMA : European Medicine Agency; C_{max} : concentration plasmatique maximale; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max}; T_{1/2} : temps de demi-vie d'élimination; ASC_{0→24h} ou AUC_{0→24h} OU SSC_{0→24h} : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps pour 24 heures; ASC_{0→∞} ou AUC_{0→∞} OU SSC_{0→∞} : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps extrapoler jusqu'à l'infini; V_d : Volume de distribution

Annexe 4 Stratégies de recherche Pubmed pour le sildénafil

Stratégies de recherche	Nombre d'articles identifiés	Nombre d'articles par sujet	Nombre d'articles pertinents (% pertinence)
"sildénafil"[Supplementary Concept] AND (English[lang] OR French[lang])	3945	Trop d'articles pour être analysé rapidement	Non applicable
"Hypertension, Pulmonary"[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])	21012	Trop d'articles pour être analysé rapidement	Non applicable
("Hypertension, Pulmonary"[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])) AND ("sildénafil"[Supplementary Concept] AND (English[lang] OR French[lang])) AND (English[lang] OR French[lang])	665	Trop d'articles pour être analysé rapidement	Non applicable
"Hypertension, Pulmonary/drug therapy"[Mesh] AND "sildénafil"[Supplementary Concept] AND (English[lang] OR French[lang])	573	Trop d'articles pour être analysé rapidement	Non applicable
("Hypertension, Pulmonary/drug therapy"[Mesh] AND "sildénafil"[Supplementary Concept]) AND ("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	29	Étude de pharmacocinétique : 6 Étude clinique : 1 Étude chez les animaux : 1 Étude in vitro et in vivo : 1 Étude d'efficacité : 5 Quantification : 2 Revue : 3 Comparaison avec un autre médicament : 7 Autre : 3	10 (34%)
("Hypertension, Pulmonary"[Mesh] AND "sildénafil"[Supplementary Concept] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))) AND (("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR French[lang])) AND (English[lang] OR French[lang])	30	Étude de pharmacocinétique : 6 Étude clinique : 7 Étude chez les animaux : 1 Étude in vitro et in vivo : 1 Quantification : 2 Revue : 3 Comparaison avec un autre médicament : 7 Autre : 3	11 (37%)
("Child"[Mesh] AND "Infant"[Mesh]) AND "sildénafil"[Supplementary Concept] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	32	Étude de pharmacocinétique : 1 Modèle PBPK : 1 Étude clinique : <ul style="list-style-type: none"> • Prospective : 11 • Rétrospective : 10 Génétique : 1 Quantification : 1 Comparaison avec un autre médicament : 2 Autre : 3	4 (13%)

("Child"[Mesh] AND "Infant"[Mesh]) AND "sildénafile"[Supplementary Concept] AND ("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	5	Étude de pharmacocinétique : 2 Étude d'efficacité : 1 Modèle PBPK : 1 Comparaison avec un autre médicament : 1	2 (40%)
("Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]) AND "sildénafile"[Supplementary Concept] AND ("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	18	Étude de pharmacocinétique : 6 Étude d'efficacité : 5 Modèle PBPK : 1 Quantification : 1 Revue : 4 Comparaison avec un autre médicament : 1	9 (50%)
pharmacokinetic[All Fields] AND (((("Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) AND "sildénafile"[Supplementary Concept] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	19	Évaluation pharmacocinétique : 3 Étude d'efficacité : 2 Modèle PBPK : 1 Quantification : 2 Revue : 1 Comparaison avec un autre médicament : 9	9 (47%)
(pharmacokinetic[All Fields] AND (((("Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) AND "sildénafile"[Supplementary Concept] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang])))) AND "Hypertension, Pulmonary"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	10	Évaluation pharmacocinétique : 4 Étude d'efficacité : 1 Quantification : 2 Revue : 1 Comparaison avec un autre médicament : 2	6 (60%)

Annexe 5 Profil détaillé et comparatif des données pharmacocinétiques recueillis dans cinq sources d'information pour le fluconazole

	Santé Canada [25]	FDA [26]	EMA [27]	Micromedex [28-29]	Up-to-date [30]
Paramètres cinétiques moyen	« Chez des volontaires sains à jeun, l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de DIFLUCAN a donné une Cmax moyenne de 6,72 µg/mL (de 4,12 à 8,08 µg/mL); après des doses orales uniques de 50 à 400 mg, la concentration plasmatique du fluconazole et l'ASC sont proportionnelles à la dose. » « le fluconazole atteint l'état d'équilibre 5 à 10 jours après le début du traitement » [25]	« In fasted normal volunteers, administration of a single oral 400 mg dose of DIFLUCAN (fluconazole) leads to a mean Cmax of 6.72 µg/mL (range: 4.12 to 8.08 µg/mL) and after single oral doses of 50-400 mg, fluconazole plasma concentrations and AUC (area under the plasma concentration-time curve) are dose proportional. » « Steady-state concentrations are reached within 5-10 days following oral doses of 50-400 mg given once daily. » [26]	« après administration de 200 mg de fluconazole, la Cmax est de 4,6 mg/l et les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre au 15ème jour sont de 10 mg/l. » [27] « après administration de 400 mg de fluconazole, la Cmax est de 9 mg/l et les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre au 15ème jour sont de 18 mg/l. » [27] « Après administrations répétées de la dose quotidienne habituelle, 90 % des taux observés à l'état d'équilibre sont atteints au jour 4-5. » [27]	A) Therapeutic Drug Concentration 1) Meningitis, 2.5 to 15.1 µg/ml. 2) Fungal infections, 1.9 to 8 µg/ml B) Peak Concentration 1) oral: 6.72 µg/mL (range 4.12 to 8.08 µg/mL) (single dose 400 mg) 2) Lactating Women a) oral: 2.61 µg /mL (range 1.57 to 3.65 µg /mL) (single dose 150 mg) 3) Geriatric a) oral: 1.54 µg /mL (single dose 50 mg) 4) Pediatrics a) IV: 2.9 to 14.1 µg/mL (Following multiple intravenous doses of fluconazole in children age 5 to 15 years receiving 2 mg/kg (n=5), the Cmax was 5.5 µg/mL; receiving 4 mg/kg (n=6), the Cmax was 11.4 µg /mL; and receiving 8 mg/kg (n=8), the Cmax was 14.1 µg /mL. Following a single oral dose of fluconazole, in children age 9 months to 13 years the Cmax was 2.9 µg /mL in children receiving 2 mg/kg (n=16), and the Cmax was 9.8 µg /mL in children receiving 8	Information absente

- mg/kg (n=15).
 C) Time to Peak
 Concentration
 1) Oral: 1 to 2 hours. 2)
 Geriatric: 1.3 hours
 D) Steady State
 1) 5 to 10 days
 2) Steady-state serum
 levels are achieved in 7
 days.
 E) Area Under the Curve
 1) 105 to 151 (mg/L/hr).
 2) Geriatric: 76.4 +/- 20.3
 mcg hr/mL

Pharmacocinétique (ADME)	Absorption/ Biodisponibilité :	Absorption/ Biodisponibilité :	Absorption/ Biodisponibilité :	Absorption/ Biodisponibilité :	Absorption/ Biodisponibilité :
	<p>« la biodisponibilité du fluconazole administré par la voie orale équivaut à 90 % de celle qui suit l'administration intraveineuse. » [25]</p> <p>Distribution: « la voie orale atteint rapidement sa concentration plasmatique maximale (Cmax), en général, 1 à 2 heures après la prise » [25] « Le volume apparent de distribution du fluconazole se rapproche de celui de l'eau corporelle totale. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible (11 à 12 %) » [25] « Chez des volontaires sains, la concentration du fluconazole dans la salive s'est révélée équivalente ou légèrement supérieure à sa concentration plasmatique peu important</p>	<p>« the bioavailability of orally administered fluconazole is over 90% compared with intravenous administration. » [26]</p> <p>Distribution: « Peak plasma concentrations (Cmax) in fasted normal volunteers occur between 1 and 2 hours » [26] « The apparent volume of distribution of fluconazole approximates that of total body water. Plasma protein binding is low (11-12%). » [26] « Following either single- or multiple oral doses for up to 14 days, fluconazole penetrates into all body fluids studied (see table below). In normal volunteers, saliva concentrations of fluconazole were equal to</p>	<p>« le fluconazole est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue est de 90% » [27]</p> <p>Distribution: « Les pics de concentration plasmatique chez le sujet à jeun surviennent entre 0,5 et 1,5 heures après l'administration. Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les concentrations salivaires et les sécrétions bronchiques sont voisines des concentrations plasmatiques. Chez les patients présentant une méningite d'origine fongique, les taux dans le LCR sont équivalents à 80 % environ des taux sanguins. Le volume apparent de distribution est voisin de celui de l'eau corporelle totale (0,6 - 0,7 l/kg). La liaison aux protéines est faible (12 %). » [27]</p>	<p>A) Bioavailability 1) Oral over 90% 2) Well-absorbed; not affected by drugs which increase gastric pH. 3) Rectal suppositories are bioequivalent to oral fluconazole</p> <p>B) Effects of Food: None</p> <p>Distribution: A) « Distribution Sites 1) Protein Binding: 11% to 12% 2) Tissues and Fluids: Following either single or multiple oral doses for up to 14 days, fluconazole penetrates into all body fluids a) Cerebrospinal Fluid: In patients with fungal meningitis, the fluconazole concentration in cerebrospinal fluid is approximately 80% of the plasma</p>	<p>« Time to peak, serum: Oral: 1-2 hours Protein binding, plasma: 11% to 12% Bioavailability: Oral: >90% » [30]</p> <p>Distribution: « Vd: ~0.6 L/kg; widely throughout body with good penetration into CSF, eye, peritoneal fluid, sputum, skin, and urine. Relative diffusion blood into CSF: Adequate with or without inflammation (exceeds usual MICs) CSF:blood level ratio: Normal meninges: 50% to 90%; Inflamed meninges: ~80% » [30]</p> <p>Métabolisme / Élimination : « Half-life elimination: Normal renal function: ~30 hours (range: 20-50 hours); Elderly: ~46 hours</p>

la dose, la voie d'administration et la durée du traitement. Chez des malades souffrant de dilatation des bronches, la concentration du fluconazole dans les expectorations, enregistrée 4 heures et 24 heures après l'administration d'une dose orale unique de 150 mg, était équivalente à la concentration plasmatique. Chez des malades atteints d'une méningite fongique, la concentration du fluconazole dans le liquide céphalorachidien équivalait à 80 % environ de sa concentration plasmatique. D'après la concentration du fluconazole dans le sang complet, on peut conclure que le médicament pénètre facilement dans les érythrocytes où il maintient une concentration équivalente à sa concentration plasmatique. » [25]

Métabolisme /

Élimination :

« Le fluconazole est éliminé principalement par les reins et environ 80 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. À la suite de l'administration de fluconazole marqué, plus de 90 % du traceur radioactif est excrété dans l'urine. À peu près 11 % de

or slightly greater than plasma concentrations regardless of dose, route, or duration of dosing. In patients with bronchiectasis, sputum concentrations of fluconazole following a single 150 mg oral dose were equal to plasma concentrations at both 4 and 24 hours post dose. In patients with fungal meningitis, fluconazole concentrations in the CSF are approximately 80% of the corresponding plasma concentrations. »

Métabolisme / élimination :

« terminal plasma elimination half-life of approximately 30 hours (range: 20-50 hours) after oral administration »
« In normal volunteers, fluconazole is cleared primarily by renal excretion, with approximately 80% of the administered dose appearing in the urine as unchanged drug. About 11% of the dose is excreted in the urine as metabolites »

Métabolisme :

« Le fluconazole est faiblement métabolisé (11 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme de métabolites dans les urines) et sa posologie ne semble pas devoir être modifiée au cours des hépatopathies. » [27]

Élimination :

« La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures. Le fluconazole s'élimine essentiellement par voie rénale et 80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. » [27]

concentration. Cerebrospinal fluid concentrations are 50% to 88% of serum levels in inflamed and normal meninges. In patients with meningitis, cerebrospinal fluid (CSF) levels have ranged from 2.6 to 10.5 micrograms/milliliter (mcg/mL) 2 to 12 hours post-administration.

3) Nail, lung, pericardial, skin, septum, vaginal » [28-29]

B) « Distribution Kinetics

1) Volume of Distribution :0.56 to 0.82

liters/kilogram (L/kg).

a) Pediatric: 0.722 to 1.069 L/kg » [28-29]

Métabolisme :

« Liver, poor Metabolism accounts for only 11% of total drug excreted » [28-29]

Élimination :

A) « Kidney

1) Renal Clearance (rate): 0.27 to 0.63 mL/min/kg

a) Geriatric: 0.124 mL/min/kg

b) Pediatrics:

- age 5 to 15 years, 0.4 to 0.66 mL/min/kg

- neonates, gestational age 26 to 29 weeks, 0.18 to 0.333 mL/min/kg

2) Renal Excretion (%):

80% unchanged drug, 11% metabolites

a) Geriatric 22%

Excretion: Urine (80% as unchanged drug) » [30]

	<p>la radioactivité de l'urine est attribuable aux métabolites. En outre, 2 % de la substance radioactive est excrétée dans les fèces. » [25] « la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures (entre 20 et 50 heures) après l'administration orale. » « Le taux d'élimination ajusté en fonction du poids n'a pas varié avec l'âge selon ces études. Chez l'adulte, on a rapporté un taux d'élimination moyen de 0,23 mL/min/kg » [25]</p>		<p>unchanged B) <u>Total Body Clearance</u>: 0.23 mL/min/kg C) <u>Elimination Half-life</u> 1) Parent Compound: 30 h a) Geriatric: 46.2 h b) Pediatric: 15.2 to 25 h c) In patients undergoing hemodiafiltration (n=7), the average elimination half-life of fluconazole was 8.7 hours (range 6.75 to 10.3). » [28-29]</p>		
<p>Posologie recommandée dans la population pédiatrique</p>	<p>Candidose buccale : « 3 mg/kg, 1 f.p.j., durant au moins 2 semaines afin de réduire les risques de rechute. » [25] Candidose Oesophagienne : « De 3 à 6 mg/kg, 1 f.p.j., durant un minimum de 3 semaines, dont 2 semaines au moins après la disparition des symptômes. » [25] Candidose profonde (candidémie et candidoses disséminées) : « Au cours d'un essai non comparatif, sans insu, un petit nombre de patients ont été traités à raison de 6 à 12 mg/kg/jour. » [25] Méningite cryptococcique : « De 6 à 12 mg/kg, 1 f.p.j. On</p>	<p>« Experience with DIFLUCAN in neonates is limited to pharmacokinetic studies in premature newborns. Based on the prolonged half-life seen in premature newborns (gestational age 26 to 29 weeks), these children, in the first two weeks of life, should receive the same dosage (mg/kg) as in older children, but administered every 72 hours. After the first two weeks, these children should be dosed once daily. No information regarding DIFLUCAN pharmacokinetics in full-term newborns is available. » [26] Oropharyngeal candidiasis: « The recommended dosage of</p>	<p>Chez le prématuré, le nouveau-né à terme et jusqu'à 28 jours de vie: « Leurs données cinétiques suggèrent une élimination plus lente dans cette tranche d'âge. Cependant, le caractère parcellaire et l'insuffisance des données cliniques ne permettent pas actuellement de proposer une posologie. » [27] Chez le nourrisson et l'enfant: <ul style="list-style-type: none"> « Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé: la posologie recommandée est de 3 mg/kg/j toutes les 24 heures. » [27] « Traitement des candidoses systémiques, </p>	<p>« 1) efficacy has not been established in infants younger than 6 months; a small number of infants aged 1 day to 6 months have safely received fluconazole 2) total daily dose is the same for oral and IV therapy a) Candidiasis 1) (6 months or older) systemic candidiasis, 6 to 12 mg/kg/day ORALLY or IV b) Candidiasis of the esophagus 1) (6 months or older) 6 mg/kg/day ORALLY or IV on day 1, then 3 mg/kg (MAX 12 mg/kg/day) once daily for at least 3 weeks; continue treatment for 2 weeks following resolution of symptoms</p>	<p>« The daily dose of fluconazole is the same for oral and IV administration Usual dosage range: Oral, IV: Loading dose: 6 to 12 mg/kg/dose; maintenance: 3 to 12 mg/kg/dose once daily; duration and dosage depend on location and severity of infection » [30] « Candidiasis: Oral, IV: Esophageal: <ul style="list-style-type: none"> Manufacturer's recommendation: Loading dose: 6 mg/kg/dose; maintenance: 3-12 mg/kg/dose once daily for 21 days and for at least 2 weeks following resolution of symptoms (maximum: 600 mg/day) HIV-exposed/-infected: Loading dose: 6 </p>

<p>recommande un traitement initial qui doit se prolonger durant 10 à 12 semaines après qu'on aura obtenu un résultat négatif à la culture du liquide céphalorachidien. » [25]</p> <p>Prévention des récurrences de méningite cryptococcique chez les sidatiques : 6 mg/kg, 1 f.p.j.</p> <p>« L'administration de DIFLUCAN chez des nouveau-nés se limite aux études de pharmacocinétique qui ont été menées chez des prématurés. Compte tenu de la demi-vie prolongée de l'antifongique que l'on a observée chez ces prématurés (durée de la gestation de 26 à 29 semaines), on recommande d'administrer aux nouveau-nés prématurés âgés de 2 semaines ou moins la même dose (en mg/kg) que celle indiquée pour les enfants plus âgés, mais à intervalles de 72 heures. Après l'âge de 2 semaines, on peut passer à un intervalle de 24 heures. » [25]</p> <p>« On ne dispose d'aucun renseignement sur la pharmacocinétique de DIFLUCAN chez les nouveau-nés à terme. » [25]</p>	<p>DIFLUCAN for oropharyngeal candidiasis in children is 6 mg/kg on the first day, followed by 3 mg/kg once daily. Treatment should be administered for at least 2 weeks to decrease the likelihood of relapse. » [26]</p> <p>Esophageal candidiasis: « For the treatment of esophageal candidiasis, the recommended dosage of DIFLUCAN in children is 6 mg/kg on the first day, followed by 3 mg/kg once daily. Doses up to 12 mg/kg/day may be used, based on medical judgment of the patient's response to therapy. Patients with esophageal candidiasis should be treated for a minimum of three weeks and for at least 2 weeks following the resolution of symptoms. » [26]</p> <p>Systemic Candida infections: « For the treatment of candidemia and disseminated Candida infections, daily doses of 6-12 mg/kg/day have been used in an open, noncomparative study of a small number of children. » [26]</p> <p>Cryptococcal meningitis: « For the treatment of acute cryptococcal meningitis,</p>	<p>incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires: la posologie recommandée est de 6-12 mg/kg/j toutes les 24 heures en fonction de la sévérité de la maladie. » [27]</p> <ul style="list-style-type: none"> « Traitement des cryptococcoses neuro-méningées; le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment: la posologie recommandée est de 6-12 mg/kg/j toutes les 24 ggheures en fonction de la sévérité de la maladie. » 	<p>(manufacturer dosing)</p> <p>2) (6 months or older, HIV infected) 6 mg/kg ORALLY once on day 1, then 3 to 6 mg/kg (MAX, 400 mg/dose) ORALLY once daily for at least 14 to 21 days (guideline dosing)</p> <p>c) Candidiasis of the esophagus, Recurrent; Prophylaxis - HIV infection</p> <p>1) 3 to 6 mg/kg (MAX, 200 mg/dose) ORALLY once daily</p> <p>d) Cryptococcal meningitis</p> <p>1) consolidation, 10 to 12 mg/kg/day ORALLY in 2 divided doses for 8 wk following induction therapy (guideline dosing)</p> <p>2) (6 months or older) 12 mg/kg ORALLY or IV on day 1, then 6 mg/kg/day (MAX, 12 mg/kg/day) for 10 to 12 weeks after the cerebrospinal fluid becomes culture negative (manufacturer dosing)</p> <p>e) Cryptococcal meningitis - HIV infection</p> <p>1) induction, 12 mg/kg IV or ORALLY on day 1, then 6 to 12 mg/kg IV or ORALLY once daily (MAX 800 mg/day) in combination with flucytosine 25 mg/kg ORALLY 4 times daily for minimum of 2 weeks</p>	<p>mg/kg/dose once on day 1; maintenance: 3 to 6 mg/kg/dose once daily for 4 to 21 days (maximum: 400 mg/day) (CDC, 2009). Relapse suppression (HIV-exposed/-infected): 3 to 6 mg/kg/dose once daily (maximum: 200 mg/day) (CDC, 2009). Invasive disease (alternative therapy): 5 to 6 mg/kg/dose every 12 hours for ≥28 days (maximum: 600 mg/day) (CDC, 2009) » [30]</p> <p>« Oropharyngeal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Manufacturer's recommendation: Loading dose: 6 mg/kg/dose; maintenance: 3 mg/kg/dose once daily for ≥2 weeks (maximum: 600 mg/day) HIV-exposed/-infected: 3 to 6 mg/kg/dose once daily for 7 to 14 days (maximum: 400 mg/day) (CDC, 2009) » <p>« Surgical (perioperative) prophylaxis in high-risk patients undergoing liver, pancreas, kidney, or pancreas-kidney transplantation (off-label use): IV: 6 mg/kg given in the perioperative period and continued in the postoperative period for ≤28 days (maximum dose 400 mg). Time of initiation</p>
---	--	--	---	--

the recommended dosage is 12 mg/kg on the first day, followed by 6 mg/kg once daily. A dosage of 12 mg/kg once daily may be used, based on medical judgment of the patient's response to therapy. The recommended duration of treatment for initial therapy of cryptococcal meningitis is 10-12 weeks after the cerebrospinal fluid becomes culture negative. For suppression of relapse of cryptococcal meningitis in children with AIDS, the recommended dose of DIFLUCAN is 6 mg/kg once daily. » [26]

(guideline dosing)
2) consolidation, 12 mg/kg IV or ORALLY on day 1, then 6 to 12 mg/kg IV or ORALLY once daily (MAX 800 mg/day) for a minimum of 8 weeks (guideline dosing)
3) maintenance, 6 mg/kg ORALLY once daily (MAX, 200 mg/day); consider discontinuing once the CD4+ count is at least 200 cells/mcL for at least 6 months in patients 6 years or older who are asymptomatic, and have received at least 6 months of fluconazole and at least 6 months of HAART (guideline dosing)
4) (6 months or older) 12 mg/kg ORALLY or IV on day 1, then 6 mg/kg once daily (MAX, 12 mg/kg/day) for 10 to 12 weeks after the cerebrospinal fluid becomes culture negative; for suppression of relapse of cryptococcal meningitis, the recommended dose is 6 mg/kg once daily (manufacturer dosing)
f) Disseminated candidiasis; Prophylaxis
1) (high-risk, birth weight less than 1000 g) 3 or 6

and duration varies with transplant type and operative protocol (Bratzler, 2013). »

« **Coccidioidomycosis:**

Oral, IV:

- Meningeal infection, or in a stable patient with diffuse pulmonary or disseminated disease (HIV-exposed/-infected):
- Treatment: 5 to 6 mg/kg/dose twice daily (maximum daily dose: 800 mg/day) (CDC, 2009) followed by chronic suppressive therapy (see below)
- Relapse suppression: 6 mg/kg/dose once daily (maximum daily dose: 400 mg/day) (CDC, 2009) »

« **Cryptococcosis: Oral, IV:**

Meningitis: Manufacturer's recommendation:: 12 mg/kg/dose for 1 dose, then 6 to 12 mg/kg/day for 10-12 weeks following negative CSF culture

HIV-exposed/-infected:

- CNS disease (alternative therapy in patients intolerant of amphotericin B): Induction: 12 mg/kg/dose for 1 dose, then 6 to 12 mg/kg/day (maximum: 800 mg/day) for ≥2 weeks (in combination with flucytosine) (CDC, 2009).

mg/kg IV twice weekly (guideline dosing); a 6-week course of 3 mg/kg IV twice weekly was used in 1 clinical trial

g) Disseminated candidiasis - HIV infection

- 1) (uncomplicated *C albicans* candidemia) 5 to 6 mg/kg IV or ORALLY twice daily (MAX, 600 mg/day) for at least 4 weeks

h) Neonatal candidiasis

- 1) 12 mg/kg IV daily for 3 weeks (guideline dosing)

i) Oropharyngeal candidiasis

- 1) (6 months or older) 6 mg/kg ORALLY or IV on day 1, then 3 mg/kg once daily for at least 2 weeks to decrease the likelihood of relapse (manufacturer dosing)
- 2) (6 months or older, HIV infected) 3 to 6 mg/kg ORALLY once daily (MAX, 400 mg/dose) for 7 to 14 days (guideline dosing) » [28-29]

Consolidation: 10 to 12 mg/kg/day for 8 weeks (Perfect, 2010) or 12 mg/kg/dose for 1 dose, then 6 to 12 mg/kg/day (maximum: 800 mg/day) for 8 weeks (CDC, 2009).

Maintenance (suppression): 6 mg/kg/day (maximum: 200 mg/day) (CDC, 2009; Perfect, 2010)

- Non-CNS disease, disseminated (including severe pulmonary disease) (alternative therapy; off-label use): Induction: 12 mg/kg/dose for 1 dose, then 6 to 12 mg/kg/day (maximum: 600 mg/day) (CDC, 2009)
- Non-CNS disease, localized (including isolated pulmonary disease) (off-label use): 12 mg/kg/dose for 1 dose, then 6 to 12 mg/kg/day (maximum: 600 mg/day). Note: Duration depends upon infection site and severity (CDC, 2009). For patients with pulmonary disease (not delineated by severity), the IDSA recommends a duration of 6 to 12 months (Perfect, 2010). » [30]

« **Primary antifungal prophylaxis in pediatric oncology patients (guideline**

recommendations:
Science, 2014): Oral, IV:
Allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT): Infants ≥ 1 month, Children, and Adolescents <19 years: 6 to 12 mg/kg/day (maximum: 400 mg/day), begin at the start of conditioning; continue until engraftment
Allogeneic HSCT with grades 2 to 4 acute graft-versus-host-disease (GVHD) or chronic extensive GVHD: Begin with GVHD diagnosis, continue until GVHD resolves: Infants ≥ 1 month and Children <13 years: 6 to 12 mg/kg/day (maximum: 400 mg/day) Adolescents ≥ 13 years (where posaconazole is contraindicated): 6 to 12 mg/kg/day (maximum: 400 mg/day)
Autologous HSCT with neutropenia anticipated >7 days: Infants ≥ 1 month, Children, and Adolescents <19 years: 6 to 12 mg/kg/day (maximum: 400 mg/day), begin at the start of conditioning; continue until engraftment
Acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndromes (MDS): Infants ≥ 1 month, Children, and Adolescents <19 years: 6 to 12 mg/kg/day (maximum: 400 mg/day) during

chemotherapy associated neutropenia; alternative antifungals may be suggested for children ≥ 13 years in centers with a high local incidence of mold infections or if fluconazole is not available » [30]

Différence majeure dans la population pédiatrique	9 mois -13 ans : Dose unique orale 2mg/kg : • Taux d'élimination : 0.4 ml/min/kg • Demi-vie : 25h • Cmax :2.9 µg/mL 8mg/kg • Taux d'élimination : 0.51 ml/min/kg • Demi-vie : 19.5h • Cmax :9.8 µg/mL 5 – 15 ans: Dose multiple IV 2mg/kg • Taux d'élimination : 0.49 ml/min/kg • Demi-vie : 17.4h • Cmax :25.5 µg/mL • Vd :0.722 L/kg 4mg/kg • Taux d'élimination : 0.59 ml/min/kg • Demi-vie : 15.2h • Cmax :11.4 µg/mL • Vd :0.729 L/kg 8mg/kg • Taux d'élimination : 0.66 ml/min/kg • Demi-vie : 17.6h • Cmax :14.1 µg/mL Vd :1.069 L/kg « Chez des prématurés (gestation de 26 à 29	9 months -13 years : Single oral 2mg/kg : • Clearance : 0.4 ml/min/kg • Half-life : 25h • Cmax :2.9 µg/mL 8mg/kg • Clearance : 0.51 ml/min/kg • Half-life : 19.5h • Cmax :9.8 µg/mL 5 – 15 ans: Dose multiple IV 2mg/kg • Clearance : 0.49 ml/min/kg • Half-life : 17.4h • Cmax :25.5 µg/mL • Vdss :0.722 L/kg 4mg/kg • Clearance : 0.59 ml/min/kg • Half-life : 15.2h • Cmax :11.4 µg/mL • Vdss :0.729 L/kg 8mg/kg • Clearance : 0.66 ml/min/kg • Half-life : 17.6h • Cmax :14.1 µg/mL Vdss :1.069 L/kg « In premature newborns (gestational age 26 to 29	Information absente	Volume of Distribution : « 0.722 to 1.069 L/kg 1) Following multiple intravenous doses of fluconazole, the Vd at steady state in children age 5 to 15 years was 0.722 L/kg in children receiving 2 mg/kg (n=4), 0.729 L/kg receiving 4 mg/kg (n=5), and 1.069 L/kg receiving 8 mg/kg (n=7). 2) Mean volume of distribution in infants: 0.76 to 2.6 liters/kilogram (L/kg). » [28-29] Renal Clearance (rate): • « age 5 to 15 years, 0.4 to 0.66 mL/min/kg » [28-29] • « neonates, gestational age 26 to 29 weeks, 0.18 to 0.333 mL/min/kg 1) Following multiple intravenous doses of fluconazole, the clearance rate in children age 5 to 15 years was 0.49 mL/min/kg in children receiving 2 mg/kg (n=4), 0.59 mL/min/kg receiving 4 mg/kg (n=5), and 0.66 mL/min/kg receiving 8 mg/kg (n=7). Following a single oral dose of fluconazole, the clearance	Half-life: « Premature neonates (GA: 26-29 weeks): 73.6 hours • PNA: 6 days: 53 hours • PNA: 12 days: 47 hours Pediatric patients (9 months to 15 years): 9 months to 13 years: Oral: 19.5-25 hours 5-15 years: IV: 15-18 hours » [30]

semaines), le taux moyen d'élimination (c.v. en %) moins de 36 heures après la naissance se chiffrait à 0,180 mL/min/kg (avec un c.v. de 35 %, n = 7); il a augmenté graduellement jusqu'à une moyenne de 0,218 mL/min/kg (31 %, n = 9) 6 jours plus tard et à 0,333 mL/min/kg (56 %, n = 4) , 12 jours plus tard. De même, la demi-vie était de 73,6 heures; elle a diminué progressivement pour atteindre 53,2 heures en moyenne, 6 jours plus tard et 46,6 heures, 12 jours plus tard. » [25]

weeks), the mean (%cv) clearance within 36 hours of birth was 0.180 (35%, N=7) mL/min/kg, which increased with time to a mean of 0.218 (31%, N=9) mL/min/kg six days later and 0.333 (56%, N=4) mL/min/kg 12 days later. Similarly, the half-life was 73.6 hours, which decreased with time to a mean of 53.2 hours six days later and 46.6 hours 12 days later. » [26]

rate in children age 9 months to 13 years was 0.4 mL/min/kg in children receiving 2 mg/kg (n=14), and 0.51 mL/min/kg receiving 8 mg/kg (n=15). 2) In premature newborns, gestational age 26 to 29 weeks, the mean clearance within 36 hours of birth was 0.18 mL/min/kg, which increased with time to a mean of 0.218 mL/min/kg 6 days later, and 0.333 mL/min/kg 12 days later. » [28-29]

Elimination Half-life

« 15.2 to 25 hours

1) Following multiple intravenous doses of fluconazole, the half-life in children age 5 to 15 years was 17.4 hours in children receiving 2 mg/kg, 15.2 hours receiving 4 mg/kg, and 17.6 hours receiving 8 mg/kg. Following a single oral dose of fluconazole, the clearance rate in children age 9 months to 13 years was 25 hours in children receiving 2 mg/kg, and 19.5 hours receiving 8 mg/kg. 2) In premature newborns, gestational age 26 to 29 weeks, the half-life within 36 hours of birth was 73.6 hours, which decreased with time to a mean of 53.2 hours 6 days later, and 46.6 hours 12 days

later.
 3) Half-life is prolonged to approximately 71 hours in premature and neonates during the first weeks of life, then stabilizes around 21 hours during the first years of life (shorter than adults). » [28-29]

<p>Études dans la population pédiatrique</p>	<p>« Un essai comparatif mené en mode libre après répartition aléatoire a démontré que DIFLUCAN est efficace pour les candidoses buccales chez les enfants de 6 mois à 13 ans. » [25] « À l'issue d'une étude non comparative menée chez des enfants atteints de mycoses profondes graves, DIFLUCAN s'est révélé efficace pour traiter la candidémie (10 patients sur 11 ont guéri) et la candidose disséminée (5 patients sur 6 ont guéri ou bénéficié d'une amélioration de leur état). » [25] « DIFLUCAN s'est révélé efficace pour enrayer la méningite cryptococcique et la cryptococcose disséminée chez un groupe de 6 enfants traités dans le cadre d'un programme d'étude humanitaire portant sur DIFLUCAN pour le traitement des mycoses graves ou qui menacent la</p>	<p>« Oropharyngeal candidiasis: An open-label, comparative study of the efficacy and safety of DIFLUCAN (2-3 mg/kg/day) and oral nystatin (400,000 I.U. 4 times daily) in immunocompromised children with oropharyngeal candidiasis was conducted. Clinical and mycological response rates were higher in the children treated with fluconazole. » « An open-label, randomized, controlled trial has shown DIFLUCAN to be effective in the treatment of oropharyngeal candidiasis in children 6 months to 13 years of age. » [26] « The use of DIFLUCAN in children with cryptococcal meningitis, Candida esophagitis, or systemic Candida infections is supported by the efficacy shown for these indications in adults and by the results from</p>	<p>Information absente</p>	<p>Information absente</p>	<p>Information absente</p>
---	--	--	----------------------------	----------------------------	----------------------------

<p>vie du malade. On ne dispose d'aucun renseignement quant à l'efficacité du fluconazole pour le traitement de fond de la méningite cryptococcique chez l'enfant. » [25]</p> <p>« En outre, le fait que DIFLUCAN soit indiqué chez l'adulte pour traiter la méningite cryptococcique, la candidose oesophagienne et la candidose profonde vient plaider en faveur de l'administration de cet antifongique aux enfants souffrant de ces mêmes affections; il y a également les études de pharmacocinétique menées chez l'enfant qui y sont favorables, car elles ont démontré la proportionnalité des doses indiquées pour les enfants avec celles pour les adultes. » [25]</p> <p>« On a établi l'innocuité de DIFLUCAN chez l'enfant après l'avoir administré à 577 enfants âgés de 1 jour à 17 ans qui ont reçu des doses variant entre 1 et 15 mg/kg/jour durant des périodes variant entre 1 et 1616 jours » [25]</p> <p>« On n'a pas démontré l'efficacité de DIFLUCAN chez les nourrissons de moins de 6 mois.</p>	<p>several small noncomparative pediatric clinical studies. In addition, pharmacokinetic studies in children have established a dose proportionality between children and adults » [26]</p> <p>« In a noncomparative study of children with serious systemic fungal infections, most of which were candidemia, the effectiveness of DIFLUCAN was similar to that reported for the treatment of candidemia in adults. Of 17 subjects with culture-confirmed candidemia, 11 of 14 (79%) with baseline symptoms (3 were asymptomatic) had a clinical cure; 13/15 (87%) of evaluable patients had a mycologic cure at the end of treatment but two of these patients relapsed at 10 and 18 days, respectively, following cessation of therapy. »</p> <p>« The efficacy of DIFLUCAN for the suppression of cryptococcal meningitis was successful in 4 of 5 children treated in a compassionate-use study of fluconazole for the treatment of life-threatening or serious mycosis. There is no information regarding the</p>
---	---

Toutefois, on a traité sans problèmes un petit nombre de patients (29) dont l'âge variait entre 1 jour et 6 mois. » [25]
« Au cours d'essais cliniques de phase II et III menés aux États-Unis et en Europe, on a traité 577 jeunes patients âgés de 1 jour à 17 ans à l'aide de DIFLUCAN à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour durant une période allant jusqu'à 1616 jours. On a observé des effets indésirables liés au traitement chez 13 % des enfants. Les vomissements (5,4 %), la douleur abdominale (2,8 %), les nausées (2,3 %) et la diarrhée (2,1 %) ont été les effets le plus souvent rapportés. On a mis fin au traitement chez 2,6 % des patients à cause de réactions défavorables et chez 1,0 %, à cause d'anomalies des résultats d'analyse de laboratoire. Les anomalies des constantes biologiques étaient en majorité des élévations des taux de transaminases ou de phosphatases alcalines. » [25]

efficacy of fluconazole for primary treatment of cryptococcal meningitis in children. » [26]
« The safety profile of DIFLUCAN in children has been studied in 577 children ages 1 day to 17 years who received doses ranging from 1 to 15 mg/kg/day for 1 to 1,616 days. » [26]
« Efficacy of DIFLUCAN has not been established in infants less than 6 months of age. A small number of patients (29) ranging in age from 1 day to 6 months have been treated safely with DIFLUCAN. » [26]

Légende : FDA : Food and Drug Agency ; EMA : European Medicine Agency; C_{max} : concentration plasmatique maximale; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max}; T_{1/2} : temps de demi-vie d'élimination; ASC_{0→24h} ou AUC_{0→24h} OU SSC_{0→24h} : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps pour 24 heures; ASC_{0→∞} ou AUC_{0→∞} OU SSC_{0→∞} : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps extrapoler jusqu'à l'infini; V_d : Volume de distribution

Annexe 6 Stratégies de recherche Pubmed pour le fluconazole

Stratégies de recherche	Nombre d'articles identifiés	Nombre d'articles par sujet	Nombre d'articles pertinents (% pertinence)
("fluconazole"[MeSH Terms] OR "fluconazole"[All Fields]) AND (English[lang] OR French[lang])	9188	Trop d'articles pour être analysé rapidement	Non applicable
("fluconazole"[MeSH Terms] OR "fluconazole"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	6762	Trop d'articles pour être analysé rapidement	Non applicable
"Fluconazole/pharmacokinetics"[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])	341	Trop d'articles pour être analysé rapidement	Non applicable
"Fluconazole/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	256	Trop d'articles pour être analysé rapidement	Non applicable
("Child"[Mesh] AND "Infant"[Mesh]) AND "Fluconazole/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang])) AND (English[lang] OR French[lang])	4	Évaluation pharmacocinétique : 3 Étude d'efficacité : 1	3 (75%)
("Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]) AND "Fluconazole/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	23	Évaluation pharmacocinétique : 13 Pharmacocinétique de population : 2 Étude d'efficacité : 1 Quantification : 1 Revue : 5 Autres : 1	14 (61%)
(("Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) AND "Fluconazole/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	44	Évaluation pharmacocinétique : 16 Pharmacocinétique de population : 2 Étude in vitro et in vivo : 1 Étude d'efficacité : 6 Quantification : 1 Comparaison avec un autre médicament : 10 Revue : 5 Autres : 3	23 (52%)
("fluconazole"[MeSH Terms] OR "fluconazole"[All Fields]) AND "Pediatrics"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	8	Étude d'efficacité : 2 Revue : 4 Autre : 2	0 (0%)
"Fluconazole/pharmacokinetics"[Mesh] AND "Pediatrics"[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])	0	Aucun article à analyser	N/A