



Secrétariat :
Pharmacie interjurassienne
Hôpital du Jura bernois SA
2740 Moutier
Tél : 032 494 30 40/44
Fax : 032 494 30 42
joel.wermeille@hjbe.ch
melanie.brulhart@hjbe.ch

Commission des Médicaments

| | |
|----------------------|---------------------|
| Dr Martine Decosterd | Dr Laslo Pataki |
| Mme Stéphanie Beley | Dr Emilio Valvini |
| Dr Hervé Duplain | Dr Riccardo Vandoni |
| Dr Grégoire Gremaud | Dr Joël Wermeille |
| Mme Mélanie Brulhart | |

PIJ-MEDIC.INFO

Bulletin d'information de la Commission des Médicaments et de la Pharmacie interjurassienne

LISTE DES MÉDICAMENTS

- Modifications de la liste

POLITIQUE DU MÉDICAMENT

- Information de la Commission des médicaments
 - Sayana (Médroxyprogestérone)
 - Suppléments nutritifs oraux (Fresubin 2kcal drink)
 - Dexdor (Dexmédétomidine)

INFORMATIONS CLINIQUES

- Pharmacovigilance
 - Zolpidem et risque d'altération des performances lors de la conduite
 - Nouvelles contre-indications des solutions pour perfusion d'hydroxyéthylamidon (Venofundin)

La Commission des médicaments et la Pharmacie interjurassienne se tiennent à votre disposition pour toute question portant sur son fonctionnement ou ses décisions.
Les références utilisées pour la rédaction des articles sont à disposition auprès du secrétariat.

Liste des médicaments

Médicaments remplacés ou supprimés : avril 2013 – juin 2013

| Produit supprimé | Nouveau produit | Commentaire |
|--|---|---|
| Depo Provera amp ser 150 mg/1 ml | Sayana amp ser 104 mg/0.65 ml | Injection sous-cutanée plus pratique par rapport à l'injection intramusculaire (cf. information p. 3). |
| Ensure Plus drink berlingot 200 ml (300 kcal) (5 arômes) | Fresubin 2 kcal drink berlingot 200 ml (400 kcal) (6 arômes) | Supplément nutritif oral (SNO) hypercalorique (2 kcal/ml) chez les patients dénutris. Arômes : cappuccino, chocolat, lemon, abricot-pêche, fruits des bois et vanille. (cf. information p. 3) |
| Huile pour la prévention des escarres sol 50 ml (avec compte-gouttes) | Huile pour application topique sol 50 ml (avec compte-gouttes) | Changement de libellé. La composition reste la même. |
| Kemerhinoze spray 30 ml | Fluimare spray 15 ml | Retrait du marché par le fabricant. |
| Microklist clystères 5 ml | Microlax clystères 5ml | Changement de nom par le fabricant (composition et indications identiques). |
| Redoxon cpr eff 1000 mg | Biorganic Vitamine C cpr 1000 mg | Retrait du marché par le fabricant. Disponible sans ordonnance interne pour le service de gériatrie (acidification de l'urine). |
| Xenetix 350 amp 100 ml | - | Médicament très peu utilisé. Reste dans la liste : Iomeron 400 flac 100 ml. |
| Xenetix 350 amp 200 ml | - | Médicament très peu utilisé. Reste dans la liste : Iomeron 400 flac 200 ml. |

JF

Liste des médicaments

Médicaments introduits

- **Boostrix susp injectable ser prête 0.5 ml**
Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche réservé au service de Médecine du personnel.
- **Gelée lubrifiante 2.5 g**
Gel pour pose de sonde urinaire chez la femme, sans anesthésiant, avec désinfectant (chlorhexidine).
- **Midazolam solution 2 mg/ml 50 ml**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services des Urgences (déjà disponible pour le service de Pédiatrie).
- **Nicotinell patch matriciel force 1 (fort) 21 mg/24 h, force 2 (moyen) 14 mg/24 h, force 3 (léger) 7 mg/24 h**
Patches indiqués dans le sevrage tabagique.

JF

Politique du médicament

Information de la Commission des médicaments

Sayana (Médroxyprogestérone)

Demande d'introduction dans la liste des médicaments de médroxyprogestérone (Sayana amp ser 104 mg/0.65 ml), contraceptif administré tous les 3 mois par voie sous-cutanée. L'avantage de Sayana en comparaison au produit à base de médroxyprogestérone figurant actuellement dans la liste des médicaments (Depo Provera amp ser 150 mg/1 ml), réside dans sa voie d'administration (sous-cutanée), plus pratique et moins douloureuse que la voie d'administration intramusculaire du Depo Provera.

Le prix de Sayana est environ 30% plus élevé que celui de Depo-Provera, mais cette augmentation de coût reste limitée, si l'on considère qu'il s'agit d'un surcoût d'environ 12.- CHF par injection tous les 3 mois, soit de 13 cts par jour. D'autre part, cette contraception à base de médroxyprogestérone étant principalement utilisée chez des patientes ambulatoires, l'introduction de Sayana dans la liste des médicaments ne devrait pas engendrer d'augmentation notable des coûts dans les hôpitaux.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments décide d'introduire Sayana amp ser 104 mg/0.65 ml dans la liste des médicaments en remplacement de Depo Provera amp ser 150 mg/1 ml.

MB, JF et JW

Suppléments nutritifs oraux (Fresubin 2 kcal drink)

Demande des diététiciens d'introduction dans la liste des médicaments d'un substitut nutritif oral (SNO) comprenant plus de calories et de protéines par brique (400 kcal et 20 g de protéines pour 200 ml), en remplacement du SNO actuel (Ensure Plus drink : 300 kcal et 13 g de protéines pour 200 ml).

L'adhésion thérapeutique des patients aux SNO étant souvent sous-optimale (les patients acceptent difficilement plus d'un SNO par jour), l'introduction d'un SNO hypercalorique et comprenant davantage de protéines permettrait d'atteindre plus facilement les cibles caloriques et/ou protéiques tout en administrant un plus faible volume.

Pour l'évaluation comparative des SNO hypercaloriques commercialisés en Suisse, la Commission des médicaments a considéré les éléments objectifs en sa possession, en particulier les points suivants :

- Goût : nombre de parfums proposé par le fabricant (un large éventail d'arômes facilite l'adhésion du patient au traitement).
- Coûts : sur la base d'un appel d'offre adressé aux fabricants de SNO hypercaloriques. A noter que par kcal, les SNO hypercaloriques à 2 kcal/ml ne sont pas plus chers que le SNO actuellement en liste. Le prix par brique est cependant 20% plus élevé, mais une utilisation plus adaptée aux besoins et souhaits des patients devrait permettre d'éviter une augmentation globale des coûts dans le cadre de l'utilisation de ces produits.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments décide de remplacer Ensure Plus drink berlingot 200 ml (300 kcal) par Fresubin 2 kcal drink berlingot 200 ml (400 kcal) dans la liste des médicaments, en considérant le prix et l'éventail de goûts (6 arômes) proposé par le fabricant.

MB, JF et JW

Dexdor (dexmédétomidine)

Evaluation d'un médicament nouvellement enregistré en Suisse pour la sédation de patients de Soins Intensifs.

- Indications reconnues et efficacité :

La dexmédétomidine est un agoniste sélectif des récepteurs alpha 2 centraux aux propriétés sédatives, analgésiques et sympatholytiques [1]. Elle est autorisée en Suisse pour la sédation dans les services de Soins Intensifs chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond [RASS]) [2]. En comparaison aux autres sédatifs utilisés dans cette indication, l'intérêt recherché avec cette molécule est avant tout une sédation légère des patients, permettant une meilleure communication et coopération.

En ce qui concerne les éléments de morbi-mortalité tels que le temps de séjour aux Soins Intensifs, délirium, etc., l'intérêt de la dexmédétomidine en comparaison aux molécules habituellement utilisées est moins claire :

Modification du temps de séjour aux Soins Intensifs et mortalité : Actuellement, aucune étude randomisée et contrôlée n'a relevé de diminution des durées du séjour aux Soins Intensifs ou hospitalier ou de réduction de la mortalité sous dexmédétomidine en comparaison aux autres molécules de référence (benzodiazépines et propofol).

Durée de ventilation mécanique: Les données actuellement disponibles semblent indiquer une diminution de la durée de la ventilation mécanique sous dexmédétomidine en comparaison au midazolam (Essais SEDCOM (n = 366) : 3.7 versus 5.6 jours et MIDEX (n = 500) : 5.1 versus 6.8 jours, respectivement) [3-4]. En revanche, en ce qui concerne la comparaison dexmédétomidine versus propofol, l'étude PRODEX (n = 498) n'a montré aucune différence en termes de durée de ventilation mécanique entre les deux médicaments [3].

Délirium : Les données des études actuellement disponibles ne permettent pas de se faire une idée claire sur l'intérêt de la dexmédétomidine pour limiter le risque de délirium chez les patients de Soins Intensifs. En effet, certaines études ne montrent aucune différence sur la prévalence de délirium entre les groupes de patients traités par benzodiazépines, propofol ou dexmédétomidine, alors que d'autres semblent indiquer une différence entre les molécules [4 ;5].

- Effets indésirables et interactions :

Les principaux effets indésirables de la dexmédétomidine sont la bradycardie (5-42%) et l'hypotension artérielle (25-54%) [6]. En raison de son activité agoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha, l'administration d'une dose de charge peut provoquer une hypertension artérielle transitoire (effets vasoconstricteurs périphériques), raison pour laquelle une induction rapide de la sédation n'est pas recommandée [2 ;6]. D'autre part les effets indésirables suivants ont été décrits avec une fréquence de 1 à 10% : ischémie myocardique ou infarctus, tachycardie, agitation, nausées, vomissement, bouche sèche, hyperglycémie, hypoglycémie, hyperthermie, syndrome de sevrage [2].

Concernant les interactions, la dexmédétomidine doit être utilisée avec précaution lors de l'utilisation concomitante de vasodilatateurs, d'antihypertenseurs ou d'agents chronotropes négatifs en raison d'une augmentation des effets hypotenseurs. L'administration concomitante d'agonistes alpha 2 telle que la clonidine ainsi que d'anesthésiques, sédatifs, hypnotiques et opioïdes potentialisent les effets dépresseurs du SNC de la dexmédétomidine [2 ;7].

- Prix :

Un traitement par Dexdor est environ 10 fois plus cher qu'un traitement par propofol et 4 fois plus cher qu'un traitement par midazolam. Le coût journalier est estimé entre 200 à 250.- CHF.

- Position des revues indépendantes et de la SSCM (Society of Critical Care Medicine) :

Les revues indépendantes d'évaluation des médicaments et membres de l'ISDB (réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutiques) consultées (Australien Prescriber, Medical Letter, The Annals of Pharmacotherapy) considèrent que la dexmédétomidine est une alternative intéressante pour la sédation dans les services de Soins Intensifs, mais que cette molécule présente certaines

Politique du médicament

lacunes en ce qui concerne son évaluation, en comparaison aux autres molécules disponibles dans la même indication. Des études comparatives de large envergure avec une méthodologie rigoureuse seraient nécessaires pour définir plus clairement sa place dans l'arsenal thérapeutique. Elles relèvent également des effets indésirables cardiovasculaires à surveiller et un prix élevé [6 ;7-8].

Il est intéressant de noter que l'éditorial paru dans le JAMA suite aux essais MIDEX et PRODEX relevait que, compte tenu de son prix élevé, la place de la dexmédétomidine dans l'arsenal thérapeutique resterait probablement limité sans de nouvelles études de grande envergure et sans la confirmation que les résultats observés jusqu'ici soient bien liés au choix de la molécule elle-même et pas seulement au degré de sédation plus faible obtenu avec la dexmédétomidine [9].

La SSCM relève certains avantages potentiels de la dexmédétomidine (p.ex. diminution de la dépression respiratoire en comparaison aux benzodiazépines) qu'elle pondère toutefois avec le risque d'effets indésirables hémodynamiques et le manque actuel de données solides sur des critères telles que la mortalité et la durée de séjour dans les services de Soins Intensifs [10]. Elle considère que la dexmédétomidine peut être une alternative intéressante chez certains patients sélectionnés, mais appelle à davantage d'études cliniques pour déterminer de manière plus claire sa place dans la sédation des patients de Soins Intensifs.

En considérant les éléments ci-dessus, la Commission des médicaments relève que la dexmédétomidine suscite beaucoup d'espoir quant à son profil efficacité/risque mais que, comme l'indiquent les avis d'organes ou d'experts indépendants, les données d'évaluation clinique sont encore insuffisantes pour déterminer clairement la place de cette molécule dans l'arsenal thérapeutique et son coût élevé.

Références :

[1] Barr J. et al, Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. Critical Care Medicine, January 2013, Vol41, Num 1. [2] www.swissmedicinfo.ch. [3] Jakob S.M. et al, Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation - two randomized controlled trials. JAMA, March 2012, Vol307, Num11. [4] Riker R.R. et al, Dexmedetomidine vs Midazolam for sedation of critically ill patients – a randomized trial. JAMA, February 2009, Vol301, Num5. [5] Mo Y. et al. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. Ann Pharmacother, Jun 2013, Vol47(6). [6] www.micromedexsolutions.com. [7] Dexmedetomidine hydrochloride and cardiovascular events. Australian Prescriber, Aug 2013, Vol4, Num 4. [8] Dexmédétomidine pour la sédation aux soins intensifs. The Medical Letter, Juin 2011, Vol. 33, No 13. [9] Weighing the costs and benefits of a sedative. JAMA, March 2012, Vol307, Num 11 [10] www.sccm.org.

JF et JW

Pharmacovigilance

Zolpidem et risque d'altération des performances lors de la conduite 8 heures après la prise

Malgré le fait que le zolpidem soit considéré comme un somnifère de courte durée d'action, les taux plasmatiques 8 heures après la prise peuvent encore être responsables d'une diminution des réflexes lors de la conduite d'un véhicule.

En effet, des tests de conduite simulée et de nouvelles données de laboratoire ont montré d'une part que des concentrations plasmatiques supérieures à 50 ng/ml peuvent sérieusement altérer les performances lors de la conduite et d'autre part que 8h après la prise du comprimé simple, 15% des femmes et 3% des hommes avaient des concentrations plasmatiques de zolpidem > 50 ng/ml. Cette concentration sérique était encore supérieure lors de la prise de comprimés à libération prolongée (Stilnox CR) : on retrouvait alors un taux > 50 ng/ml chez 33% des femmes et 25% des hommes.

Ces éléments ont conduit la FDA des Etats-Unis à demander aux fabricants de médicaments contenant du zolpidem de diminuer les doses pour les femmes et de recommander dans la notice d'utilisation une dose plus faible pour les hommes. Ils nous rappellent également que les effets résiduels des somnifères au matin sont loin d'être négligeables et peuvent non seulement altérer la conduite d'un véhicule, mais également, chez le patient âgé, augmenter le risque de chute [1,2].

Pour minimiser les effets du zolpidem sur les performances cognitives au lendemain de la prise, il serait préférable de limiter la dose à 5mg, en particulier chez les femmes (1/2 cpr de Zolpidem ou Stilnox) et d'éviter autant que possible de prescrire le zolpidem à libération prolongée (Stilnox CR).

Références : [1] Comité de rédaction, The Medical Letter, Vol.35 ; N°4, 15 février 2013. ; p. 13. [2] Comité de rédaction, Drug and Therapeutic Bulletin ; Vol 51 ; N°3 ; March 2013 p. 28.

MB

Contre-indication des solutions pour perfusion d'hydroxyéthylamidon (Venofundin) en cas de septicémie, d'insuffisance rénale ou d'atteinte hépatique sévère

Suite à de récentes données faisant état de mortalité et d'atteintes rénales accrues en cas d'utilisation de solutions pour perfusion d'hydroxyéthylamidon (HEA) chez les patients atteints de septicémie sévère ou en choc septique, le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé aux instances de décision européenne de suspendre l'autorisation de mise sur le marché des solutions pour perfusion d'HEA jusqu'à ce que des données complémentaires portant sur l'utilité de ces produits ne soient disponibles. Les autorités américaines de la FDA envisagent quant à elles, de laisser les solutions pour perfusion d'HEA sur le marché en en restreignant les conditions d'utilisation [1-3].

En effet, une augmentation de la mortalité et des atteintes rénales ayant nécessité le recours à la dialyse ont été rapportées dans quatre méta-analyses chez des patients dans un état critique, incluant des patients avec sepsis ou admis dans des services de Soins Intensifs. Les solutions les plus fréquemment utilisées dans ces études correspondent à des solutions à 6% d'HEA 130/0.4-0.042 [4].

Dans cette situation, Swissmedic recommande depuis ce printemps, jusqu'à la conclusion des évaluations en cours, des restrictions d'emploi supplémentaires à l'usage des solutions pour perfusion d'HEA [2] :

Les solutions pour perfusion d'HEA ne doivent pas être utilisées en cas de:

- **septicémie**
- **insuffisance rénale**
- **affection hépatique sévère**

Chez les patients dans les services de Soins Intensifs, il est recommandé de n'utiliser que:

- **les solutions cristalloïdes en première intention (Ringer-Lactate, NaCl 0.9%, Glucose 5%, etc.)**
- **les doses efficaces les plus faibles possibles lorsque les solutions pour perfusion d'HEA sont nécessaires**

En raison de données récentes portant sur un risque accru de mortalité et d'atteintes rénales, les solutions d'hydroxyéthylamidon (Venofundin solution à 6% (130/0.4)) ne doivent plus être utilisées en cas de septicémie, d'insuffisance rénale ou d'atteinte hépatique sévère et avec prudence chez les patients de Soins Intensifs.

Références : [1] <http://www.swissmedic.ch> (Health Professional Communication; 30.04.2013). [2] <http://www.swissmedic.ch> (Health Professional Communication ; 28.06.2013) [3] www.ema.europa.eu (New review of hydroxyethyl-starch-containing solutions for infusion started ; 12.07.2013) [4] www.fda.gov (Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings ; 24.06.13)

JF