

# PHEL infos

## Quoi de neuf sur la liste des médicaments ?

Le 11 juin dernier, la Commission des médicaments des Hôpitaux de l'Est Lémanique a décidé d'apporter les changements suivants à la Liste des médicaments :

### Ajouts

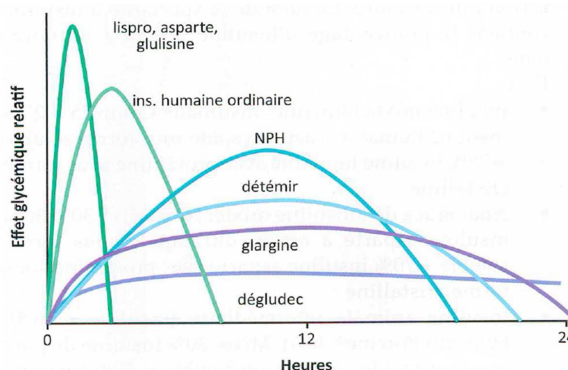
#### Tresiba®

L'insuline dégludec, officiellement indiquée dans le traitement du diabète sucré de l'adulte (type I et II), est un analogue de l'insuline humaine. Après injection sc, l'insuline dégludec se dépose sous forme de multi-hexamères dans les tissus sous-cutanés. Ce dépôt libère ensuite des monomères d'insuline (forme active), absorbés lentement et en continu dans la circulation. L'effet hypoglycémiant obtenu reste stable sur plus de 24 heures.

#### Administration

L'insuline dégludec s'administre une seule fois par jour. Une régularité d'horaire est conseillée pour pratiquer cette injection, bien que ce moment puisse varier d'un jour à l'autre sans conséquence délétère, à condition toutefois qu'un minimum de 8 heures soit respecté entre deux prises. Un essai mené par le fabricant (randomisée, non aveugle) a comparé l'administration d'insuline dégludec à intervalles irréguliers (écart entre les doses 8h et 40h) à des schémas fixes d'insuline glargine (Lantus®). L'efficacité de l'insuline dégludec « flexible » ne semblait pas inférieure à l'insuline glargine « fixe », du moins si l'on accepte de comparer à la fois deux produits et deux modes d'administration différents.

L'état d'équilibre est atteint au bout de 3 jours de traitement, délai durant lequel il est conseillé de ne pas modifier les doses. Un même intervalle est requis après chaque modification de dose.



▲ Profil d'action de différentes insulines

#### Effets indésirables

La nature et l'incidence des effets indésirables de Tresiba® ne diffèrent pas de ceux d'autres insulines basales : hypoglycémies, réactions au site



#### PHEL infos

est un organe d'information destiné au corps médical, aux infirmières et aux assistantes en pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique.

Rédaction du n° 58 : François Rouiller, pharmacien chef-adjoint

Adresse : Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique (PHEL), Bd Paderewski 3 1800 VEVEY

Tél. : 021 923 42 20

Fax : 021 923 42 31

E-Mail : nicolas.widmer@pHEL.ch francois.rouiller@pHEL.ch Site : www.pHEL.ch

### Sommaire :

- p.1 AJOUTS  
Tresiba®,
- p.3 Rappel : Prélèvement d'insuline dans des cartouches type « Penfill »  
Physiotens®,
- p.4 Escitalopram;
- p.6 RADIATIONS  
Rapidocaïne® 0,5%, Estracyt®, Retrovir®, Actisorb® grand format ;
- REPLACEMENTS  
Zincream® remplace Cicafissan®,
- p.7 Trinitrine®/ Nitroglycérine Streuli®, Pravalotin® devient Pravastatine, Torasem® devient Torasemide, Sintenyl® devient Fentanyl ;
- GENÉRIQUES  
Donépézil remplace Aricept®, Lévétiracetam remplace Keppra®, Lamotrigine remplace Lamictal®.

## ● Quoi de neuf sur la liste des médicaments ? (suite)

d'injection, lipodystrophie, œdèmes périphériques, prise de poids, etc. Aux Etats-Unis, l'autorisation de mise sur le marché pour Tresiba® a été refusée par la FDA, qui a exigé des études supplémentaires pour mieux cerner le risque de complications cardiovasculaires. L'EMA (European Medicines Agency) ainsi que Swissmedic ont quant à eux autorisé la commercialisation du produit.

### Comparaison avec d'autres insulines

Les études menées par l'industrie (1 année, randomisées, non aveugles, diabète de type I et II) ont démontré la **non-infériorité de l'insuline dégludec versus glargine** (Lantus®) en termes d'abaissement de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Plusieurs de ces comparaisons montrent une moindre incidence d'hypoglycémies avec Tresiba®, particulièrement la nuit (entre minuit et 5h.), mais cette différence reste faible ; le risque d'hypoglycémies graves est, quant à lui, jugé équivalent pour les deux produits. On n'a pas relevé de différence en termes d'effets cancérogènes. Cependant, on manque encore de recul pour déceler d'éventuels effets secondaires à long terme.

Manquent également des données sur les bénéfices cliniques de Tresiba® en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires ou de réduction des complications liées au diabète. Les patients « avec un problème cardio-vasculaire dans les 6 mois précédents : AVC, insuffisance cardiaque NYHA III-IV, infarctus du myocarde », comme ceux souffrant de « HTA sévère non contrôlée » ont en effet été exclus des études prises en considération par l'EMA. On peut également regretter qu'aucune étude comparative n'ait été conduite versus l'insuline isophane (NPH, Insulatard®), qui reste l'insuline basale la mieux documentée (mais qui s'administre en 2 injections par 24 h.).

### Insuffisance rénale

Une étude isolée (dont le fabricant est aussi partie prenante) semble indiquer qu'une adaptation de dosage n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Dans une telle situation, les paramètres pharmacocinétiques de l'insuline dégludec ne sont pas significativement altérés, comparés aux mesures effectués chez des patients dont la fonction rénale est normale. On peut, ici encore, regretter que des données cliniques ne confirment cet avantage potentiel,

les patients « avec atteinte de la fonction rénale ou hépatique » ayant été eux aussi exclus des études prises en considération par l'EMA.

### Risque d'erreur de dosage

Tresiba® est disponible en Europe sous deux concentrations différentes [100 UI/ml et 200 UI/ml (pas encore sur le marché suisse, mais annoncé)]. Cette insuline est la première à présenter un dosage supérieur à 100 UI/ml, ce qui pourrait induire les utilisateurs en erreur, d'autant plus que les deux styles actuellement commercialisés dans l'UE se ressemblent beaucoup. Les ampoules à 200 UI/ml ne seront pas introduites dans notre assortiment.

### Coûts

Les cartouches (« Penfill ») de Tresiba® sont 36% plus coûteuses que l'insuline Lantus® et 105% plus chères que Insulatard®.

### Décision de la Commission

Compte tenu des limitations sus-mentionnées, Tresiba® est introduit sur la liste des médicaments. Ceci, seulement aux conditions suivantes :

- Uniquement sous forme de cartouches de 3 ml (« Penfill ») [ces cartouches étant utilisées comme des ampoules multidoses et les prélèvements s'effectuant à l'aide d'une seringue à insuline à usage unique (voir ci-contre ►)].
- Prescription uniquement sur conseil du diabétologue
- Réévaluation annuelle du produit par la Commission des médicaments et les diabétologue à la lumière de la littérature et de l'expérience cliniques.
- Collaboration de la PHEL à l'élaboration de consignes de dosage et d'administration.

**Sources :** (1) NICE Evidence summary : new mdecine, ESNM24 : type 1 diabetes : insulin degludec ; NICE 10 septembre 2013 ; (2) NICE Evidence summary : new mdecine, ESNM25 : type 2 diabetes : insulin degludec ; NICE 10 septembre 2013 ; (3) Mathieu C. et al., Efficacy and Safety of Insulin Degludec in a Flexible Dosing Regimen vs Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes (BEGIN : Flex T1) : A 26-Week Randomized, Treat-to-Target Trial With a 26-Week Extension, *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98(3) : 1154-1162 ; (4) Donath M. Y., Degludec - une nouvelle insuline retard ; *Forum médicale Suisse* 2013 ; 13(48) : 994-995 ; (5) Insuline dégludec (Tresiba®) : des incertitudes sur les risques cardiovasculaires ; *Prescrire* 2014 / Tome 34 n°364 : 96-1 à 96-5 ; (6) EMA - CHMP assessment report - Tresiba. Procedure No. EMEA/H/C/002498, 20 September 2012 ; (7) *La Revue Prescrire*, fév 2014 / tome 34, n°364 ; (8) Heller S. et al., Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1) : a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial ; *The Lancet* 2012, 379 : 1489-1497 ; (9) Ratner R. E. et al., Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes : a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials ; *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013, 15 : 175-184 ; (10) Garber A.J. et al., Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2) : a phase 3, randomised, open-label,

## Rappel

### Prélèvement sûr et économique de l'insuline dans des flacons multi-doses ou des cartouches de type « Penfill »



①      ②      ③

Sur notre liste des médicaments, 3 insulines sont disponibles sous forme de cartouches de 3 ml, (100 UI/ml) :

- ① Novomix® 30 Penfill
- ② Lantus®
- ③ Tresiba® Penfill

Ces ampoules sont des cartouches de recharge prévues pour s'insérer dans des stylos injecteurs propres à chaque fabricant : OptiPen®,

ClikStar® ou JuniorSTAR® pour Lantus®; NovoPen® ou NovoPen Echo® pour Tresiba® ou Novomix®.

Il est cependant possible de prélever des doses d'insuline directement dans la cartouche à l'aide d'une seringue (si l'insuline prescrite n'existe pas en fiole multidose du type Humalog®). Les infirmier(ère)s peuvent y effectuer des prélèvements successifs et les administrer à plusieurs patients. Cette pratique hospitalière a pour but de diminuer les coûts des insulines en évitant qu'un stylo personnalisé de 3 ml (jetable ou rechargeable) soit utilisé pour chaque traitement. Ce mode d'administration est toutefois soumis aux conditions suivantes :

- Seulement pour les **injections sous-cutanées** (pour l'insuline rapide à administrer en iv continu, prélever la dose dans une ampoule neuve)
- Les ampoules non entamées se conservent au frigo jusqu'à la date d'expiration.
- Noter la **date du premier prélèvement** sur l'ampoule. La cartouche peut ensuite se conserver **durant 4 semaines au réfrigérateur**.
- **Désinfecter l'embout** de la cartouche, **laisser agir 20 secondes**, puis prélever le volume nécessaire avec une **seringue pour insuline** munie d'une **aiguille fine ad hoc**.

treat-to-target non-inferiority trial, The Lancet, Volume 379, Issue 9825, Pages 1498 - 1507, 21 April 2012; (11) Zinman B. et al., Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes : A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long); Diabetes Care 2012, 35 : 2464-7; (12) Dommer Schwaller J., Traiter le diabète par insuline et les analogues du GLP-1; PharManuel 2014, p.123-36; (13) Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC) Evaluation Report. The use of insulin degludec in diabetes mellitus. 15th Aug 2012. Available at: [http://rdtc.nhs.uk/sites/default/files/publications/insulin\\_degludec](http://rdtc.nhs.uk/sites/default/files/publications/insulin_degludec); (14) Insulin-degludec, Pharma-Kritik 2013; 35 (69) : 21-23; (15) Kiss I, Arold G, Roepstorff C, Böttcher SG, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. Clin Pharmacokinet. 2013;53(2):175-183; (16) Actions publiques Prescrire, Alerte : dangers d'une insuline à 200 UI/mL; Prescrire 2013, Tome 33/ 362 : 935.

**Ajout :** Tresiba® (insuline dégludec) sol inj 100 U/ml (ampoules « Penfill » de 3mL).

## Physiotens®

Physiotens® (moxonidine) fait partie des médicaments souvent prescrits en « hors-liste », mais dont on ne possède pas d'équivalent dans notre assortiment. La seule indication du médicament est le traitement de l'hypertension essentielle.

### Comparaisons

Proche de la clonidine (Catapressan®, sur la liste), la moxonidine appartient au groupe des agonistes sélectifs des récepteurs alpha-2 ayant un effet adrénergique central. L'effet au niveau du SNC entraîne une diminution de l'activité sympathique périphérique, ce qui conduit à une diminution de la résistance vasculaire périphérique et donc à une baisse de la tension artérielle. Le médicament a été promu à son lancement comme un antihypertenseur aussi efficace sur l'abaissement de la pression artérielle que l'aténolol, le captopril, la clonidine, l'énalapril, la nifedipine ou l'hydrochlorothiazide. Comparée à la clonidine, aux propriétés voisines, la moxonidine provoque moins de sédation, de fatigue et de sécheresse buccale. Elle n'a pas d'effet sur la fréquence cardiaque et n'entraîne pas de problèmes d'hypertension rebond. Une étude post-marketing effectuée sur 9000 patients a livré des conclusions encourageantes (efficacité sur la TA et bonne tolérance dans 89% des cas ; effets indésirables chez seulement 7% des patients).

### Peu d'actualité, sauf des avis de pharmacovigilance

Après ce départ en fanfare au début des années 2000, le nombre de publications s'est fait rare et plus critique. Aucun essai clinique comparatif n'est venu confirmer l'intérêt des alpha-2 agonistes dans la prévention des accidents cardio-vasculaires. Les dernières recommandations en matière de médication antihypertensive ignorent les alpha-2 agonistes ou ne les citent qu'en dernière ligne de traitement.

Les seules mentions récentes de cette classe de médicaments parues dans la littérature sont des avis de pharmacovigilance : une mortalité accrue a été constatée chez les insuffisants cardiaques sous moxonidine à forte dose ; on a également observé des dépressions sévères chez des patients traités.

### Effets indésirables, interactions, précautions

Les autres effets indésirables signalés sont de la sécheresse buccale, des nausées, de la constipation, de la fatigue, de l'anxiété, des troubles urinaires, des hypotensions, de la bradycardie et des perturbations de la glycémie. Les interactions de la moxonidine sont surtout pharmacodynamiques, exacerbant les effets indésirables d'autres médicaments (sédatifs, opiacés, bradycardisants, etc.) ; une baisse du seuil épiléptogène est également possible en présence d'un autre médicament augmentant le risque de convulsions. Éliminé pour plus de 90% par les reins, le médicament nécessite une adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale.

### Peu documenté, mais souvent prescrit

Délaissée par la recherche médicale, la moxonidine n'en reste pas moins prescrite dans nos hôpitaux à de nombreuses reprises, rarement en raison d'échecs de médicaments de la liste mais surtout parce que les patients sont arrivés avec ce traitement.

Malgré le manque d'évidences cliniques, la Commission admet Physiotens<sup>®</sup> sur la la liste des médicaments, principalement pour répondre à la demande des prescripteurs, mais en rappelant que cet antihypertenseur reste un agent thérapeutique de dernière ligne.

**Sources :** (1) Compendium suisse des médicaments, 2014 ; (2) 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults, JAMA. 2014;311(5):507-520; (3) La Revue Prescrire, décembre 2013, 33 : 362, p. 93 ; La Revue Prescrire, octobre 2008, 28 : 300, p.747 ; (4) Données « ordonnances hors-liste », PHEL 2013 – 2014.

**Ajout :** Physiotens<sup>®</sup> (moxonidine) comprimés pelliculés 0.2 mg « mite », 0.3 mg , 0.4 mg « forte ».

## Escitalopram

Plusieurs génériques de l'antidépresseur Ciprallex<sup>®</sup> (escitalopram) ont été récemment commercialisés. Les prescripteurs du médicament, très nombreux dans nos hôpitaux, acceptent rarement sa substitution par un médicament de la liste.

Ciprallex<sup>®</sup> appartient à la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ou SSRIs - Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors). L'escitalopram est un des deux énantiomères du citalopram (nom de marque original Seropram<sup>®</sup>). Le citalopram est donc un racémate, soit un mélange à parts égales des isomères S-citalopram et R-citalopram.

### Des médicaments équivalents ?

Les comparaisons entre Seropram<sup>®</sup> et Ciprallex<sup>®</sup> reposent sur la notion d'équipotence. Celle-ci part du principe que, des deux composants du racémate, seul l'escitalopram est actif contre la dépression. En conséquence, 10 mg d'escitalopram devraient exercer le même effet antidépresseur que 20 mg de citalopram. C'est du moins sur ce rapport que sont basées les études comparatives mentionnées ci-après.

Le fabricant semble avoir attendu l'échéance du brevet de Seropram<sup>®</sup> pour découvrir les vertus particulières du S-citalopram et lancer Ciprallex<sup>®</sup>. L'isomère actif avait été présenté comme une innovation avantageuse (sauf en matière de coût !), appelée à supplanter la formule racémique qui l'a précédée sur le marché. La stratégie n'est pas neuve depuis que la concurrence des génériques menace les monopoles pharmaceutiques.

Si on en croit la littérature et les arguments du fabricant, la proportion chimique 1:2 entre l'énantiomère actif et le racémate ne s'applique pas aussi linéairement à la réalité clinique. Diverses hypothèses tentent d'expliquer ces différences, mais attendent confirmation.

### Des comparaisons peu concluantes

Depuis sa commercialisation, Ciprallex<sup>®</sup> a plutôt bonne presse, peut-être parce qu'une majorité des publications évaluant les vertus du produit sont sponsorisées par le fabricant Lundbeck à des degrés divers. Une méta-analyse publiée dans *The Lancet* en 2009 (passant en revue 117 études) plaçait l'escitalopram et la sertraline en tête de 12 antidépresseurs de nouvelle génération (dont le citalopram), tant du point de vue de l'efficacité que de la bonne tolérance des médicaments comparés. Plusieurs auteurs remettent toutefois ces résultats en question pour des raisons méthodologiques - dont Grathleher et coll., qui ont mené une autre méta-analyse (203 études) la même année. Selon cette dernière source, de meilleure qualité méthodologique selon certains experts, il n'y a aucune preuve d'une plus-value

d'un antidépresseur de deuxième génération versus un autre en termes d'efficacité et de sécurité.

### Pas d'avantages pharmacoéconomiques

La supériorité de l'escitalopram sur le citalopram reste donc à démontrer, même en termes pharmacoéconomiques. Deux études récentes adoptant l'angle de vue financier arrivent à des conclusions opposées. Une analyse belge (basée sur les données du système national d'assurance-maladie - et dont deux des auteurs sont des employés de Lundbeck) estime que le rapport coût-efficacité de Cipralex® dans le traitement de la dépression majeure en fait l'antidépresseur de premier choix dans cette indication. À l'inverse, une étude des données de l'assurance-maladie en France trouve injustifiable le surcoût occasionné par la prescription d'escitalopram au détriment de citalopram.

### Effets indésirables cardiovasculaires

A ce débat s'est ajoutée une autre problématique en 2011. La firme Lundbeck, en accord avec Swissmedic, a signalé que le citalopram induisait « un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT ». Cet allongement de l'intervalle QT irait de pair avec un risque accru de troubles du rythme ventriculaire tels que torsades de pointes et arrêt cardiaque brutal. Le constat a conduit le fabricant à réduire la dose journalière maximale autorisée pour le produit à 40 mg (20 mg chez la personne âgée), ainsi qu'à ajouter des recommandations d'utilisation plus sévères à la notice de Seropram®. Ces mesures font suite à une prise de position de la FDA et ont été appliquées à l'échelon international. Certains pays ont étendu ces dispositions à l'escitalopram dont l'influence sur le QT a également été mise en évidence. Une étude américaine a montré un rapport significatif entre la dose de citalopram, d'escitalopram, d'amitriptyline et la longueur de l'intervalle QTc : une dose plus élevée de ces médicaments est associée à un intervalle plus long. La corrélation n'a pas été mise en évidence pour d'autres SSRIs. La mise en garde de Lundbeck a attiré l'attention des prescripteurs sur le citalopram, mais rien n'indique que l'effet indésirable signalé soit moins à craindre avec Cipralex®.

En résumé, on peut retenir les points suivants :

**INDICATION** : L'efficacité des antidépresseurs a été démontrée **surtout dans les dépressions sé-**

**vères**. Leur indication dans des formes légères de la maladie est controversée.

**EQUIPOTENCE** : l'équivalence thérapeutique **10 mg d'escitalopram = 20 mg de citalopram** n'a pas été invalidée par les études comparatives.

**PATIENT SOUS CIPRALEX® ADMIS A L'HÔPITAL** : L'équivalence ci-dessus devrait permettre de proposer le remplacement de Cipralex® par du citalopram générique (à dose équipotente). On peut toutefois admettre qu'un changement de médication chez un patient dépressif peut s'avérer une source d'anxiété.

**NOUVEAU TRAITEMENT** : Quand il s'agit d'initier un traitement antidépresseur, le citalopram reste un médicament efficace et économique (s'il est prescrit sous forme générique). La sertraline (générique) offre une alternative avantageuse, aussi efficace et bien tolérée que l'escitalopram et de surcroît, moins chère.

**DOSES** : La dose usuelle d'escitalopram s'élève à 10 mg par jour, celle de citalopram, à 20 mg par jour. Pour le patient de plus de 65 ans, les doses de départ devraient être de 10 mg de citalopram, de 5 mg d'escitalopram et de 50 mg de sertraline. Les doses maximales pour cette catégorie de patients sont de 20 mg pour le citalopram et de 10 mg d'escitalopram. Si le citalopram ne donne pas satisfaction, un passage à l'escitalopram ou à la sertraline, médicaments réputés plus efficaces, est à préférer à un dépassement des doses recommandées.

**RISQUE CARDIOVASCULAIRE** : La prescription de citalopram ou d'escitalopram devrait prendre en compte les précautions d'emploi et les risques d'interactions liés à l'influence de ces médicaments sur l'allongement de l'intervalle QT.

**COÛT** : Selon l'équivalence ci-dessus, les génériques de l'escitalopram et ceux du citalopram ont un prix comparable.

**Sources** : (1) Windischberger C. et al., Area-specific modulation of neural activation comparing escitalopram and citalopram revealed by pharmacofMRI : A randomized cross-over study, *Neuroimage* 49 (2010) 1161-1170 ; (2) Sanchez C. et al., Escitalopram versus citalopram : the surprising role of the R-enantiomer, *Psychopharmacology* (2004) 174 : 163-176 ; (3) Cipriani A. et al., Comparative efficacy and acceptability Of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis, *The Lancet*, Volume 373, Issue 9665, 28 February-6 March 2009, Pages 746-758 ; (4) Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Lohr KN. Ranking antidepressants. *Lancet* 2009;373:1761; author reply 1761-2 ; (5) Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants : Background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;149:734-50 ; (6) *Minerva Online* 2012-06-28 ; (7) Tumer E. H., Selective Publication of

Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy, *N Engl J Med* 2008; 358:252-260. January 17, 2008 ; (8) Moreno S. et al., Novel methods to deal with publication biases: secondary analysis of antidepressant trials in the FDA trial registry database and related journal publications, *BMJ*. 2009; 339: b2981 ; (9) Annemans L. et al., Cost-Effectiveness Analysis of Pharmaceutical Treatment Options in the First-Line Management of Major Depressive Disorder in Belgium, *Pharmacoeconomics* (2014) 32:479–493 ; (10) Alkhafaji A.A. et al., Impact of evergreening on patients and health insurance: a meta analysis and reimbursement cost analysis of citalopram/escitalopram antidepressants, *BMC Medicine* 2012, 10:142, <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/142> (consulté le 13.5.2014) ; (11) Alkhafaji A.A. et al., Impact of evergreening on patients and health insurance: a meta analysis and reimbursement cost analysis of citalopram/escitalopram antidepressants, *BMC Medicine* 2012, 10:142, <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/142> (consulté le 13.5.2014) ; (12) FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide), 28 août 2011 ; (13) FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses, 28 mars 2012 ; (14) Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013;346:288 [commenté dans *Minerva* 2013; 12 (10): 127-128 - <http://www.minerva-ebm.be/fr/article.asp?id=2396> (consulté le 13 mai 2014)] ; (15) Fournier J. C. et al., Antidepressant drug effects and depression severity – A patient-level meta-analysis, *JAMA*, 6 janvier 2010, vol 303, n° 1, 47-53.

**Ajout :** escitalopram (générique de Cipralex®), comprimés 10 et 20 mg.

**Radiations**

**⊙ Rapidocaïne® 0,5%**

| Nom de marque             | Forme galénique | Concentration & volume |
|---------------------------|-----------------|------------------------|
| RAPIDOCAINE               | amp             | 1%, 5 ml               |
|                           | amp             | 2%, 5 ml               |
|                           | fiolle          | 1%, 20 ml              |
|                           | fiolle          | 2%, 20 ml              |
| LIDOCAINE CO <sub>2</sub> | amp             | 2%, 20 ml              |

Les ampoules de l'anesthésique local Rapidocaïne® 20 ml à 0,5%, inutilisées, sont retirées de l'assortiment. Les autres ampoules de lidocaïne qui figurent sur notre liste des médicaments restent dans le stock :

**Retrait :** Rapidocaïne® 0,5% ampoule 20 ml.

**⊙ Estracyt®**

L'estramustine (Estracyt®) par voie orale, cytostatique indiqué dans le traitement du carcinome prostatique, n'est plus prescrit.

**Retrait :** Estracyt® (estramustine) caps. 140 mg.

**⊙ Retrovir®**

La zidovudine (AZT), un des premiers antirétroviraux anti-HIV mis sur le marché, a été supplanté par de nouveaux traitements associant d'autres antiviraux (voir **PHEL Infos** n°57).

**Retrait :** Retrovir® (zidovudine) caps. 250 mg.

**⊙ Actisorb® 19 x 10,5 cm**

La gamme Actisorb® comprend plusieurs formats de compresses non adhésives destinées au traitement des plaies exsudatives infectées et des plaies malodorantes. Le pansement est une combinaison multicouche d'argent et de charbon actif qui absorbe les débris de la plaie, réduit la prolifération des bactéries et exerce un effet désodorisant. Le plus grand des formats d'Actisorb® figurant dans notre assortiment n'est jamais demandé, contrairement aux compresses plus petites (6,5 x 9,5 cm et 10,5 x 10,5 cm, qui restent en stock), sans doute mieux adaptées aux situations cliniques rencontrées dans nos hôpitaux.

**Retrait :** Actisorb® (argent + charbon actif) compresses 19 x 10,5 cm.

**Remplacements**

**⊙ Zincream® remplace Cicafissan®**

La pâte Cicafissan®, retirée du marché, contenait 10% d'oxyde de zinc ainsi que du sous-nitrate de bismuth, un sel insoluble utilisé dans le traitement des plaies, des brûlures et des eczémas, mais tombé en obsolescence et de la caséine, protéine d'origine lactée dont le rôle thérapeutique est mal documenté. En revanche, on sait que les protéines de lait sont parfois responsables d'allergies et d'eczémas.

Deux préparations comparables figurent déjà sur la liste des médicaments, respectivement plus et moins riches en oxyde de zinc : Oxyplastine®, utilisé principalement pour les soins du siège chez les bébés, est composé de presque 50% d'oxyde de zinc, une teneur qui lui donne une consistance de pâte ; VitaHexin® n'en contient que 5%, ainsi que

du dexpanthenol et de la chlohexidine qui en font une crème désinfectante et vulnérable.

La préparation Zincream® (20% d'oxyde de zinc), qui fait l'objet de demandes fréquentes de la part de nos partenaires EMS, présente une consistance et une concentration proches de celles de Cicafissan®.

**Ajout :** Zincream® (oxyde de zinc 20%) pâte 50 g ;

**Retrait :** Cicafissan® (caséine lactée + oxyde de zinc 10% + sous nitrate de bismuth) pâte 50 g.

## Trinitrine® remplacée par Nitroglycérine Streuli®

La spécialité Trinitrine Laleuf® (*nitroglycérine*) a été retirée du marché. En octobre 2010, la Commission avait décidé de ne garder sur la liste qu'une seule spécialité de capsules à croquer de nitroglycérine pour traiter les crises d'angor. Trinitrine® avait été sélectionnée en raison d'un dosage faible (0,15 mg par capsule). La seule alternative pouvant pallier à cette disparition est le produit Nitroglycérine Streuli® dont chaque capsule contient 0,8 mg de principe actif par capsule, soit 5 fois plus que Trinitrine®. Ce changement de dosage impose une posologie plus prudente :

### Attention au changement de dosage :

Trinitrine® (nitroglycérine 0,15 mg)

est remplacé par

**Nitroglycérine Streuli®** (nitroglycérine 0,8 mg)

Nouvelle posologie standard :

**1 gélule en cas de crise d'angor**

(Ne pas dépasser la posologie de 5 gélules/jour)

**Ajout :** Nitroglycérine Streuli® (*nitroglycérine*) capsules à croquer **0,8 mg** ;

**Retrait :** Trinitrine Laleuf® (*nitroglycérine*) dragées à croquer 0,15 mg.

## Changements de nom

### Pravalotin® devient Pravastatine, Torasem® devient Torasémide, Sintenyl® devient Fentanyl

Pour ces trois produits, les fabricants Mepha et Sintetica renoncent aux appellations commerciales pour adopter la DCI (Dénomination Commune Internationale). Ce changement est conforme aux souhaits de la Commission des médicaments, qui privilégie les noms chimiques (ou « génériques ») des principes actifs à ceux de marques déposées. Cette uniformisation lève les risques de confusion et diminue l'emprise de l'industrie sur le choix ou l'échange de génériques.

**Pravastatine** (hypolipémiant, inhibiteur de la HMG-CoA réductase) :

- **Ancien :** Pravalotin® comprimés 20 et 40 mg
- **Nouveau :** Pravastatine comprimés 20 et 40 mg (l'aspect des comprimés a changé)

**Torasémide** (diurétique de l'anse) :

- **Ancien :** Torasem® comprimés 5, 10 et 200 mg
- **Nouveau :** Torasémide comprimés 5, 10 et 200 mg (la galénique ne change pas)

**Fentanyl** (analgésique opioïde) :

- **Ancien :** Sintenyl® ampoules 0,1mg/2 ml et 0,5mg/10 ml
- **Nouveau :** Fentanyl ampoules 0,1mg/2 ml et 0,5mg/10 ml (la galénique ne change pas)

**Génériques****Donépézil**

Des copies de médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer arrivent sur le marché. Ainsi, l'inhibiteur de la cholinestérase Aricept® (*donépézil*) sera remplacé par son générique.

**Ajout :** **Donépézil** comprimés 5 et 10 mg ;

**Retrait :** Aricept® comprimés 5 et 10 mg.

**Antiépileptiques****(lamotrigine & lévétiracetam)**

Deux anticonvulsifiants figurant dans notre assortiment sous leur nom de marque original [Lamictal® (*lamotrigine*) et Keppra® (*lévétiracetam*) sont maintenant commercialisés sous forme de génériques plus avantageux. On a pu craindre, avec certaines copies d'antiépileptiques, qu'elles ne garantissent pas le même effet protecteur que l'original. Mais cette inquiétude concernait surtout les préparations à effet prolongé, dont le profil de libération dépendait de la forme galénique. En l'occurrence, il s'agit de comprimés sans action retard. La présentation du médicament ne devrait donc pas affecter la bioéquivalence entre original et génériques.

**Lamotrigine :**

- **Retrait :** Lamictal® comprimés (dispersibles/à croquer) 25, 50 et 100 mg ;
- **Nouveau :** **Lamotrigine** (générique) comprimés 25, 50 et 100 mg.

**Lévétiracetam :**

- **Retrait :** Keppra® comprimés 500 et 1000 mg ;
- **Nouveau :** **Lévétiracetam** (générique) comprimés 500 et 1000 mg.