

PHEL infos

Quoi de neuf sur la liste des médicaments ?

Le 4 mars dernier, la Commission des médicaments des Hôpitaux de l'Est Lémanique a décidé d'apporter les changements suivants à la Liste des médicaments :

Ajouts

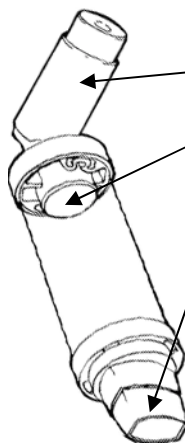
Chambres d'inhalation

Les chambres d'inhalation (*spacers*) facilitent et rendent plus efficaces l'administration d'anti-asthmatiques en sprays nébuliseurs. Les comités internationaux GINA (Global Initiative for Asthma) et GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) préconisent leur utilisation, soulignant leurs trois principaux avantages :

- Ils rendent indépendantes l'action de déclencher le spray et celle d'inhaler le nébulisé, donc aident les patients qui peinent à synchroniser les deux mouvements.
- Ils opèrent une sélection mécanique des particules émises par l'aérosol-doseur. Les plus larges, qui se déposent inutilement dans l'oropharynx lors d'une inhalation sans spacer, sont retenues sur les parois de la chambre. Le patient n'inspire dès lors que les gouttelettes suffisamment fines pour atteindre les alvéoles pulmonaires, cibles du traitement.
- Les utilisateurs peuvent y adapter un masque facial, dispositif souvent indispensable en pédiatrie.

L'efficacité des chambres d'inhalation n'est pas inférieure à celle des nébuliseurs électriques utilisés à l'hôpital, d'après une revue Cochrane de 2009. La sécurité d'emploi des spacers nécessite cependant des mesures d'hygiène et un entretien régulier. Les dispositifs Aerochamber® s'adaptent à tous les aérosols-doseurs commercialisés en Suisse et existent

en trois formats, adaptés à l'âge des patients. Ils sont déjà disponibles dans l'assortiment de la PHEL et prescriptibles via RefMed, mais ne figuraient pas formellement sur notre liste.



Mode d'emploi :

1. Retirer le capuchon de l'aérosol-doseur et le secouer ;
2. Tenir l'aérosol verticalement, embout buccal en bas et l'insérer dans l'ouverture de la chambre d'inhalation ;
3. Serrer l'embout buccal avec les lèvres (bien refermer la bouche sur l'embout) ; si on utilise un masque (pédiatrie), administrer 1 dose de spray dans la chambre, en appuyant sur l'aérosol ;



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° 60 :
François Rouiller,
pharmacien chef-adjoint

Adresse :
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique
(PHEL),
Bd Paderewski 3
1800 VEVEY
Tél.: 021 923 42 00
Fax : 021 923 42 31
E-Mail :
nicolas.widmer@pHEL.ch
francois.rouiller@pHEL.ch
Site : www.pHEL.ch

Sommaire :

- p.1 AJOUTS
Chambres d'inhalation ;
- p.2 REMPLACEMENTS
Vitamin B6 change de fournisseur,
Scopoderm® remplace Transcop®,
Trajenta® remplace Januvia® ;
- p.3 Bactrim® remplace Nopil®,
Tegaderm CHG® remplace Biopatch® ;
- p.4 RETRAITS
Progynova® & Estradot® ; Fibrolan® ;
CHANGEMENT DE STATUT
Robinul® - Robinul-Néostigmine® ;
- p.5 RETOUR SUR LA LISTE
Fortam® ;
GENÉRIQUES
Ketamine Sintetica® remplace Ketalar® ;
DIFFICULTÉS D'OBTENTION
Nitroprussiate.

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

6. Inspirer calmement et profondément par la bouche (5 respirations) et expirer par la bouche ou inspirer lentement et profondément par la bouche puis retenir la respiration pendant 10 sec. En pédiatrie, s'assurer que l'enfant ne respire pas par le nez, mais uniquement par la bouche (pincer le nez au besoin) ;
7. Retirer la chambre et expirer lentement ;
8. Attendre 5 à 10 respirations avant la bouffée suivante puis reprendre la procédure à partir du point 2 ;
9. Oter le spray et replacer le capuchon sur l'embout buccal ;
10. Se rincer la bouche en cas d'inhalation de corticostéroïdes.



Ajout : Aerochamber Plus[®] appareil d'aide à l'inhalation avec valve [3 formats : bébé (0-18 mois, orange), petit enfant (1-5 ans, jaune) et enfant/adulte (dès 5 ans, bleu)].

Sources : (1) <http://www.ginasthma.org/>, site consulté le 13.2.2015 ; (2) <http://www.goldcopd.org/>, site consulté le 13.2.2015 ; (3) Soren Pedersen for the GINA Science Committee, Spacer devices, 21 May 2003, en ligne sur <http://www.ginasthma.org/Spacer-Devices> ; (4) Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH, Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Review) The Cochrane Library 2009, Issue 1. En ligne sous <http://openaccess.sgul.ac.uk/2699/1/CD000052.pdf> ; (5) http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/chambre_inhaler.pdf, site consulté le 13.02.2015.

Remplacements

● Vitamin B6 change de fournisseur

En 2010, la Commission avait décidé de remplacer sur la liste les ampoules de Vitamine B6 Streuli[®] (arrêt de commercialisation) par le produit allemand Vitamin B6 Ratiopharm[®] 50 mg/ml, faute d'alternative sur le marché suisse. Récemment, la firme Ratiopharm a,

à son tour, retiré sa spécialité, tandis que la maison Streuli a réintroduit la sienne dans le commerce. La solution imposée par le marché consiste donc au retour à la formule antérieure, Vitamine B6 Streuli[®], même si le dosage de la préparation (100 mg/2 ml) reste élevé pour les besoins usuels.

Bien que rarement prescrites sous forme injectable dans nos hôpitaux, les ampoules de pyridoxine doivent rester dans le stock d'antidotes de la PHEL (en cas d'intoxication par l'hydrazine et ses dérivés).

Ajout : Vitamin B6 Streuli[®], ampoules 100 mg/2 ml.

Retrait : Vitamine B6 Ratiopharm[®], ampoules 100 mg/2 ml.

● Scopoderm[®] remplace Transcop[®]

Transcop[®] patch 1.5 mg (produit italien, hors-commerce) sera remplacé par Scopoderm[®] patch (spécialité allemande) au même dosage. Il n'existe plus de système transdermique de scopolamine sur le marché suisse. Initialement commercialisés contre les maux de voyage, ces patchs atropiniques sont surtout utilisés en soins palliatifs, pour tarir les sécrétions bronchiques que les patients en fin de vie ne sont plus en mesure d'évacuer.

Ajout : Scopoderm[®] patch transdermique 1.5 mg (libérant 1,0 mg de scopolamine par 72 h).

Retrait : Transcop[®] patch transdermique 1.5 mg.

● Trajenta[®] remplace Januvia[®]

La linagliptine (Trajenta[®]) et la sitagliptine (Januvia[®]) appartiennent au groupe des gliptines, une famille d'antidiabétiques qui agissent en inhibant l'activité de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), ce qui limite la dégradation des incrétones, des cytokines et d'autres peptides. L'inhibition des incrétones, qui stimulent la libération d'insuline lors des repas et diminuent la production de glucagon, permet d'abaisser la glycémie.

La prise en charge des patients diabétiques commence toujours par des mesures hygiéno-diététiques,

additionnées ou non à un traitement médicamenteux. Le médicament de premier choix est la metformine. Sa balance bénéfice-risque est la plus favorable des antidiabétiques oraux, avec une diminution de la mortalité démontrée. La thérapie commence en général par une monothérapie. Si celle-ci n'est pas suffisante, des combinaisons peuvent être mise en place, en priorité avec une sulfonyleurée. Les gliptines ne sont pas considérées comme un traitement de premier choix.

Les gliptines permettent d'abaisser l'hémoglobine glyquée (HbA1c) d'environ 0.4 à 0.7%, un score inférieur à celui qui est obtenu avec la metformine et les sulfonyleurées (1-2%). Les études n'ont pas pu montrer que les gliptines diminuent les complications micro et macro-vasculaires du diabète (à la différence de la metformine).

Les gliptines ont des profils d'effets indésirables comparables. Les symptômes d'intolérance les plus fréquents sont :

- Maux de têtes
- Infections respiratoires hautes, infections urinaires
- Hypoglycémie en association avec une insuline, une sulfonyleurée ou une insuffisance rénale
- Arthralgies
- Troubles gastro-intestinaux
- Augmentation de l'acide urique (linagliptine)
- Œdèmes périphériques (saxagliptine, sitagliptine)
- Augmentation des ALT.

Plus rarement, des réactions graves ont aussi été observées :

- Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angio-œdème, syndrome de Stevens Johnson)
- Pancréatites, hépatites
- Dépression (sitagliptine)
- Augmentation de la créatinine (saxagliptine)
- Augmentation du poids avec la linagliptine.

En cas d'insuffisance rénale (IR), la sitagliptine ne peut être utilisée qu'à condition d'adapter la posologie du médicament (si la clairance à la créatinine est inférieure à 50 ml/min). La linagliptine présente l'avantage de ne pas nécessiter d'adaptation posologique chez les patients dont la fonction rénale est altérée, ce qui a motivé la Commission à l'introduire sur la liste à la place de Januvia®. La prudence reste cependant de rigueur, car le risque d'effets indésirables plus fréquents n'est pas exclu en présence d'IR.

Ajout : Trajenta® (linagliptine) comprimés 5 mg.

Retrait : Januvia® (sitagliptine) comprimés 25, 50 et 100 mg.

Sources : (1) UpToDate : DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus, consulté le 03.02.15 ; (2) Vildagliptine en association : Ecarter cette gliptine comme les autres ; Prescrire 2014 ; 34 (365) :170 ; (3) Diabète de type 2 et metformine_ Premier choix en monothérapie : preuves d'efficacité fragiles, mais effets indésirables connus et acceptables ; Prescrire 2014 ; 34 (369) :519-23 ; (4) Linagliptine un nouvel inhibiteur de la DPP-4 contre le diabète de type 2, The Medical Letter 2011 ;33 (15) :57-58 ; (5) Linagliptine (Trajenta®) : non aux gliptines !, Prescrire 2012 ; 32 (347) ; (6) Quel médicament utiliser après la metformine pour traiter le diabète de type 2, The Medical Letter 2012;34 (17) :67-68 ; (7) Sitagliptine à 50mg : dosage faible à éviter aussi, Prescrire 2013 ; 33 (362) : 900.

Bactrim® remplace Nopil®

Le fabricant de l'anti-infectieux Nopil® (sulfaméthoxazole + triméthoprim, générique de Bactrim®) ne commercialise plus que les formes orales du médicament. Les seules ampoules injectables sur le marché (concentré pour perfusion i.v. 400/80mg) sont celles de la marque originale, Bactrim®.

Bien que peu prescrite, une forme parentérale de cotrimoxazole garde son utilité à l'hôpital en particulier dans le traitement des pneumonies à *Pneumocystis carinii*.

La Commission a préféré regrouper les présentations per os et injectables sous une même appellation et, par conséquent, revenir à la marque originale du produit (Bactrim®).

A noter que le sirop Bactrim®, qui remplacera également son équivalent de la gamme Nopil® lorsque le stock de la PHEL sera épuisé, sera importé de France, car la commercialisation de Bactrim® sirop (comme celle de Nopil® sirop) a été arrêtée en Suisse.

Ajout : Bactrim® ampoules 400 mg + 80 mg/5 ml ; comprimés « forte » 800 mg + 160 mg ; sirop 200 mg + 40 mg/5 ml.

Retrait : Nopil®, mêmes présentations et dosages.

Tegaderm CHG® remplace Biopatch®

En juin 2012, la Commission avait refusé de remplacer les dispositifs Biopatch®, des disques de mousse imbibés de chlorhexidine qui protègent efficacement les cathéters centraux des infections, par

un article concurrent, Tegaderm CHG®. Les membres de la Commission préféreraient attendre une évaluation comparative du service des soins intensifs du CHUV, alors en cours.

L'évaluation du CHUV, maintenant terminée, a abouti à deux conclusions : le nombre d'infections n'a pas augmenté sous Tegaderm CHG® ; ce dernier article a été jugé plus pratique par les soignants. Les infirmier(ère)s de l'HRC font remarquer que les disques Biopatch®, opaques, masquent l'emplacement de la ponction. Tegaderm CHG®, plaque de gel diffusant de la chlorhexidine en tampon transparent, permet un contrôle visuel permanent du site d'insertion. Le dispositif est auto-adhésif et n'exige pas la pose d'un pansement fixatif supplémentaire, comme cela est le cas avec Biopatch®. Les services de soins intensifs des sites chablaisiens approvisionnés par l'ICHV ont déjà opté pour Tegaderm CHG®.

Ces différents arguments ont amené la Commission à revoir sa position et à adopter les modifications souhaitées par les infirmier(ère)s.

Ajout : Tegaderm CHG® pansement de fixation diffusant de la chlorhexidine, 10 x 12 cm et 10 x 15,5 cm ;

Retrait : Biopatch® disques diffusant de la chlorhexidine ø 2,5 cm / trou 4 mm .

Retraits

Progynova® & Estradot®

Il existe sur le marché de nombreuses préparations (à divers dosages et sous diverses formes galéniques) à base d'oestrogènes indiquées dans « le traitement de substitution lors de symptômes dus à la ménopause ». Les deux spécialités d'estradiol figurant sur notre liste des médicaments (les patchs transdermiques Estradot® 50 µg/24h et les dragées de Progynova® 2 mg) sont très rarement demandées. Lorsque des patientes admises à l'hôpital bénéficient d'une substitution hormonale à base d'oestrogènes, le médecin préfère poursuivre le médicament prescrit en ambulatoire, dont le dosage et la présentation diffèrent souvent des préparations tenues en stock par la PHEL. Ce type de traitement fait presque systématiquement l'objet de prescriptions hors-liste.

Retraits : (estradiol) Estradot® patch 50 µg/24 h ; Progynova® dragées 2 mg ;

Fibrolan®

Fibrolan®, un onguent vulnéraire utilisé pour la déterision enzymatique des plaies, est retiré du commerce. Ce type de préparation, qui contient une enzyme dégradant les débris de collagène et autres détritiques protéiques retardant la cicatrisation, est très peu demandé. On lui préfère désormais des solutions ou des gels comme Prontosan®, aux propriétés désinfectantes (polihexanide) et nettoyantes (tensio-actif).

Retrait : Fibrolan® (fibrinolysine + désoxyribonucléase), pommade 30 g.

Changement de statut liste/hors-liste

Robinul® sur la liste Robinul-néostigmine® hors-liste

Robinul® (glycopyrronium, anticholinergique seul), ne figurait pas jusqu'ici sur notre liste des médicaments. Retiré du marché suisse, il a été remplacé par une spécialité importée d'Allemagne. Le glycopyrronium est souvent prescrit en soins palliatifs pour diminuer l'embarras respiratoire et les sécrétions trachéo-bronchiques. Cet usage, quoique répandu, est toujours considéré comme « off-label ».

La préparation Robinul-Néostigmine®, qui combine le glycopyrronium à un anticholinestérasique (néostigmine), est utilisée en anesthésie pour « lever le bloc neuromusculaire résiduel non-dépolarisant (compétitif) » après administration de curarissants. La néostigmine, qui assure cette action antagoniste, peut toutefois exercer des effets muscariniques indésirables (bradycardie, augmentation des sécrétions oropharyngées, bronchospasmes). Raison pour laquelle la molécule est associée à un anticholinergique, qui prévient ces symptômes. Robinul-Néostigmine®, ne peut donc remplacer Robinul®, les effets et les indications des 2 formules étant différents, voire opposés.

Des confusions entre les deux médicaments sont toutefois survenues dans nos hôpitaux. Robinul-

Néostigmine® a été ordonné à des patients qui auraient dû recevoir Robinul®. Le fait que seul Robinul-Néostigmine® figure sur notre liste, dans le programme Predimed et au sommaire du Compendium a peut-être induit en erreur les médecins. Ces incidents ont amené la Commission de Pharmacovigilance de l'HRC à proposer des mesures pour éviter qu'ils se reproduisent.

La Commission des médicaments a choisi de suivre ces recommandations. Une première démarche a été de retirer Robinul-Néostigmine® de la liste (le produit restant disponible en « hors-liste » pour les anesthésistes, ses seuls prescripteurs). A l'inverse, Robinul® a été ajouté à la liste et apparaîtra par défaut comme premier choix dans les logiciels de prescription.

Passe en « hors-liste » : Robinul Néostigmine® [Combinaison parasymphaticomimétique + anticholinestérasique (*glycopyrrolonium* + *néostigmine*)] ampoules 0.5 mg + 2 mg /1 ml ;

Ajout à la liste : Robinul® (*glycopyrrolonium*, parasymphaticomimétique seul) ampoule 0,2 mg/1 ml.

Retour sur la liste

Fortam®

L'antibiotique injectable *ceftazidime* (Fortam®) est une céphalosporine de 3ème génération active contre *Pseudomonas*. En novembre passé, la Commission avait été informée tardivement du « retrait » de la spécialité. Mis devant un fait qu'ils croyaient accompli, les membres avaient décidé de radier le médicament de la liste tout en proposant des alternatives (méro-pénème ou combinaison piperacilline/tazobactam). Il s'avère, après enquête, que cette disparition était en réalité transitoire. Les flacons à 500 mg et 2 g de Fortam® sont à nouveau disponibles sur le marché.

La Commission a jugé pertinent de réintroduire la *ceftazidime* dans notre assortiment. Son spectre d'activité en fait un agent infectieux utile à l'hôpital.

Rajout : Fortam® (*ceftazidime*) amp. 500 mg et 2 g.

Génériques

Ketamine Sintetica® remplace Ketalar®

Ketamine Sintetica® (*kétamine*, anesthésique général, 10 mg/ml) est un générique de Ketalar® que les anesthésistes de nos hôpitaux connaissent déjà puisqu'il a remplacé transitoirement le produit original, qui manquait sur le marché.

Le générique a la même concentration que Ketalar® mais les ampoules sont moins volumineuses (10 ml au lieu de 20), ce qui ne semble pas poser de difficulté particulière pour les utilisateurs. Son prix est plus avantageux.

A noter que Ketalar® solution injection 500 mg/10 ml (50 mg/ml) est toujours disponible et présent dans notre assortiment. Il n'existe pas de générique de ces ampoules plus concentrées.

Retrait : Ketalar® (*kétamine*), ampoules 10 mg/ml, 20 ml.

Ajout : Ketamine Sintetica® (générique), ampoules 10 mg/ml, 10 ml.

Difficultés d'obtention

Nitroprussiate

Lorsque les ampoules de Nipruss® (*nitroprussiate*) ont été retirées du marché en 2013, la Commission avait opté pour leur remplacement par une spécialité française, Nitriate 50 mg/4 ml. Malheureusement, il n'est plus possible d'importer le produit, son usage étant désormais réservé aux seuls hôpitaux français. La spécialité espagnole (Nitroprussiat Fides® amp 50 mg/5 ml), dont la PHEL tient encore quelques ampoules en stock, semble elle aussi manquer sur le marché. Des ampoules de Nipride® (*nitroprussiate* 50 mg/2 ml) peuvent encore être importées du Canada, mais à un prix très élevé et sans garantie d'une obtention rapide. La situation reste donc incertaine. Rien n'indique que ces problèmes d'approvisionnement international trouvent des solutions durables.

Le nitroprussiate est actuellement utilisé par les équipes de soins intensifs pour la gestion des problèmes d'hypertension sévère. C'est un vasodilatateur direct, d'action courte. Son mode d'action est lié à la production de groupes NO qui, en activant la guanylate cyclase, vont permettre d'inhiber l'entrée du calcium au niveau des muscles lisses vasculaires.

La nicardipine, alternative possible

Vu les incertitudes actuelles, la Commission a jugé prudent de prévoir une alternative au nitroprussiate, au cas où les menaces de rupture d'approvisionnement devenaient réalité. La nicardipine, également injectable, présente un profil d'indications comparable : hypertension maligne, encéphalopathie hypertensive, dissection aortique et décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire et pré-éclampsies.

La nicardipine appartient à la famille des inhibiteurs des canaux-calciques lents. Elle inhibe l'entrée intracellulaire de calcium. Son action s'exerce principalement au niveau de la musculature lisse artérielle. Ce vasodilatateur puissant diminue les résistances périphériques et abaisse la tension artérielle. La fréquence cardiaque est transitoirement augmentée, et le débit cardiaque, de par la diminution de la post-charge, augmente de manière importante. L'effet vasodilatateur s'observe également au niveau des coronaires et des vaisseaux cérébraux.

Posologie et mode d'emploi

La dose usuelle varie entre 1 et 5 mg en bolus IV, suivi d'une perfusion continue de 2 à 4 mg/h. Pour un effet progressif, une adaptation des doses par palier de 0.5 mg/heure est possible. Une titration plus rapide peut être réalisée en augmentant la dose (IVD) de 2.5 mg après 10 minutes jusqu'à une dose cumulée de 10 mg. La dose maximale est de 15 mg/h.

Après une injection iv directe de 5 mg de nicardipine, l'effet antihypertenseur s'observe dès la fin de l'injection et se maintient 45 min.

Précautions, interactions et effets indésirables

Les doses doivent être adaptées afin d'éviter une baisse trop rapide de la tension artérielle (> 25% de la tension initiale dans l'heure suivant le début du traitement) et, par là, d'entraîner une ischémie myocardique, cérébrale ou rénale.

Lors d'insuffisance rénale ou hépatique, une réduction des doses peut être nécessaire, même s'il n'existe pas de recommandations précises. Une

dose plus faible est également recommandée chez les personnes âgées.

La nicardipine est métabolisée notamment au niveau des cytochromes CYP 3A4, 1A2, 2C9, 2D6, 2E1 et de la P-gp. Lors d'administration concomitante avec des inhibiteurs ou des inducteurs de ces cytochromes, une adaptation de la dose sera donc nécessaire.

Les effets indésirables principaux sont des tachycardies, des œdèmes et des céphalées. La nicardipine doit être utilisée avec prudence chez les patients coronariens en raison de la tachycardie réflexe et lors de sténose aortique.

Des thrombophlébites ont été rapportées lors d'administration de nicardipine. Il est par conséquent recommandé de changer la voie d'administration après 12h lorsque l'injection est pratiquée par voie périphérique, surtout si la concentration administrée est supérieure à 0.5 mg/ml.

Incompatibilités

La nicardipine peut être incompatible avec certaines solutions injectables, par exemple celles dont le pH est supérieur à 6 (Lasix, Pantoprazole, etc.). Afin d'éviter une précipitation, il est donc impératif de n'administrer de la nicardipine en Y avec d'autres médicaments qu'après consultation des données de compatibilités (cf. tableau des compatibilités des médicaments injectables IV administrés en Y).

Comparaisons

Comparée au nitroprussiate, la nicardipine semble présenter un profil de sécurité et d'efficacité similaire. La principale limitation de la substance est son délai d'action, qui peut nécessiter une titration rapide, et sa demi-vie d'élimination plus longue (3-6h).

Afin de prévenir le risque d'une prochaine rupture d'approvisionnement, la Commission a décidé d'importer de la nicardipine (Cardene®) et d'inscrire le produit sur notre liste des médicaments.

Ajouts : Cardene® (nicardipine) amp. 5 mg/5 ml ; Nipride® (nitroprussiate) ampoules 50 mg/2 ml.