phel infos 71

Bulletin d'information
de la Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique
Janvier 2019

▸ Voir page 20

Du nouveau sur la liste des médicaments :
▸ voir page 2 et suivantes

SOMMAIRE

QUOI DE NEUF SUR LA LISTE DES MÉDICAMENTS ? 03

ANESTHÉSIE
- Ketalar® remplacé par kétamine générique — *ANESTHÉSIQUE GÉNÉRAL* 12

ANTIDOTE
- Bleu de méthylène remplacé par Methiblo® — *ANTIDOTE* 12

CŒUR ET CIRCULATION
- Sympathomimétiques : pas de seringues prêtes à l'emploi — *VASOCONSTRICTEURS* 18
- Simdax® (lévosimendan) – ajout — *STIMULANT CARDIAQUE* 04

DIABÉTOLOGIE
- Humalog Junior Kwickpwen® – ajout — *INSULINE RAPIDE* 03

ÉLECTROLYTES
- NaCl 20% solution « concentrée » - radiation — *ÉLECTROLYTE CONCENTRÉ* 08
- GlucoSalin 4 :1 sol. électrolytique – radiation — *ÉLECTROLYTES* 10
- Ringerfundin® remplacé par Ringer-acétate et Ringer-lactate — *ÉLECTROLYTES* 07

GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
- Misodel® (misoprostol) remplacé par Propess® (dinoprostone) — *PROSTAGLANDINE* 11

INFECTIOLOGIE ET DESINFECTANTS
- Vaccin BCG - radiation — *VACCIN ANTITUBERCULEUX* 11
- Désinfectants pour les mains en flacons munis d'une pompe — *DÉSINFECTANTS* 12

NEUROLOGIE
- Antiépileptiques génériques - nouveaux génériques — *ANTIÉPILEPTIQUES* 15

NUTRITION
- Gamme Nutrini® - radiation — *SNO POUR LA PÉDIATRIE* 08
- SMOFKabiven® remplacé par Nutriflex Omega spécial® — *ALIMENTATION PARENTÉRALE* 13
- Nutriflex Lipid Peri® remplacé par Periolimel® — *ALIMENTATION PARENTÉRALE* 14

ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
- Calciparine® (héparine calcium) prêt à l'emploi - ajout — *HÉPARINE* 05

ORL
- Vibrocil® gel nasal – radiation — *VASOCONSTRICTEUR TOPIQUE* 09

PNEUMOLOGIE
- Hydrocodone® - radiation — *ANTITUSSIF* 07
- Unifyl Continus® - radiation — *ANTIASTHMATIQUE* 09
- Ventolin® solution inhalation 0,05% - radiation — *ANTIASTHMATIQUE* 10

PSYCHIATRIE
- Amisulpride (générique de Solian®) – ajout — *NEUROLEPTIQUE ATYPIQUE* 04
- Tiapridal® (tiapride) – radiation — *NEUROLEPTIQUE* 08
- Abilify® (aripiprazole) – retour à l'original — *NEUROLEPTIQUE* 17

RHEUMATOLOGIE
- Voltaren® (diclofénac 25 et 100 mg) – radiation — *AINS* 10
- Traumanase Forte® (bromélaïne) – radiation — *PRÉPARATION ENZYMATIQUE* 09

INFORMATIONS DIVERSES 19
- Représentation des hôpitaux de jour au sein de la Commission 19
- Produits oncologiques : à réintroduire sur la liste PHEL ? 19
- Mise-à-jour du règlement de la Commission 19
- Rappel : Où trouver des informations sur les médicaments manquants ? 20

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° 71 :

François Rouiller, pharmacien chef-adjoint ;
Dr Anne-Laure Blanc, pharmacienne adjointe ;
Dr Nicolas Widmer, pharmacien-chef.

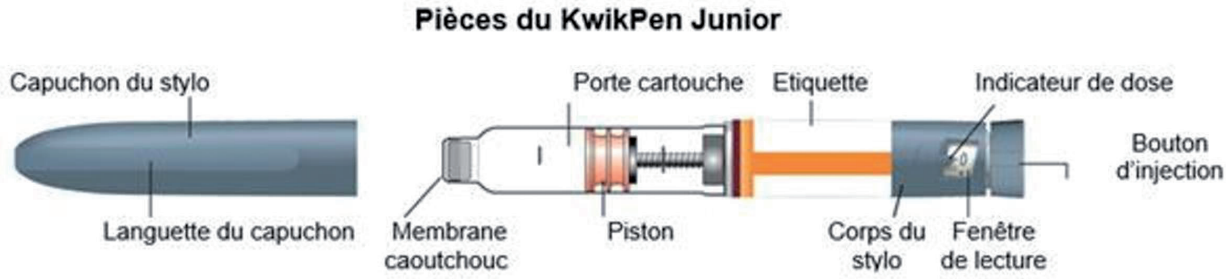
Adresse : Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique (PHEL), Bd Paderewski 3 - 1800 VEVEY
Tél. : 021 923 42 00
Fax : 021 923 42 31
E-Mail : nicolas.widmer@phel.ch, francois.rouiller@phel.ch

QUOI DE NEUF SUR LA LISTE DES MÉDICAMENTS ?

LA COMMISSION DES MÉDICAMENTS DES HÔPITAUX DE L'EST LÉMANIQUE S'EST RÉUNIE LE 21 NOVEMBRE 2018 ET A DÉCIDÉ D'APPORTER LES CHANGEMENTS SUIVANTS À LA LISTE DES MÉDICAMENTS :

⊕ AJOUTS

HUMALOG JUNIOR KWIKPEN®



Insuline rapide (insuline lispro)

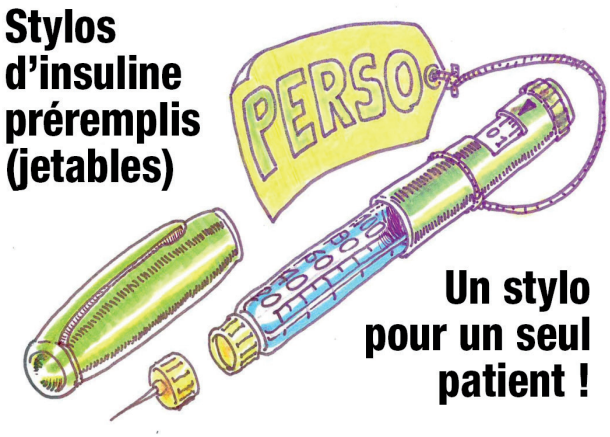
Humalog Junior KwikPen® contient de l'insuline lispro, insuline à effet rapide. Les insulines rapides sont des médicaments de choix en pédiatrie car elles permettent un ajustement facile des réglages de glucose chez les enfants dont le comportement alimentaire est souvent imprévisible. Elles contribuent ainsi à la qualité de vie du patient et de sa famille. Dans le cas de l'insuline lispro, le début d'action survient dans les 15 et 30 minutes, avec un pic entre 30 et 90 minutes. Sa durée d'action est de 2 à 3 h.

Le stylo-injecteur à demi-unités Humalog 100 U.I./ml Junior KwikPen® permet de sélectionner des doses de 0.5 à 30 unités avec une incrémentation de 0.5 unité. Cette échelle plus fine permet un ajustement plus précis et des adaptations plus flexibles du traitement, celui-ci débutant en général par des doses inférieures à 0.5U.I./kg/j.

Les autres dispositifs permettant de délivrer de l'insuline par 1/2 unités sont des stylos réutilisables avec cartouches, dont l'utilisation est moins simple et moins pratique.

Comme il s'agit d'un stylo jetable, la règle en vigueur dans nos hôpitaux mérite d'être rappelée : les stylos pour injection jetables doivent être délivrés avec une étiquette au nom du patient et ne jamais servir à des injections pratiquées sur d'autres personnes. L'utilisation d'un même stylo à insuline pour plus d'un patient, même après le changement d'aiguille, peut entraîner la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B, de l'hépatite C ou d'autres agents pathogènes transmissibles par le sang.

Ajouts à la liste : Humalog Junior KwikPen® stylos pré-remplis de 3.0 ml avec incrémentation de dose de 0.5 U.I.



Source : *Hess M, Zumsteg U. L'insulinothérapie fonctionnelle de l'enfant. Paediatrica. 2016;27(1).: 1-15*

AMISULPRIDE COMPRIMÉS

Neuroleptique atypique (amisulpride)

L'amisulpride (Solian®) est un antipsychotique atypique, ayant largement démontré son efficacité dans le traitement les troubles schizophréniques, aux doses usuelles de 400 à 800 mg/jour (max. 1200 mg/jour). À doses plus faibles, il agit également sur les symptômes négatifs (50 à 300 mg/jour) et sur la dysthymie (50 à 100 mg/jour). Plutôt sédatif qu'incisif, le médicament est proche de l'olanzapine (Zyprexa®).

Comme tous les antipsychotiques atypiques, l'amisulpride occasionne moins d'effets moteurs extrapyramidaux que les neuroleptiques typiques comme l'halopéridol, le zuclopenthixol ou le flupentixol. Un des avantages particuliers de l'amisulpride est le faible risque d'apparition de troubles métaboliques, un problème souvent rencontré avec les autres antipsychotiques atypiques. En termes de prise de poids, de perturbations lipidiques et glycémiques, l'amisulpride figure parmi les neuroleptiques les moins problématiques, juste derrière l'aripiprazole (Abilify®), la lurasidone (Latuda®) et l'halopéridol. Par ailleurs, avec la palipéridone, il est le seul antipsychotique à n'être que faiblement métabolisé par le foie. Cette caractéristique en fait une alternative intéressante en cas d'insuffisance hépatique ou d'interactions avec des inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes hépatiques. Enfin, l'amisulpride est dénué d'action anticholinergique. On évite par conséquent des effets indésirables fréquemment observés avec les neuroleptiques, tels que constipation, troubles cognitifs, bouche sèche, rétention urinaire, etc. L'absence d'effet sédatif peut également représenter un avantage.

En revanche, l'amisulpride figure parmi les molécules à haut risque d'induction de troubles de la conduction (allongement du QT), ce qui limite son association avec d'autres molécules exposant les patients au même risque cardiaque. Il se rapproche en cela de l'halopéridol, du zuclopenthixol, de la levomépromazine et de la quétiapine. Il fait également partie des molécules qui induisent fréquemment une élévation de la prolactine, dont peuvent résulter des perturbations du cycle, une gynécomastie, de la galactorrhée, des troubles sexuels et une diminution de la densité osseuse au long court.

Le générique choisi a l'avantage d'offrir la même gamme de dosages que le produit original Solian®, dont il est la copie identique (« autogénérique »). Il sera disponible sur la liste PHEL dès le printemps 2019.

Ajouts à la liste : Amisulpride (générique) comprimés sécables 100 et 200 mg.

Source :

(1) *Leucht S, Cipriani A, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet. 2013;382(9896):951-62 ;*

(2) *Taylor D, Paton C, Kapur S, South London and Maudsley NHS Trust. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 12th edition. ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.; 2015 ;*

(3) *Solmi M, Murru A, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:757-77 ;*

(4) *Swissmedic. Swissmedicinfo - Informations sur les médicaments [Available from: http://www.swissmedicinfo.ch/].*

SIMDAX®

Stimulant cardiaque, sensibilisateur de calcium (lévosimendan)

Simdax® (lévosimendan) est un médicament utilisé principalement en soins intensifs lors de décompensation cardiaque aigüe ne répondant pas suffisamment au traitement diurétique intraveineux et lorsque l'administration d'un médicament inotrope est indiquée.

Le lévosimendan est un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE)-III possédant une action inotrope positive (via notamment les troponines C et les PDE-III) et vasodilatrices (en partie via les les PDE-III), comme la milrinone. Il agit en augmentant la sensibilité myocardique au calcium.

Le dossier d'évaluation du lévosimendan repose sur deux essais comparatifs randomisés et contrôlés en double aveugle.

Le premier a comparé le lévosimendan à la dobutamine chez 1327 patients souffrant d'insuffisance cardiaque aigue (majoritairement lié à une décompensation cardiaque aigue). La mortalité a été comparable dans les deux groupes, aussi bien à 1 mois (environ 13%) et à 6 mois (environ 27%). L'effet symptomatique dans les 24h suivant le traitement a été similaire dans les deux groupes. Le deuxième essai clinique a été réalisé versus placebo chez 600 patients hospitalisés pour décompensation cardiaque aigüe. La différence de mortalité à 3 mois entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative.

Les recommandations européennes de cardiologie pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aigue considèrent le lévosimendan comme « éventuellement utile » (grade IIb), cette utilité reposant sur un faible niveau de preuve (c). Les recommandations rappellent aussi que les agents inotropes (dobutamine, dopamine, lévosimendan et autres inhibiteurs de la PDE-III) ne sont pas indiqués en 1ère intention dans la prise en charge de la décompensation cardiaque aigue.

S'ils soulagent certains symptômes et améliorent les paramètres cardiaques lors de choc cardiogène, ces médicaments pourraient en revanche augmenter la mortalité. Le lévosimendan semble toutefois supérieur à la dobutamine pour réverser l'effet d'un blocage-beta lorsqu'il contribue à une hypoperfusion, mais son effet vasodilatateur devrait être compensé dans ce cas par l'association à des vasopresseurs.

Comme pour la milrinone, autre inhibiteur des PDE-III, les principaux effets secondaires du lévosimendan à prévoir sont de l'hypotension, des troubles du rythme cardiaque (dont des torsades de pointes), de l'hypo- ou de l'hyperkaliémie, des nausées, des maux de tête et des bronchospasmes. Le médicament est par conséquent contre-indiqué chez les hypotendus et les patients souffrant d'arythmies. Il l'est aussi en cas d'insuffisance rénale (< 60 ml/min).

La réponse hémodynamique à l'administration de Simdax® s'observe après 10 à 20 minutes. Le lévosimendan est principalement converti en métabolites inactifs par conjugaison, d'où un faible risque d'interactions pharmacocinétiques liées aux enzymes hépatiques. Seul 5% de la dose est transformé en métabolites actifs, dont le temps de demi-vie d'élimination est de 75 à 80h. Les effets hémodynamiques durent donc au moins 5 jours après la perfusion. Durant cet intervalle, des interactions pharmacodynamiques sont à craindre, notamment avec des médicaments exposant à des troubles du rythme, des hypokaliémies ou des hypotensions. Une surveillance cardiovasculaire continue doit être assurée pendant au moins 5 jours après la fin de l'administration du médicament.

Ce médicament s'administre en perfusion intraveineuse continue, sous monitoring cardiaque. Il doit systématiquement être dilué avant administration. Le patient reçoit d'abord une dose de charge (6 à 12 mcg/kg administrés sur 10 minutes), puis une perfusion d'entretien (0.05-0.2 mcg/kg/min). Un protocole spécifique d'administration en IV continu, réalisé à l'attention du service de soins critiques de l'HRC, détaille cette pratique.

Selon les cardiologues de l'HRC, l'administration de lévosimendan est réservée à certains patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avancée, définie par un protocole spécial du CHUV. Cette situation ne se présenterait qu'environ 3 à 5 fois par an. Utilisé dans ces conditions spécifiques, la perfusion de lévosimendan a montré des résultats favorables (outcome composite englobant la mortalité, la réhospitalisation reliée à l'insuffisance cardiaque et le recours à un stimulant cardiaque (LVAD). L'ajout de Simdax® sur notre liste évitera que ces patients doivent être transférés dans un hôpital universitaire pour bénéficier du traitement.

Ajouts à la liste : Simdax® (lévosimendan), concentré pour perfusion 2.5 mg/ml (5ml).

Source :

(1) Swissmedic. Swissmedicinfo - Informations sur les médicaments [Available from: http://www.swissmedicinfo.ch/] ;

(2) Lévosimendan et décompensation d'une insuffisance cardiaque: aussi risqué que d'autres stimulants cardiaques. Rev Prescrire. 2017;37(402):245-7 ;

(3) Ponikowski P, Voors AA, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200 ;

(4) CHUV. Refmed/FAMI 2017 [Available from: https://refmed-consult.chuv.ch/ ;

(5) Barras N, Sotiropoulos K, et al. Intermittent scheduled lowdose levosimendan infusions improves eventfree survival in advanced chronic heart failure: a propensity score matching analysis. Eur J Heart Fail 2017;19(Suppl. S1): 378.

CALCIPARINE®

Héparine non fractionnée (héparine calcium)

Calciparine® est une héparine non-fractionnée (comparable à Liquémine®), obtenue à partir de muqueuse d'intestin de porc. Elle s'utilise dans le traitement et la prévention des accidents thromboemboliques et des états thrombogènes.

Les doses de Calciparine® administrées pour la prophylaxie thromboembolique postopératoire sont de 5'000 U.I. (injection sous-cutanée de 0.2 ml) 2 heures avant l'opération, puis toutes les 8 heures jusqu'à mobilisation. Pour la prophylaxie des complications thromboemboliques en médecine interne, les doses préconisées sont de 3×5'000 U.I. ou 2×7'500 U.I. par 24 heures.

Pour le traitement des affections thromboemboliques à l'aide d'une héparine non-fractionnée, la PHEL tient en liste la spécialité Héparine Bichsel flacons prêts à l'emploi 20'000/48 ml, qui permet de sécuriser le circuit du médicament et diminuer le risque d'événements indésirables (cf. PHELinfos n° 66).

À plusieurs reprises, l'utilisation des seringues de Liquémine® a été compromise par des ruptures d'approvisionnement. Les hôpitaux ont dû recourir à des ampoules multidoses telles que Héparine B. Braun 5'000 U.I./ml (ampoules de 5 ml, sur la liste PHEL).

Dans la pratique, ces flacons multi-doses ne sont pas toujours utilisés entièrement, leur durée de conservation étant limitée.

Par exemple, lorsqu'ils sont utilisés en anesthésie pour la prévention des thromboses, les flacons entamés sont souvent jetés après quelques prélèvements, les patients étant ensuite transférés dans les services. La présentation « multi-dose » occasionne donc de fréquents gaspillages.

Suite aux nouvelles directives sur la conservation des médicaments injectables du CHUV (2017) qui ont restreint leur durée d'utilisation après un premier prélèvement, la PHEL a élaboré un document de consensus qui autorise une conservation de 48 heures à température ambiante pour les flacons multi-doses contenant un agent conservateur. Ce cas de figure, qui s'applique à la solution d'héparine B. Braun, limite les gaspillages liés à des injections épisodiques. Toutefois, la prolongation du délai d'utilisation ne permet pas d'éviter toutes les pertes. Pour des injections ponctuelles ou peu nombreuses, l'emploi de seringues unidoses s'avère la solution la plus économique. De plus, les seringues prêtes à l'emploi offrent l'avantage d'une utilisation plus facile et plus sûre.

La forme calcique d'héparine de Calciparine® présente toutefois un inconvénient : elle peut (très rarement) provoquer une calcinose aux sites d'injection, particulièrement chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère.

Les seringues de Liquemine® 5000 UI (héparinate de sodium), qui figuraient dans l'assortiment de la PHEL, ont été retirées de la dernière édition de la liste des médicaments. Leur remplacement par Calciparine® évitera les pertes inhérentes à l'emploi systématique de flacons multi-doses et permettra à la PHEL de profiter de bonnes conditions d'achat (CAIB *).

Ajout à la liste : Calciparine® seringue prête à l'emploi, 0.2 ml à 5'000 U.I. sc.

Pour rappel, voici les différentes présentations d'héparine non fractionnée sur la liste PHEL :

Spécialité	Dosage	Présentation	Utilisation
Héparine B. Braun	5'000 U.I./ml	Ampoules 5 ml (multidoses)	Prophylactique
Héparine Bichsel	20'000 U.I./48 ml	Flacons prêts à l'emploi	Thérapeutique
Calciparine® (nouveau)	5'000 U.I./0.2 ml	Seringue prête à l'emploi	Prophylactique

*Source : Swissmedic. Swissmedicinfo - Informations sur les médicaments [Available from: http://www.swissmedicinfo.ch/].**

Rappel : la CAIB (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale) est une institution créée par le CHUV et les HUG, mais dont les services profitent déjà à une majorité d'autres hôpitaux de Suisse romande (Hôpital du Valais et Hôpital neuchâtelois). La centrale a pour mission de négocier prix et conditions avec l'industrie afin d'obtenir pour ses adhérents des médicaments et articles médicaux au tarif le plus avantageux. Le volume d'achat que représente le collectif des établissements concernés incite les fabricants à des concessions difficilement négociables à plus petite échelle. Les démarches entreprises par la CAIB s'appuient sur le conseil de représentants du corps médical réunis en une commission des médicaments commune (COCOMED). [Pour davantage d'informations, voir PHELinfos n° 69, page 10].

⊗ RADIATIONS

RINGERFUNDIN®

Solution d'électrolytes avec acétate ou lactate

Les solutions de Ringer-Lactate (250 ml) et Ringer-Acétate (500 ml et 1000 ml) font partie de l'assortiment de la PHEL depuis 2009. Elles sont utilisées principalement sur les sites Riviera de l'HRC, alors que les solutions de Ringerfundin® (500 ml et 1000 ml), de composition comparable, étaient encore utilisées sur les sites Chablais.

Le tableau ci-dessous compare la composition de ces différentes solutions :

	Ringer Acétate (liste PHEL)	Ringer Lactate (liste PHEL)	Ringerfundin * (radié)
Na^+ (mmol/l)	137	131	*145*
K^+ (mmol/l)	4	5.4	*4*
Ca^{2+} (mmol/l)	1.65	1.84	*2.5*
Cl^- (mmol/l)	110	112	*127*
Lactate (mmol/l)	-	28.5	-
Acétate (mmol/l)	36.8	-	*24*
Malate (mmol/l)	-	-	*5*
Mg^{++} (mmol/l)	1.3	-	*1*
Osmolarité (mosm/l)	291	277	*309*
pH	5-7	5-7	*5-6*
Volumes disponibles	500 ml 1000 ml	250 ml (pédiatrie)	*500 ml* *1000 ml*

À ce jour, il n'existe pas sur le marché de poches de Ringer-Acétate de 250 ml, un volume bien adapté à la pédiatrie. C'est pour cette raison que les poches de Ringer Lactate de 250 ml sont restées en stock à la PHEL, alors que les perfusions plus volumineuses ont été remplacées par Ringer-Acétate (voir PHELInfos n°70).

Bien que Ringerfundin® fasse partie de l'assortiment CAIB *, le coût de ces poches reste environ 15% plus cher que celles de Ringer-Acétate et ne sont utilisés, en Suisse romande, qu'en Valais et à Neuchâtel. Ces arguments ont incité la Commission à privilégier les solutions déjà sur la liste PHEL.

Radiation : Ringerfundin® poches pour perfusion 500 ml et 1000 ml

Source : *Swissmedic. Swissmedicinfo - Informations sur les médicaments [Available from: http://www.swissmedicinfo.ch/].*

HYDROCODONE COMPRIMÉS

Antitussif (hydrocodone)

Les comprimés d'hydrocodone, utilisés comme antitussif, ont été retirés du commerce. Il n'existe pas d'autre spécialité sur le marché suisse qui contienne le même principe actif. Cette molécule peut également être utilisée à visée antalgique.

L'hydrocodone bien que plus « puissante » que la codéine, n'offre pas d'avantages ni en termes d'efficacité ni en termes d'effets indésirables si ce n'est un potentiel de sédation et de dépendance plus élevé que la codéine.

Déjà en liste, la spécialité Codein Knoll® (comprimés 50 mg) à base de phosphate de codéine, est enregistrée pour la même indication et peut remplacer les comprimés d'hydrocodone.

- **À ce propos, il faut rappeler que la codéine est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.**

Radiation : Hydrocodon Streuli® comprimés 10 mg.

Source :

(1) Swissmedic. Swissmedicinfo - Informations sur les médicaments [Available from: http://www.swissmedicinfo.ch/] ;
(2) Micromedex™ 2018 ;
(3) UpToDate™ 2018.

NACL 20%

Perfusion d'électrolyte concentrée (chlorure de sodium)

Les ampoules de 10 ml de NaCl 20% étaient principalement utilisées, après dilution, pour préparer des perfusions de NaCl à 3%. Désormais, la PHEL propose cette dernière concentration sous forme de flacons de 500 ml prêts à l'emploi. Ceux-ci ont rendu inutile le maintien sur la liste des ampoules de NaCl 20%.

Quelques-unes de ces ampoules resteront toutefois en stock « hors-liste » à la PHEL, car des solutions de NaCl concentrées sont parfois utilisées en pneumologie sous forme d'aérosol pour initier l'expectoration.

Retrait : NaCl 20% ampoules 10 ml.

GAMME NUTRINI®

Alimentation entérale pour la pédiatrie

Les suppléments nutrititifs oraux (SNO) sont des préparations de nutrition orale, riches en micro- et macronutriments. Ils sont utilisés à des fins médicales pour traiter ou prévenir la dénutrition. La PHEL tient en stock différentes préparations liquides et semi-solides adaptées aux besoins spécifiques des patients. Le profil des besoins nutritionnels pédiatriques diffèrent sensiblement de celui des adultes. En novembre 2016, sur conseil des diététiciennes et du médecin-nutritionniste de l'HRC, la Commission des médicaments a ajouté la gamme Nutrini®, des SNO dont la composition est spécialement adaptée à la pédiatrie.

Toutefois, après deux ans, force est de constater que ces produits ne sont que rarement commandés. Au vu de leur très faible utilisation, la Commission a décidé de radier les SNO Nutrini® de l'assortiment PHEL. L'obtention de préparations diététiques n'étant jamais une urgence, les services de pédiatrie pourront en commander ponctuellement en « hors-liste ».

Retrait : Gammes de SNO Nutrini® Creamy, Nutrini® drink multifibre, Nutrini® drink smoothie.

Source :

(1) Berthod G, Roduit J, et al Dénutrition : quelles stratégies pour une pathologie que l'on ne peut plus négliger à l'hôpital ? Revue Médicale Suisse. 2007;3:32650 ;

(2) Mareschal J, Limonta A, et al., Suppléments nutritifs oraux : efficacité et aspects pratiques en ambulatoire. Revue Médicale Suisse. 2016;12:1424-9.

TIAPRIDAL®

Antidopaminergique antidyskinétique, neuroleptique (tiapride)

Le tiapride est un antipsychotique indiqué dans le traitement de la chorée de la maladie de Huntington et des tics sévères résistants. Ce composé aurait un profil pharmacologique particulier, lui conférant un potentiel antidyskinétique spécifique et une action dans les troubles du comportement psychomoteur. Son rattachement à la classe des neuroleptiques typiques ou à celle des atypiques fait débat. On manque d'études récentes pour comparer ses effets à ceux d'autres antipsychotiques. Dans une réévaluation générale du médicament, la Haute Autorité française de Santé a considéré comme limitées les données cliniques sur le médicament et, en conséquence, a revu à la baisse son taux de remboursement.

Les deux effets indésirables les plus redoutés du médicament sont, comme l'amisulpride auquel il est apparenté (voir p. 4), l'allongement du QT et l'hyperprolactinémie.

Dans le traitement de la chorée de Huntington, les médicaments de première intention sont la tétrabénazine (Xenazine®) et l'halopéridol en présence d'agitation et de psychose. À un moindre niveau de preuve, l'olanzapine, la risperidone et l'aripiprazole ont démontré une efficacité dans les formes modérées. Dans le syndrome de Gilles de la Tourette, le tiapride n'est pas le traitement de première intention.

Le tiapride reste donc une option thérapeutique de deuxième ligne. Très peu prescrit dans nos hôpitaux, le médicament disparaît de la liste PHEL. Son obtention ponctuelle reste néanmoins possible, via une commande « hors-liste ».

Retrait : Tiapridal® comprimés 100 mg.

Source :

(1) Leucht S, Cipriani A, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet. 2013;382(9896):951-62 ;

(2) Taylor D, Paton C, Kapur S, South London and Maudsley NHS Trust. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 12th edition. ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.; 2015.;

(3) Solmi M, Murru A, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:757-77 ;

(4) Swissmedic. Swissmedicinfo - Informations sur les médicaments [Available from: http://www.swissmedicinfo.ch/] ;

(5) Virani A, Kalyna Z. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs, 18th Revised Edition, PB - Hogrefe Publishing , Göttingen. p.50, 362 ;

(6) HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé. Commission de la transparence - Avis. 2017 ;

(7) Prescrire. Actualités à la loupe. La Revue Prescrire. 2008;28:98. ;

(8) Maladie de Huntington Centre de Référence National sur la maladie de Huntington. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Maladie de Huntington. 2015.

VIBROCIL® GEL NASAL

Vasoconstricteur et antiasthmatique topique (dimétindène et phényléphrine)

Vibrocil® gel nasal est hors-commerce. La gamme Triofan®, dont les gouttes nasales pour bébés et enfants de moins de 7 ans figurent sur notre liste, ne comprend pas de produit sous forme de gel. La gamme Néo Spirig HC, remboursée par les assurances maladies, non plus. Les fabricants de préparations nasales vasoconstrictrices et antiallergiques présents sur le marché suisse semblent avoir tous renoncé à la forme gel.

En revanche, les gouttes et le micro-doseur (spray) Vibrocil® pour adultes sont toujours commercialisés et restent sur la Liste des médicaments.

Retrait : Vibrocil® gel nasal tube 12 g.

UNIFYL CONTINUS®

Antiasthmatique (théophylline)

Unifyl Continus® (capsules retard de théophylline) est utilisé pour le traitement de l'asthme et des bronchopneumopathies chroniques obstructives. Son action bronchodilatatrice est due à différents mécanismes d'action (augmentation de l'AMPc par inhibition des phosphodiestérase 3 et 4, blocage de l'activité de l'adénosine et modification de la répartition du calcium intracellulaire). On lui attribue également une action anti-inflammatoire qui régule la réponse de l'histamine en présence d'allergènes.

Dans le cadre de la prise en charge de l'asthme, la théophylline ne figure pas dans les premières lignes de traitement. Pour traiter la BPCO, la théophylline est utilisée en association avec d'autres bronchodilatateurs. Son effet sur la dilatation des bronches reste modeste et son utilité dans la prophylaxie des exacerbations est mal démontrée.

De plus, il s'agit d'une substance à faible marge thérapeutique et dont les effets secondaires sont nombreux (céphalées, tachycardie auriculaire, arythmies, rash cutané, rétention urinaire, augmentation de la diurèse, etc.).

La théophylline est métabolisée par les cytochromes CYP1A2, CYP2E1et CYP3A4. Son élimination est donc en compétition avec celle de leurs autres substrats, y.c. le tabac. De plus, sa clairance diminue avec l'âge, d'où un risque de toxicité accru en gériatrie.

Balance bénéfice-risque défavorable, prescription en net recul dans nos hôpitaux : ces arguments ont décidé la Commission à radier Unifyl Continus® de la liste. Au cas où le médecin souhaite poursuivre un traitement en cours, le produit reste disponible en stock « hors-liste » à la PHEL.

Retrait : Unifyl Continus® (théophylline), capsules retard 200 et 400 mg.

TRAUMANASE FORTE®

Préparation enzymatique (bromélaïne)

Dans nos hôpitaux, Traumanase® (bromélaïne) est administré en pré et/ou post-opératoire pour diminuer les œdèmes des tissus mous. La bromélaïne appartient à un groupe d'enzymes protéolytiques végétales extraites de l'ananas dont le mécanisme d'action précis n'est pas élucidé (probablement au niveau de la synthèse des prostaglandines). La bromélaïne aurait un effet antiphlogistique, une activité fibrinolytique ainsi qu'un effet antiagrégant.

La revue de la littérature montre qu'il y a peu - voire pas - d'évidence dans la prévention d'œdème/ecchymose post-opératoire par la bromélaïne. Une récente revue systématique la classe en recommandation D (Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level) dans cette indication. Cette revue recense 7 essais randomisés contrôlés. Cinq études montrent un certain effet de la bromélaïne versus placebo sur les ecchymoses et les œdèmes post-opératoires alors que deux ne montrent aucun effet. La qualité globale de ces travaux est discutable et les interventions étudiées, mineures, peuvent difficilement servir de référence pour une extrapolation à des pratiques chirurgicales de traumatologie majeure.

De plus, Traumanase® et ses génériques subissent actuellement des ruptures d'approvisionnement qui nécessiteraient d'importer des équivalents étrangers. Vu le manque d'évidences d'efficacité du médicament dans la littérature scientifique, la Commission a choisi de radier le produit de la liste PHEL.

Retrait : Traumanase forte® dragée, 100 FIP, 26 mg.

Source :

(1) Ho, D., Jagdeo, J., Waldorf, H. A. Is There a Role for Arnica and Bromelain in Prevention of Post-Procedure Ecchymosis or Edema? A Systematic Review of the Literature. Dermatol Surg. 2016;42:445-463, ;

(2) Seltzer, A. P. Minimizing post-operative edema and ecchymoses by the use of an oral enzyme preparation (bromelain). A controlled study of 53 rhinoplasty cases. Eye Ear Nose Throat Mon. 1962;41:813-817 ;

(3) Seltzer, A. P. A Double-Blind Study of Bromelains in the Treatment of Edema and Ecchymoses Following Surgical and Nonsurgical Trauma to the Face. Eye Ear Nose Throat Mon. 1964;43:54-57 ;

(4) Shetty, V., Mohan, A. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of systemic enzyme therapy for edema control in orthognathic surgery using ultrasound scan to measure facial swelling. J Oral Maxillofac Surg. 2013;71:1261-1267;

(5) Tassman, G. C., Zafran, J. N.,Zayon, G. M. A Double-Blind Crossover Study of a Plant Proteolytic Enzyme in Oral Surgery. J Dent Med.1965:20:51-54 ;

(6) Woolf, R. M., Snow, J. W., et al. Resolution of an Artifically Induced Hematoma and the Influence of a Proteolytic Enzyme. J Trauma. 1965;5:491-494 ;

(7) Gylling, U., Rintala, A., et al The effect of a proteolytic enzyme combinate (bromelain) on the postoperative oedema by oral application. A clinical and experimental study. Acta Chir Scand. 1966;131:193-196 ;

(8) Howat, R.,Lewis, G. D. The effect of bromelain therapy on episiotomy wounds - a double blind controlled clinical trial. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1972;79:951-953.

GLUCOSALIN 4:1

Solution électrolytique i.v. avec glucose

Glucosalin 4:1 Ecoflac plus® 500 ml n'est plus commercialisé. Dans nos hôpitaux, cette solution était prescrite exclusivement en pédiatrie.

Aucun autre hôpital de Suisse romande n'utilisait le produit. Renseignements pris auprès des différents pédiatres concernés, il pourrait être remplacé par d'autres solutions, compte tenu de l'âge de l'enfant. Le tableau ci-dessous compare les différentes formules de remplacement disponibles et résume les pratiques en vigueur dans les hôpitaux universitaires.

Retrait : Glucosalin 4:1 Ecoflac plus® 500 ml.

Alternatives envisageables à Glucosalin 4:1	CHUV	HUG	Accord des pédiatres HRC
Glucosalin 2:1 = Solution 1/3 2/3 [sur la liste PHEL] (> 20kg)	X	X	**X**
Glucosalin 91:9 G5% = Glucose 4.6% / NaCl 0.9% = ISO G5 (> 2 mois)	X	X	**X**
Glucosalin 91:9 G10% : Glucose 9.1% / NaCl 0.9% = ISO G10 (> 2 mois)	X	X	**X**
G10% + NaCl 10% ou adjonction d'électrolytes selon les besoins (pour les nouveaux nés < 2 mois)	X		**X**
Ajouter du NaCl dans du glucose 5% ou 10% en fonction des besoins (< 20 kg)		X	**X**

VOLTAREN® COMPRIMÉS

Antiinflammatoire non stéroïdien (diclofénac)

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien dont la cardiotoxicité dose-dépendante est connue. L'incidence d'événements cardiovasculaires augmente à des doses dépassant 150 mg/j. Le risque de cardiotoxicité est également corrélé à la durée de la thérapie. La substance est contre-indiquée chez les patients souffrant de cardiopathie coronarienne, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, de maladies cérébrovasculaires (antécédents d'AVC) ou d'insuffisance cardiaque NYHA III-IV, ainsi que chez les sujets qui ont subi une angioplastie coronaire.

La fréquence de ces pathologies à l'hôpital a incité la Commission à radier les formes orales du médicament de la liste, afin que d'autres AINS, dont la balance bénéfice/risque est plus favorable, soient prescrits en première intention.

Retrait : Voltaren® comprimé retard 100 mg, comprimés 25 et 50 mg.

Source :

(1) Da Costa, B. R. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet. 2017 390, e21-e33 ;

(2) Schmidt, M., Sorensen, H. T. & Pedersen, L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. BMJ. 2018;362, k3426 ;

(3) Swissmedic. Swissmedicinfo - Informations sur les médicaments [Available from: http://www.swissmedicinfo.ch/].

VENTOLIN® SOLUTION D'INHALATION 0,05% MONODOSES

Antiasthmatique, béta-2-sympathomimétique (salbutamol)

Ces monodoses de Ventolin®, conçues pour l'administration en aérosol, ont été retirées du marché suisse depuis avril 2018. Pour l'instant, la PHEL a proposé aux utilisateurs de remplacer cette préparation prête à l'emploi par Ventolin® solution d'inhalation 0.5%, flacon 20 ml (également sur la liste PHEL des médicaments). La **concentration de cette solution** est toutefois **10 fois supérieure** à celle des monodoses. Une dilution dans du NaCl 0.9% est donc nécessaire avant son utilisation (0.25 ml dans 3-4 ml de NaCl 0.9% stérile).

La Commission a préféré radier de la liste Ventolin® monodoses 0.05% que d'importer des génériques pour les remplacer. Les solutions disponibles à la même concentration à l'étranger auraient coûté deux fois plus que le produit suisse retiré.

Rappel : posologies usuelles et dilutions de la solution Ventolin® solution d'inhalation 0.5% :

- Adultes et enfants de plus de 6 ans : inhaler 3-4×/jour 0.25 ml de solution Ventolin 0.5% (= 1.25 mg de salbutamol) dilué dans 2-3 ml de solution physiologique stérile.
- Enfants de moins de 6 ans : inhaler 2-3×/jour 0.15 mL de solution Ventolin 0.5% (= 0.75 mg de salbutamol) dilué dans 1 ml de solution physiologique stérile. La pipette de dosage incluse dans l'emballage n'est pas adaptée pour le dosage de 0.15 ml et **il est recommandé d'utiliser un dispositif de dosage approprié (par exemple une seringue de 1 ml)**, qui doit être éliminé après chaque utilisation.

Retrait : Ventolin® solution d'inhalation 0.05% monodoses.

VACCIN B.C.G.

Vaccin (bacilles de Calmette-Guérin atténués)

Le vaccin vivant contre la tuberculose B.C.G. SSI, indisponible depuis longtemps, est définitivement hors-commerce en Suisse et n'est plus enregistré chez Swissmedic. Le vaccin est également retiré en France. Seul un produit américain, Tice BCG, est disponible via l'Allemagne pour un prix public 7 fois plus élevé que celui du vaccin retiré (soit, plus de CHF 300 par ampoule).

Selon le Plan de vaccination Suisse 2018, la vaccination contre la tuberculose n'est recommandée que pour les nourrissons de moins de 12 mois qui sont exposés à un risque élevé de contagion (p.ex. les bébés dont les parents proviennent de régions d'incidence tuberculeuse élevée et qui retourneront dans ces zones à risque avant l'âge de 2 ans).

De l'avis de plusieurs pédiatres de l'HRC, le maintien du vaccin dans le stock de la PHEL n'est pas indispensable, puisqu'au besoin, il peut être commandé en Allemagne dans un délai maximum de 2 à 3 jours ouvrables.

Les pédiatres rappellent à ce propos que le vaccin ne protège pas contre la tuberculose mais uniquement contre les manifestations graves chez les enfants de moins de 1 an. Cette prophylaxie peut donc s'effectuer 2-3 jours après la naissance. À noter que Tice B.C.G. est un vaccin vivant, donc contre-indiqué chez les patients immunodéprimés. Un examen préalable (HIV, immunodéficience congénitale) est recommandé.

Retrait : Vaccin B.C.G. SSI ampoules 1 ml.

Source : OFSP, Plan de vaccination 2018.

REMPLACEMENTS

MISODEL® REMPLACÉ PAR PROPESS®

Prostaglandine pour l'induction de l'accouchement (misoprostol)

Misodel® a été introduit dans la Liste des médicaments en janvier 2016. Ce dispositif vaginal délivre 200 µg de misoprostol de manière continue sur 24h. Son introduction dans la Liste était principalement motivée par un argument médico-légal : Misodel® était la seule forme de misoprostol autorisée en Suisse pour le déclenchement du travail chez les femmes à partir de la 36e semaine de grossesse (PHELinfo n°62). Mais depuis 2016, les hôpitaux suisses ont signalé de nombreux effets indésirables (principalement des hypercinésies utérines beaucoup plus fréquentes avec Misodel®). Depuis son ajout à la liste, le service de gynécologie-obstétrique de l'HRC n'a que très rarement utilisé Misodel®. Les utilisateurs ont continué à prescrire des capsules de misoprostol sous forme de préparation magistrale à libération immédiate, pratique (off-label) en vigueur avant l'introduction de Misodel®. Tout récemment, la firme Ferring Pharmaceuticals a suspendu volontairement la fabrication de Misodel® dans le monde entier .En raison des effets indésirables mentionnés ci-dessus, les médecins ne souhaitent plus prescrire cette spécialité.

Toutefois, pour résoudre le problème posé par l'utilisation d'une formule off-label, le remplacement des capsules de misoprostol par un médicament officiellement indiqué pour déclencher le travail restait souhaitable.

La Commission a donc accepté une proposition du service de gynécologie-obstétrique, consistant à remplacer le misoprostol par un autre principe actif, le dinoprostone, commercialisé sous l'appellation Propess®. La spécialité, enregistrée dans les mêmes indications, représente une alternative à la fois à Misodel® et aux

capsules off-label. Son utilisation est largement répandue. Propess® est, tout comme Misodel®, un dispositif vaginal dont l'application exige moins de manipulations que dans le cas des capsules de misoprostol à libération immédiate. Le confort de la patiente s'en trouve ainsi amélioré.

Ajout : Propess® (dinoprostone), dispositif vaginal 10 mg.

Retrait : Misodel® (misoprostol), dispositif vaginal 200 µg.

Source :

(1) Swissmedic. Swissmedicinfo - Informations sur les médicaments [Available from: http://www.swissmedicinfo.ch/] ;
(2) Ferring Pharmaceuticals. Information du fabricant - disponibilité de MISODEL (2018).

METIBLO® REMPLACE BLEU DE MÉTHYLÈNE BISCHEL®

Antidote (méthylthioninium chlorure)

Les ampoules de bleu de méthylène [10 mg/ml (5 ml)] fabriquées par la firme Bischel sont désormais hors-commerce. Cette solution est utilisée comme antidote lors de méthémoglobulinémies (> 30%), par exemple lors d'intoxications par les dérivés aromatiques aminés et nitrés. Selon les recommandations publiées par l'Office fédéral de la santé publique en février 2018, les hôpitaux de soins aigus doivent obligatoirement disposer d'ampoules de bleu de méthylène dans leur assortiment.

La spécialité Metiblo®, commercialisée en Belgique, contient le même principe actif au même dosage.

Ajout : Metiblo® (bleu de méthylène), ampoules de 10 mg/ml (5 ml).

Retrait : Bleu de méthylène Bischel®, ampoules de 10 mg/ml (5 ml).

RETOUR AU PRODUIT ORIGINAL TRACRIUM®

Myorelaxant pour l'anesthésiologie (atracurium)

En novembre 2017, la Commission des médicaments avait décidé d'introduire sur la liste des médicaments le myorelaxant atracurium sous forme de générique. Cet ajout complétait l'assortiment de curarisants à la disposition des anesthésistes (cf. PHELinfos n°68).

Les conditions d'achat CAIB* rendent toutefois l'achat du produit original Tracrium® moins cher que son générique.

Ajout : Tracrium® (atracurium), ampoules de 10 mg/ml (5 ml).

Retrait : Atracurium (générique), ampoules 25 mg/2.5 ml (2.5 ml) et 50 mg/5 ml (5 ml).

KETALAR® REMPLACÉ PAR KÉTAMINE (GÉNÉRIQUE) : UNIFORMISATION DE LA GAMME

Anesthésique général – co-analgésique (kétamine)

L'unification de l'assortiment des injectables de kétamine sous une seule appellation générique, permettra de réaliser une économie annuelle significative. Toutefois, la Commission n'adopte le générique promu par la CAIB* que pour les ampoules de 10 ml à 50 mg/ml, car son fabricant n'offre pas d'ampoules dont le volume convient pour l'administration de solution à 10 mg/ml. Celles-ci figurent déjà dans l'assortiment PHEL sous leur nom générique.

Ajout : Kétamine (générique), ampoules de 10 ml à 50 mg/ml.

Retrait : Ketalar®, ampoules 50 mg/ml (10 ml).

DÉSINFECTANTS POUR LES MAINS DÉSORMAIS DÉLIVRÉS EN FLACONS MUNIS D'UNE POMPE

Désinfectants pour les mains (éthanol)

Nos hôpitaux utilisent la solution alcoolique Skinman Soft Protect® pour la désinfection des mains. Selon le service d'infectiologie et l'avis des utilisateurs médecins et soignants, les flacons munis d'une pompe intégrée rendent l'application du produit plus hygiénique. Leur utilisation est également plus pratique. Les dispositifs à visser sur les flacons sans pompe seront retirés de l'assortiment du magasin central de l'HRC.

Ajout : Skinman Soft Protect® flacon 500 ml **avec pompe intégrée**.

Retrait : Skinman Soft Protect® flacon 500 ml **sans pompe**.

NUTRIFLEX OMEGA SPÉCIAL® REMPLACE SMOFKABIVEN®

Alimentation parentérale par voie centrale (>900 mosm/L)

Les « tripoches » de nutrition industrielles comme Smofkabiven® ou Nutriflex Omega spécial® sont destinées à couvrir les besoins des patients hospitalisés qui doivent recevoir une alimentation parentérale. Ces poches ternaires, composées de macronutriments (glucides, acides aminés, lipides) et d'électrolytes (Na, K, P, Ca, Mg), sont disponibles en plusieurs volumes. Pour des raisons de stabilité, vitamines et oligoéléments sont ajoutés au mélange au moment de la préparation. Une ampoule de Cernevit® couvre les besoins journaliers en vitamines à l'exclusion de la vitamine K ; une ampoule d'Addaven®, en oligo-éléments. À l'exception de ces deux produits, aucune autre adjonction n'est recommandée sans avis pharmaceutique. L'osmolarité élevée des produits mentionnés ci-dessus impose leur administration par voie centrale.

Les conditions offertes par la CAIB* ont incité la Commission à remplacer les poches actuellement sur la liste par un équivalent plus avantageux. Le tableau ci-dessous compare ces préparations :

POCHES POUR ALIMENTATION PARENTÉRALE PAR VOIE CENTRALE

	ANCIEN		NOUVEAU sur la liste	
MARQUES	Fresenius		B. Braun	
Produit	SMOFKabiven®		Nutriflex Omega spécial®	
Kcal/ml ou g	1.1	1.1	1.18	1.24
Contenance	493 ml	1477 ml	625 ml	1250 ml
COMPOSITION				
Azote [g]	4	12	5	10
Acide aminés [g]	25	75	35.9	71.8
Glucose [g]	62	187	99	198
Lipides [g]	19	56	25	50
Na+ [mmol]	20	60	33.5	67
K+ [mmol]	15	45	23.5	47
Ca++ [mmol]	1.2	3.8	2.65	5.3
Mg++ [mmol]	2.5	7.5	2.65	5.3
Kcal totales	550	1600	740	1475
KJ totaux	2303	6691	3090	6175
Osmolarité (mosm/L)	1500	1500	2170	2170
Voie d'administration	VVC	VVC	VVC	VVC

La composition de Nutriflex Omega spécial® est comparable à celle de Smofkabiven® en apports de glucose, d'acides aminés et d'électrolytes. En termes de lipides, les teneurs en triglycérides à chaines longues (soja), à chaîne moyennes et en acides gras Omega-3 sont équivalentes, à l'exception de l'huile d'olive.

Les poches de Nutriflex Omega spécial® de 625 ml et 1250 ml correspondent aux volumes les plus couramment administrés. Les modalités de préparation sont identiques. La stabilité chimique et physique de la préparation après le mélange des compartiments est garantie pendant 7 jours à une température de 2-8°C et à l'abri de la lumière. Au sortir du réfrigérateur et à l'abri de la lumière, la préparation reste stable 48h alors que la stabilité de Smofkabiven® est plus courte (36 h). Dès que la poche est connectée à une tubulure ou qu'on y ajoute des vitamines ou des oligo-éléments, sa durée d'utilisation maximale se réduit à 24 heures pour des raisons microbiologiques.

Ajout : Nutriflex Omega spécial® poche ternaire 625 ml et 1250 ml.

Retrait : Smofkabiven® poche ternaire 493 ml et 1477 ml.

PERIOLIMEL® 2.5% REMPLACE NUTRIFLEX LIPID PERI®

Alimentation parentérale par voie périphérique (<900 mosm/L)

Les conditions d'achat CAIB* s'appliquent également aux poches pour alimentation parentérale par voie périphérique (VVP). Le remplacement de Nutriflex Lipid Peri® par le produit Periolimel® N4E 2.5%, accepté par la Commission des médicaments, devrait générer quelques économies.

Cette dernière spécialité figurait encore sur la liste PHEL il y a une année. Le changement consiste donc en un retour à la situation antérieure. L'argument économique n'est pas le seul en faveur de ce revirement. Le retour à Periolimel® devrait limiter le risque de confusion avec une poche à administrer par voie centrale, puisque Nutriflex Omega spécial® devient un article de la liste (voir p. 13).

L'apport énergique pour les deux types de poche est similaire et leur composition presque identique. De plus, l'osmolarité plus faible du Periolimel® se traduit par une meilleure tolérance lors de sa perfusion par voie périphérique.

La stabilité chimique et physique de la préparation prête à l'emploi est la même pour les deux types de poche (7 jours à une température de 2-8°). Au sortir du réfrigérateur, elle reste stable 48 h à température ambiante. Dès que la poche est connectée à une tubulure ou qu'on y ajoute des vitamines ou des oligo-éléments, sa durée d'utilisation maximale se réduit à 24 heures pour des raisons microbiologiques.

Ajout : Periolimel® 2.5% poche ternaire 1500 ml.

Retrait : Nutriflex lipid peri® poche ternaire 1250 ml.

Le tableau ci-dessous compare les préparations :

POCHES POUR ALIMENTATION PARENTÉRALE PAR VOIE PÉRIPHÉRIQUE

	ANCIEN	NOUVEAU sur la liste
	Voie périphérique (VVP)	Voie périphérique ou centrale (VVP ou VVC)
MARQUES	BBraun	Baxter
Produit	Nutriflex Lipid Peri*	Periolimel N4E 2.5%*
Kcal/ml ou g	0.76	0,70
Contenance	1250 ml	1500 ml
COMPOSITION		
Azote [g]	5.7	6
Acide aminés [g]	40	38
Glucose [g]	80	112.5
Lipides [g]	50	45
Na+ [mmol]	50	31.5
K+ [mmol]	30	24
Ca++ [mmol]	3	3
Mg++ [mmol]	3	3.3
Kcal totales	955	1050
KJ totaux	4000	4391
Osmolarité (mosm/L)	950	760
Voie d'administration	VVP	VVP ou VVC

ANTIÉPILEPTIQUES GÉNÉRIQUES

Antiépileptiques (lévétiracétam, lamotrigine, acide valproïque)

Généralement, le remplacement d'un générique par un autre générique du même médicament s'effectue sans que la Commission ne soit consultée. Une fois accepté le principe d'une substitution, le choix d'un fabricant est délégué aux pharmaciens de la PHEL. Les antiépileptiques font exception à cet usage, car ils appartiennent à une classe thérapeutique où toute modification de traitement doit faire l'objet d'un suivi attentif. Comme pour les neuroleptiques, les antidépresseurs et les immunosuppresseurs, une substitution ne devrait intervenir qu'avec l'accord des médecins spécialistes.

Pour le lévétiracetam, la lamotrigine et l'acide valproïque, les conditions offertes par la CAIB* offrent l'opportunité de prendre dans l'assortiment des génériques plus avantageux que ceux qui y figuraient jusqu'ici. Pour les raisons exposées ci-dessus, la Commission a pris tout d'abord connaissance des dernières données de la littérature en matière de substitution de médicaments antiépileptiques. Elle a tenu également à connaître la position les neurologues à ce propos.

Selon le consensus actuel, il n'y a pas lieu de modifier une thérapie efficace dans le contrôle de la maladie épileptique. La question d'une substitution peut néanmoins se poser dans le cadre hospitalier, lorsqu'il s'agit de fournir au patient les médicaments nécessaires durant son séjour. Les différentes recommandations – françaises ou américaines - ne s'opposent pas au principe d'une substitution générique, car les données disponibles n'apportent pas la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie. Les auteurs insistent toutefois sur l'importance d'une bonne communication entre médecin, patient et pharmacien.

Une méta-analyse de 2010 montre que les études menées sur les génériques des antiépileptiques sont souvent de qualité médiocre, souffrent de biais méthodologiques importants et ne permettent pas de conclusions valides qu'elles soient en faveur ou défaveur d'une substitution. En revanche, les études de bonne qualité ne montrent pas de différence significative en termes de contrôle des crises entre générique et original. Elles ne remettent pas en cause la prescription initiale ou la substitution par un générique mais notent l'importance de l'effet nocebo de la substitution. Effet d'autant plus important que l'accompagnement de la substitution aura été négligé.

L'étude de Reimers et al. montre que la substitution du lévétiracetam n'affecte pas les concentrations plasmatiques. La variabilité interindividuelle reste largement supérieure aux variations due à la substitution (statistiquement non significatives). Dans l"étude de Buck et al., la substitution par un générique de la lamotrigine n'a pas entraîné pas de changement de concentration plasmatique ni une plus grande variabilité de ces concentrations. Enfin, l'étude de Vadney et al. montre que la substitution d'acide valproïque n'entraîne pas non plus de changement de concentration plasmatique ni de nombre de crises d'épilepsie.

Il faut aussi souligner que les antiépileptiques de dernière génération (lévétiracétam notamment) ont des caractéristiques biopharmaceutiques et pharmacocinétiques plus favorables que les anciennes molécules, dont la marge thérapeutique est plus étroite (comme l'acide valproïque).

À la lumière de ces études et avec l'accord des spécialistes, la Commission a accepté de remplacer les génériques de lévétiracetam et de lamotrigine qui figuraient sur la liste par ceux d'une autre marque, plus avantageux et promus par la CAIB. Elle a refusé, en revanche, de changer de fabricant de valproate, l'alternative proposée par la CAIB ne présentant aucun avantage de coût et portant un nom de fantaisie.

Ajout : Lévétiracétam Desitin 500 mg et 1000 mg ; lamotrigine Desitin 25 mg, 50 mg et 100 mg.

Retrait : Lévétiracétam Sandoz 500 mg et 1000 mg ; Lamotrigine Sandoz 25 mg, 50 mg et 100 mg.

Source :

(1) *Marimbert J. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie: Information destinée aux pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers. (2008) ;*
(2) *Epilepsy Amercian Society. Substitution of Different Formulations of Antiepileptic Drugs for the Treatment of Epilepsy (2017) ;*
(3) *Kesselheim, A. S. et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. Drugs. 2010;70:605-621 ;*
(4) *Reimers, A. et al. Impact of generic substitution on levetiracetam serum concentration-A prospective study in an outpatient setting. Epilepsy Res. 2017;134:54-61 ;*
(5) *Buck, T. C., Schmedes, A., Brandslund, I. [Does generic lamotrigine lead to larger variations in plasma concentrations?]. Ugeskrift for Laeger. 2007;169:2013-2015 ;*
(6) *Vadney, V. J., Kraushaar, K. W. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. Ment Retard. 1997;35:468-472.*

RIXATHON® (BIOSIMILAIRE) REMPLACE MABTHERA®

Antinéoplasique, anticorps monoclonal chimérique humain anti-CD20 (rituximab)

Rixathon® est un nouveau médicament, biosimilaire de Mabthera® (rituximab). Les deux produits sont enregistrés dans les mêmes indications :

- Lymphomes non hodgkiniens (monothérapie ou en association avec un protocole de chimiothérapie) CD20 positifs
- Leucémie lymphoïde chronique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Vascularite associée aux ANCA (anticorps anticytoplasme des neutrophiles).

Les deux produits sont destinés à l'usage intraveineux. Mabthera® dispose également d'une formulation sous-cutanée, avantageuse en termes de facilité d'administration.

La stratégie de développement de Rixathon® s'est articulée en 3 étapes :

- démonstration de la comparabilité analytique (caractérisation chimique, pharmaceutique et biologique), avalisée par l'EMA (European Medicines Agency) ;
- évaluation non clinique (études animales non cliniques comparant les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ainsi que les profils de sécurité de Mabthera® et Rixathon®), montrant la comparabilité des deux produits ;
- études cliniques : réalisation de 2 études pivot, une étude de bioéquivalence dans l'arthrite rhumatoïde (étude GP13-201), et une étude d'équivalence thérapeutique dans le lymphome folliculaire avancé (étude GP13-301). Ces résultats sont commentés ci-après.

Bioéquivalence

L'étude de bioéquivalence multicentrique entre Rixathon® et rituximab original a été conduite chez 312 patients atteints d'arthrite rhumatoïde. La bioéquivalence a été démontrée pour deux paramètres pharmacocinétiques (AUC et Cmax). L'étude a aussi mis en évidence une équivalence pharmacodynamique sur la base d'un critère biologique, la déplétion des cellules B périphériques CD19+.

Efficacité

L'étude pivot d'efficacité oncologique était une étude de phase 3 multicentrique (ASSIST-FL), randomisée, contrôlée en double aveugle, parallèle. L'objectif primaire était de démontrer l'équivalence entre le biosimilaire et MabThera® sur la réponse globale au traitement combiné avec du cyclophosphamide, de la vincristine et de la prednisone chez des patients souffrant d'un lymphome folliculaire sans traitement préalable et de stade III ou IV. Après cette phase combinée, les patients répondeurs pouvaient poursuivre l'étude en recevant du rituximab (biosimilaire ou original) sous forme de monothérapie de maintenance.

Sur les 629 patients randomisés, 548 ont terminé la phase combinée (274 dans chaque groupe). Le taux de réponse globale était comparable entre les 2 groupes : 87% versus 88%.

L'étude n'était pas suffisamment puissante pour évaluer la similarité au niveau de la survie sans progression ou de la survie globale. L'étude a également confirmé que la pharmacocinétique des deux formulations était comparable.

A la lumière de l'étude sur l'arthrite rhumatoïde, l'EMA a également conclu à l'efficacité du biosimilaire dans cette indication.

Immunogénicité

Aucune étude n'a été spécifiquement conduite pour évaluer l'immunogénicité. Cet aspect a été évalué dans les études cliniques conduites pour l'enregistrement.

Dans l'étude sur des sujets souffrant d'arthrite rhumatoïde, la fréquence d'anticorps anti-médicament était comparable entre les groupes. Même si on relève une fréquence d'anticorps neutralisants plus élevée dans le groupe biosimilaire, cette différence n'est pas considérée comme significative par le rapport d'évaluation de l'EMA.

Dans l'étude sur le lymphome folliculaire, la fréquence d'anticorps anti-médicament était de 2% dans le groupe biosimilaire et de 1% dans le groupe médicament de référence. Les auteurs ont conclu à une immunogénicité comparable..

Sécurité

Le profil de sécurité de Rixathon® est également basé sur les études cliniques conduites pour l'enregistrement. Chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde comme ceux souffrant d'un lymphome folliculaire, l'incidence des évènements indésirables était comparable entre les deux groupes.

Coût

S'il est appliqué par tous les prescripteurs, le remplacement de Mabthera® par son biosimilaire permettra de réaliser des économies considérables pour les hôpitaux membres de la PHEL.

Conclusion

Le biosimilaire Rixathon® a été approuvé en Europe dans les mêmes indications que le Mabthera®, sur la base de la démonstration de leur comparabilité analytique, préclinique et clinique. Leur bioéquivalence a également été établie, ainsi qu'en oncologie, une efficacité comparable sur la réponse globale en combinaison avec un traitement chimiothérapeutique de cyclophosphamide, vincristine, et prednisone. Les résultats de la phase de maintenance sont encore attendus. Le profil de sécurité des deux produits semble être comparable, y compris pour l'immunogénicité.

Lorsque la Commission a siégé en novembre, la CAIB* avait donné un préavis positif au remplacement de Mabthera® par Rixathon® dans les hôpitaux romands. La Commission a décidé de calquer sa décision sur la position finale de la CAIB*. L'acceptation du remplacement ayant été aussi confirmée par la CAIB en décembre 2018, la décision devient effective pour nos hôpitaux.

Pour rappel, la Commission des médicaments a choisi en novembre 2016 de remplacer la spécialité Neupogen® (facteur de croissance granulocytaire, filgrastim) par son biosimilaire Zarsio® et, en mars 2018, de prendre en stock Inflectra®, biosimilaire de Remicade® (anticorps monoclonal, infliximab). Rixathon® sera donc le troisième biosimilaire adopté par la Commission.

Ajout : Rixathon® (biosimilaire), 100 mg/10 ml et 500 mg/50 ml.

Retrait : Mabthera® 100 mg/10 ml et 500 mg/50 ml.

Source :

(1) Makita, S., Tobinai, K. Rituximab biosimilars: introduction into clinical practice. The Lancet Haematology.. 2017;4:e342-e343 ;

(2) EMA. Assessment report Rixathon. (2017) ;

(3) da Silva, A. et al. Target-directed development and preclinical characterization of the proposed biosimilar rituximab GP2013. Leuk Lymphoma. 2014;55:1609-1617;

(4) Smolen, J. S. et al. A randomised, double-blind trial to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference rituximab combined with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1598-1602 ;

(5) Jurczak, W. et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. The Lancet Haematology. 2017;4:e350-e361.

RETOUR À L'ORIGINAL ABILIFY®

Neuroleptique atypique (aripiprazole)

En mars 2016, la Commission avait décidé de remplacer le neuroleptique Abilify® par son générique aripiprazole, moins coûteux (cf. PHELinfos n°63). La forme injectable dépôt n'ayant pas intéressé les fabricants de génériques, celle-ci était toutefois restée disponible en hors-liste à la PHEL sous son appellation originale. C'était également le cas de la formulation sirop.

À la faveur d'un récent appel d'offre de la CAIB*, le prix de l'original est devenu plus avantageux que celui des génériques. Le retour au nom de marque Abilify® permettra aussi l'harmonisation de la désignation du médicament sous une seule étiquette, quelles que soient ses formes galéniques, même s'il aurait été préférable de les réunir sous la dénomination DCI.

Ajout : Abilify® (aripiprazole) , comprimés 10 et 15 mg.

Retrait : Aripiprazole (générique), comprimés 10 et 15 mg.

⊗ REFUS

SYMPATHOMIMÉTIQUES EN SERINGUES PRÊTES À L'EMPLOI

Sympathomimétiques (adrénaline, éphédrine, phényléphrine)

Afin de faire face aux urgences, les infirmiers anesthésistes de l'HRC préparent d'avance une trentaine de plateaux comprenant divers médicaments injectables qui sont tenus à disposition de tous les blocs opératoires ainsi que des salles de réveil. Ces manipulations, exécutées chaque jour à partir d'ampoules, représentent un nombre important de gestes infirmiers, se soldent par un gaspillage de seringues inutilisées et peuvent être une source d'erreurs. L'usage de seringues pré-remplies figurait parmi les possibilités d'amélioration envisagées.

Mais si l'usage de ces seringues permettrait des économies de médicament, celles-ci ne se traduisent malheureusement pas par des gains financiers. Au contraire, le coût des seringues prêtes à l'emploi est globalement beaucoup plus élevé que celui des ampoules dans lesquelles les infirmiers effectuent jusqu'ici leurs prélèvements. De plus, le libellé et l'apparence des emballages proposés par les fabricants de seringues préremplies peuvent prêter à confusion. Enfin, les dosages et concentrations proposés ne correspondent pas à ceux des protocoles en vigueur dans nos hôpitaux.

Refus de la Commission : Aucune des seringues prêtes à l'emploi proposées (éphédrine 3 mg/ml 10 ml, phényléphrine 0.05 mg/ml 10 ml, adrénaline 1 mg/ml 5 ml, 0.1 mg/ml 10 ml) n'est admise sur la liste.

INFORMATIONS DIVERSES

PRODUITS ONCOLOGIQUES : À RÉINTRODUIRE SUR LA LISTE PHEL ?

La Commission des médicaments avait décidé d'exclure les médicaments oncologiques de la liste des médicaments. Les membres de la Commission avaient jugé que la présence de cytostatiques sur la liste risquait d'inciter des prescriptions et des manipulations de produits sans l'aval d'un spécialiste ni la garantie du respect des consignes d'administration propres à cette classe de médicaments.

Or, les produits prescrits en hématologie et en oncologie représentent une part très importante du coût des médicaments livrésà nos membres, notamment à l'HRC, principalement pour ses unités ambulatoires, et l'arrivée des biosimilaires de certains d'entre eux représentent de grands enjeux économiques. Si ces produits restent en « hors-liste », les décisions qui les concernent, y compris leurs conséquences financières, échappent totalement à la Commission. Certains services utilisateurs de ces produits [comme l'hôpital de jour HDJ], pourraient aussi pâtir de décisions qui n'ont pas fait l'objet de consultations préalables.

Pour traiter de ces sujets importants, la Commission a décidé de constituer une sous-commission comprenant des spécialistes (oncologue, hématologue), des pharmaciens et un délégué non-spécialiste qui représenterait la Commission des médicaments.

REPRÉSENTATION DES HÔPITAUX DE JOUR AU SEIN DE LA COMMISSION

Le remplacement de Remicade® par le biosimilaire Inflectra® a montré que certaines décisions de la Commission pouvaient affecter de manière imprévue les pratiques ambulatoires de l'hôpital. Les services qui offrent de telles prestations, comme l'hôpital de jour (HDJ) sur les sites du Samaritain et de Monthey, travaillent en étroite interaction avec les praticiens externes (rhumatologues, gastro-entérologues, etc.) qui leur adressent des patients à l'HDJ. À la différence de leurs confrères hospitaliers, ces médecins rédigent leurs ordonnances sans tenir compte de l'assortiment de la PHEL et ne s'attendent pas à ce que l'hôpital substitue les médicaments qu'ils prescrivent par un équivalent figurant sur notre liste. Or, jusqu'ici, la Commission prend ses décisions sans s'aviser de leur impact sur les activités ambulatoires de l'hôpital.

La consultation systématique d'un représentant hospitalier des HDJ lorsqu'une proposition de changement susceptible de toucher ces unités et sa présence lors de certaines séances de la Commission pourra mieux rendre compte des attentes et des besoins des prescripteurs qui offrent des services ambulatoires à l'hôpital.

MISE-À-JOUR DU RÈGLEMENT DE LA COMMISSION

Les modes de consultation des médecins membres ont évolué ces dernières années. Ces changements ont été notifiés dans le règlement qui définit la mission et le fonctionnement de la Commission. Des précisions sur la préparation des sujets à discuter ont également été ajoutées au document.

La nouvelle version du règlement de la Commission figure sur le site de la PHEL (www.phel.ch/Reglement-CommMed).

MÉDICAMENT MANQUANT : COMMENT S'INFORMER ?

- Où trouver des informations si un médicament manque (rupture d'approvisionnement, etc.) ?
- Par quel produit le remplacer ?
- Y a-t-il des différences entre le médicament en manque et l'alternative proposée ?
- Des précautions particulières sont-elles requises ?

Ces questions sont malheureusement de plus en plus d'actualité. Jamais les aléas du marché pharmaceutique globalisé n'ont été si fréquents, obligeant la PHEL à trouver des solutions pour pallier aux difficultés d'approvisionnement et aux retraits du commerce intempestifs.

Pour suivre en temps réel cette actualité, rechercher des alternatives, connaître les motifs et les modalités des changements, rendez-vous sur la page « fiches-infos » de notre site (à l'adresse www.phel.ch/fiches-infos). Les renseignements utiles, présentés sous forme de tableau classé par date, sont également accessibles par nom et catégorie de médicament :

*... sans oublier que les pharmaciens de la PHEL restent à disposition pour tout complément d'information au 021 923 **42 14***

Informations ou problèmes toujours d'actualité

Problèmes résolus

Moteur de recherches dédié aux fiches-infos

https://www.phel.ch/jcms/phel_19488/portail-fiches-infos-medicaments

phel Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique

ANNUAIRE | EMPLOIS | PARTENAIRES | ACTUALITÉS | LOGIN | CONTACT

La PHEL | Prestations | Informations médicaments | Recherche & Enseignement

Rechercher... GO

Fiches Informations médicaments

Recherche médicament GO

En cours (70 résultats) | Résolus (11 résultats)

Médicament	Liste	Catégorie	Fiche	Informations complémentaires	Mis à jour le
Solupred® solution 50ml est remplacé par Prednisolone Bichsel® solution 30ml	Liste PHEL	Changement		Attention la solution de Prednisolone Bichsel 30 ml est 10 x plus concentrée ! / fiche- info petit format	09/01/2019
Candesartan Sandoz cpr 4 mg est remplacé temporairement par Candesartan Sandoz cpr 8 mg	Liste PHEL	Changement		Les comprimés de Candesartan Sandoz® cpr 8mg sont sécable en 2 / fiche-info petit format	09/01/2019
La solution de Noradrénaline 3mg/50ml Sintetica® est remplacée par Noradrénaline 6mg/50ml Sintetica®	Liste PHEL	Changement		Changement en accord avec le service d'anesthésie, Attention la solution est 2x plus concentrée ! / Fiche-info petit format	19/12/2018
Resorbane® crème est remplacé temporairement par Pulmex® onguent	Liste PHEL	Changement		Attention : ce médicament ne figure pas sur la liste des spécialités remboursées par les caisses-maladie (LS) / [[phel_38486][Fiche-info petit format]...	18/12/2018
Vitamine A Blache® pommade ophtalmique tube 5 g est temporairement remplacé par Vita-POS® pommade ophtalmique	Liste PHEL	Changement		ATTENTION ! Vita-POS® contient 60 fois moins de vitamine A que Vitamine A Blache® / Fiche-info petit format	17/12/2018
le vaccin contre la grippe 2018/2019 Fluarix Tetra® est remplacé pour cette saison par Influvac®	Hors-Liste	Changement		Suite à une rupture d'approvisionnement / Fiche-info petit format	05/12/2018
Amuchina® solution 10% 1L est remplacée par Amukina MED® solution 500ml	Liste PHEL	Changement		aTTENTION cette solution est 2 fois plus diluée / Fiche-info petit format	05/12/2018
Afstyla® 500 UI et 1000 UI est remplacé par Advate® 500 UI et 1000 UI (site d'Aigle)	Hors-Liste	Changement		Injection IV sur une période de 3-5 minutes. / fiche-info petit format	30/11/2018
Bleu de méthylène ampoules 1% (10mg/ml), 2 et 5 ml sont remplacés par Metiblo® ampoules 1% (10 mg/ml), 5 ml	Liste PHEL	Changement		Le principe actif, le dosage et la forme galénique restent identiques / Fiche-info petit format	05/12/2018
Robinul® 0,2 mg/ml solution injectable remplacé par Glycopyrroniumbromid® 0.2 mg/ml solution injectable	Liste PHEL	Changement		Robinul® 0.2 mg/ml solution injectable remplacé par Glycopyrroniumbromid® 0.2 mg/ml solution injectable / Fiche-info petit format	29/11/2018

Information sur le problème ou le changement en cours

Tri par catégorie de médicament (sur la liste PHEL ou hors-liste)

Type d'information : changement, retrait, ajout, avertissement

Accès à un document imprimable format A4

Compléments d'information et accès à une fiche format A6

Classement et tri par date