



## Commission des Médicaments

Secrétariat :  
Pharmacie Interjurassienne  
Hôpital du Jura bernois SA  
2740 Moutier  
Tél : 032 494 30 50  
Fax : 032 494 30 42  
joel.wermeille@hjbe.ch  
melanie.brulhart@hjbe.ch

Mme Mélanie Brulhart	Dr Martine Decosterd
Dr Hervé Duplain	Mme Catia Filieri
Dr Grégoire Gremaud	Dr Laslo Pataki
Dr Riccardo Vandoni	Dr Emilio Valvini
Dr Michel Walder	Dr Joël Wermeille

# PIJ-MEDIC.INFO

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

### LISTE DES MÉDICAMENTS

- Modifications de la liste

### INFORMATIONS CLINIQUES

- Pharmacovigilance
  - Pénicilline Grünenthal
  - Dompéridone (Motilium)
- Nouveaux Anticoagulants Oraux
  - Données actualisées

### INFORMATIONS PRATIQUES

- Nouveau membre de la Commission des Médicaments et nouvelles collaboratrices à la Pharmacie

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.



## Listes des médicaments

### Médicaments remplacés ou supprimés : avril – novembre 2015

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Candesartan cpr 4 mg, 8 mg, et 16 mg	Candesartan cpr 4 mg, 8 mg, et 16 mg	Changement de fabricant proposant des blisters avec le nom et le dosage du médicament visibles sur chaque alvéole
Candesartan Plus cpr 8/12.5 mg et 16/12.5 mg	Co-candesartan cpr 8/12.5 mg et 16/12.5 mg	
Chlorhexidine teinture colorée et colorante 2% 100 mL	Chlorhexidine teinture colorée et colorante 2% 500 mL	Souhait des services de disposer d'un format plus grand.
Dilzem cpr 60 mg	-	Retrait du marché par le fabricant. Alternatives possibles en liste : Dilzem cpr Retard 90 et 120 mg, Dilzem cpr RR 180 mg.
Fucithalmic gel opht MD 12 monodoses 0.2 g	Fucithalmic gel opht tube 5 g	Retrait du marché par le fabricant
Keppra cpr 500 mg, cpr 1000 mg, conc perf 500 mg/5 ml, sol buv 100 mg/ml	Levetiracetam cpr 500 mg, cpr 1000 mg, conc perf 500 mg/5 ml, sol buv 100 mg/ml	Générique
Kiovig sol perf 2.5 g/25 ml et 10 g/100 ml	Privigen sol perf 2.5 g/25 ml et 10 g/100 ml	Immunoglobulines intraveineuses équivalentes et moins coûteuses.
Milupa lactamil boisson instant allaitement 180 g	-	Tisane au fenouil / cumin : à commander par les unités de soins en suivant la filière d'approvisionnement des produits alimentaires (cuisine)
Simplex P ciment chirurgical 40 g	-	Médicament pratiquement plus utilisé. Alternatives dans la liste : Simplex P Antibiotics pdr 40 g

### Médicaments introduits

- **Letrozol 2.5 mg cpr**  
Générique du Femara ; ce médicament est utilisé dans le traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées.

### Médicaments réservés et médicaments d'urgence

#### Nouveaux médicaments introduits et réservés à certains services :

- **Ampres 3% amp 600 mg/20 ml (chloroprocaine)**  
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services d'anesthésie : Activation d'une péridurale pour césarienne en extrême urgence.
- **LET gel monodose 2 ml (Lidocaïne 4%, Epinéphrine 0.05%, Tétracaïne 0.5%)**  
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services des urgences : Anesthésie locale pour les sutures de petites plaies cutanées chez l'enfant.
- **Lubex émulsion dermo nettoyante, savon 150 mL**  
Savon pour la douche préopératoire.  
Médicament réservé aux services ambulatoires hospitaliers.

## Listes des médicaments

### Mise à jour des lieux de la liste des antidotes / médicaments d'urgence :

- **Actrapid amp 1000 UI/10 ml (insuline à action rapide)**  
Antidote dans l'intoxication par les antagonistes du calcium et par les bêta-bloquants  
Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Actrapid amp 100 UI/ml est désormais stocké au service des urgences.  
Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Soins Intensifs (1 amp)  
H-JU - Porrentruy : Urgences (1 amp)  
HJB SA - Moutier : Urgences (1 amp)  
HJB SA - St-Imier : Surveillance intensive (1 amp)
- **Adrenaline amp 0.1 mg/1 ml**  
Anciennement réservé aux services de sauvetage et d'endoscopie.  
En raison d'un risque de confusion avec Adrenaline amp 1mg/ml, Adrenaline amp 0.1 mg/ml n'est plus réservé qu'aux services d'endoscopie.
- **Akineton amp 5 mg/1 ml (bipéridène)**  
Antidote dans les intoxications par neuroleptiques, antihistaminiques et antiémétiques.  
Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Akineton amp 5 mg/1 ml est désormais stocké au service des urgences.  
Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (5 amp) et Soins Intensifs (5 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (5 amp) et Urgences (5 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (5 amp) et Urgences (5 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (5 amp) et Surveillance intensive (5 amp)
- **Amyle nitrite amp 0.3 ml (amylNitrite)**  
Antidote pour les premiers soins des intoxications par le cyanure et ses dérivés, avant que d'autres antidotes soient disponibles.  
Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Amyle nitrite amp 0.3 ml est désormais stocké au service des urgences.  
Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Soins Intensifs (10 amp)  
H-JU - Porrentruy : Urgences (10 amp)  
HJB SA - Moutier : Urgences (10 amp)  
HJB SA - St-Imier : Surveillance intensive (10 amp)
- **Anexate amp 0.5 mg/5 ml (flumazénil)**  
Antidote dans les intoxications par les benzodiazépines, zolpidem, zopiclone.  
Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Anexate amp 0.5 mg/5 ml est désormais stocké au service des urgences.  
Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (15 amp) et Soins Intensifs (5 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (15 amp) et Urgences (5 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (15 amp) et Urgences (5 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (15 amp) et Surveillance intensive (5 amp)
- **Atropinum amp 1 mg/1 ml (atropine)**  
Antidote dans les intoxications par les inhibiteurs des cholinestérases (organophosphorés et carbamates).  
Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Atropinum amp 1 mg/1 ml est désormais stocké au service des urgences.  
Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (80 amp) et Soins Intensifs (20 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (80 amp) et Urgences (20 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (80 amp) et Urgences (20 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (80 amp) et Surveillance intensive (20 amp)

## Listes des médicaments

- **Becilan amp 250 mg/5 ml (pyridoxine ou vitamine B6)**

Antidote dans les intoxications par l'isoniazide et par la fausse morille *Gyromitra esculenta*

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Becilan amp 250 mg/5 ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (20 amp) et Soins Intensifs (20 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (20 amp) et Urgences (20 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (20 amp) et Urgences (20 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (20 amp) et Surveillance intensive (20 amp)

- **Calcium Sandoz 10% amp 90 mg/10 ml (calcium)**

Antidote dans les intoxications par les antagonistes du calcium, éthylène glycol, fluorures, acide oxalique et lors de corrosions par l'acide fluorhydrique.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Calcium Sandoz amp 10% est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (15 amp) et Soins Intensifs (5 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (15 amp) et Urgences (5 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (15 amp) et Urgences (5 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (15 amp) et Surveillance intensive (5 amp)

- **DigiFab fio 40 mg (anticorps anti-digitaliques, fragments Fab)**

Antidote dans les intoxications à la digoxine, digitoxine et d'autres glycosides cardiotoniques.

Recommandations de stockage du ToxZentrum pour les centres régionaux.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (12 amp)

- **Ethanol 96% amp 75.6 g/100 ml**

Antidote dans les intoxications par le méthanol et l'éthylène glycol.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Ethanol amp 96% est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (2 amp) et Soins Intensifs (1 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (2 amp) et Urgences (1 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (2 amp) et Urgences (1 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (2 amp) et Surveillance intensive (1 amp)

- **Flatulex gtttes 41.2 mg/ml (siméthicone)**

Antidote dans les cas d'ingestion de produits moussants.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Flatulex gtttes 41.2 mg/ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (1 flacon) et Soins Intensifs (1 flacon)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (1 flacon) et Urgences (1 flacon)  
HJB SA - Moutier : PIJ (1 flacon) et Urgences (1 flacon)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (1 flacon) et Surveillance intensive (1 flacon)

- **Fluimicil amp 5 g/25 ml (N-acétylcystéine)**

Antidote dans les intoxications au paracétamol, à l'Amanite phalloïde, chloroforme, tétrachlorure de carbone, arsenic et d'une manière générale en cas de stress oxydatif à la suite d'une intoxication.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Fluimicil amp 5 g/25 ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (6 amp) et Soins Intensifs (6 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (6 amp) et Urgences (6 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (6 amp) et Urgences (6 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (6 amp) et Surveillance intensive (6 amp)

## Listes des médicaments

- **Glucagen amp 1 mg/ml (glucagon)**

Antidote dans les intoxications aux bêtabloquants et anticalciques.

Recommandations de stockage du ToxZentrum pour les sites de soins aigus et centres régionaux.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (70 amp) et Soins Intensifs (30 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (10 amp) et Urgences (10 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (40 amp) et Urgences (10 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (40 amp) et Surveillance intensive (10 amp)

- **HF Antidote Gel, gel 2.5%, 25 g (calcium gluconate)**

Antidote dans les cas de corrosions par l'acide fluorhydrique.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, HF Antidote Gel est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (8 tubes) et Soins Intensifs (4 tubes)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (8 tubes) et Urgences (4 tubes)  
HJB SA - Moutier : PIJ (8 tubes) et Urgences (4 tubes)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (8 tubes) et Surveillance intensive (4 tubes)

- **Isuprel amp 0.2 mg/1 ml (isoprénaline)**

Médicament d'urgence pour les hypotensions aiguës.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Isuprel amp 0.2 mg/1 ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Soins Intensifs (5 amp)  
H-JU - Porrentruy : Urgences (5 amp)  
HJB SA - Moutier : Surveillance intensive (5 amp)  
HJB SA - St-Imier : Surveillance intensive (5 amp)

- **Konakion amp 10 mg/1 ml (phytoménadione)**

Antidote dans les intoxications par les dérivés de la coumarine.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Konakion amp 10 mg/1 ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (5 amp) et Soins Intensifs (5 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (5 amp) et Urgences (5 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (5 amp) et Urgences (5 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (5 amp) et Surveillance intensive (5 amp)

- **Krenosin amp 6 mg/2 ml (adénosine)**

Médicament d'urgence pour les arythmies supra-ventriculaires.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Krenosin amp 6 mg/2 ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (30 amp) et Soins Intensifs (12 amp)  
H-JU - Porrentruy : Urgences (12 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (24 amp) et Surveillance intensive (12 amp)  
HJB SA - St-Imier : Surveillance intensive (12 amp)

## Listes des médicaments

- **Magnesium sulfate 10% amp 4mmol/10 ml (magnésium)**

Antidote dans les cas de torsades de pointes (par exemple intoxication aux antidépresseurs tricycliques, cocaïne, amphétamine...) et dans les cas de corrosion à l'acide fluorhydrique.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Magnesium sulfate 10% amp est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (10 amp) et Soins Intensifs (10 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (10 amp) et Urgences (10 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (10 amp) et Urgences (10 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (10 amp) et Surveillance intensive (10 amp)

- **Metalyse amp 10'000 UI (tenecteplase)**

Médicament d'urgence pour les infarctus.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Metalyse amp 10'000 UI est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (1 amp) et Soins Intensifs (1 amp)  
H-JU - Porrentruy : Urgences (1 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (1 amp) et Surveillance intensive (1 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (1 amp) et Surveillance intensive (1 amp)

- **Naloxone amp 0.4 mg/1 ml**

Antidote pour les intoxications aux opiacés.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Naloxone amp 0.4 mg/1 ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (15 amp) et Soins Intensifs (10 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (15 amp) et Urgences (10 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (15 amp) et Urgences (10 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (15 amp) et Surveillance intensive (10 amp)

- **Natrium bicarbonate 8.4 % perf 100 mmol/100 ml (sodium bicarbonate)**

Antidote pour les intoxications aux antidépresseurs tricycliques lors de signes cardiotoxiques, aux salicylés, etc.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Natrium bicarbonate 8.4 % perf est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (10 amp) et Soins Intensifs (10 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (10 amp) et Urgences (10 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (10 amp) et Urgences (10 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (10 amp) et Surveillance intensive (10 amp)

- **Noradrénaline amp 10 mg/10 ml**

Médicament d'urgence dans les cas d'hypotension aiguë.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Noradrénaline amp 10 mg/10 ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (40 amp) et Soins Intensifs (20 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (20 amp) et Urgences (20 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (60 amp) et Surveillance intensive (20 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (20 amp) et Surveillance intensive (20 amp)

## Listes des médicaments

- **Quantalan sachets 4 g (colestyramine)**

Antidote pour les intoxications à l'amiodarone et les hydrocarbures.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Quantalan sachet 4 g est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Soins Intensifs (10 sachets)  
H-JU - Porrentruy : Urgences (10 sachets)  
HJB SA - Moutier : Urgences (10 sachets)  
HJB SA - St-Imier : Surveillance intensive (10 sachets)

- **Tambocor amp 150 mg/15 ml (flécaïnide)**

Médicament d'urgence dans les cas d'arythmies ventriculaires et supraventriculaires

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Tambocor amp 150 mg/15 ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Soins Intensifs (5 amp)  
H-JU - Porrentruy : Urgences (5 amp)  
HJB SA - Moutier : Surveillance intensive (5 amp)  
HJB SA - St-Imier : Surveillance intensive (5 amp)

- **Trandate amp 100 mg/20 ml (labétalol)**

Médicament d'urgence pour les cas d'hypertension sévère.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Trandate amp 100 mg/20 ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (10 amp) et Soins Intensifs (25 amp)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (10 amp) et Urgences (5 amp)  
HJB SA - Moutier : PIJ (50 amp) et Surveillance intensive (5 amp)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (10 amp) et Surveillance intensive (5 amp)

- **Ultracarbon flac 50g/400 ml (charbon actif)**

Antidote adsorbant de nombreuses substances (à l'exception des alcools, acides et bases, ainsi que du fer, du lithium et d'autres métaux) lors d'intoxication potentiellement graves.

Suite à la fermeture de l'unité de soins continus à Porrentruy, Ultracarbon flac 50g/400 ml est désormais stocké au service des urgences.

Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (5 flac) et Soins Intensifs (5 flac)  
H-JU - Porrentruy : Pharmacie (5 flac) et Urgences (5 flac)  
HJB SA - Moutier : PIJ (5 flac) et Urgences (5 flac)  
HJB SA - St-Imier : Pharmacie (5 flac) et Surveillance intensive (5 flac)

LT

### Pharmacovigilance

#### **Pénicilline Grünenthal : Nouvelles recommandations pour le prélèvement de la solution**

Suite à la signalisation de la présence de fragments de caoutchouc de bouchon dans la solution reconstituée, la firme Grünenthal a communiqué des recommandations relatives au prélèvement de pénicilline dans le flacon.

Le problème apparaît lors du prélèvement de pénicilline avec des aiguilles de gros diamètre (18G-19G). Cette anomalie a été repérée par plusieurs hôpitaux et proviendrait d'un phénomène de carottage du caoutchouc en insérant une aiguille de gros diamètre. Ce phénomène n'apparaît pas avec des aiguilles de plus petit diamètre.

Les nouvelles recommandations sont les suivantes :

- prélèvement au moyen d'aiguilles de petit diamètre (maximum 0.8 mm correspondant à 21G).
- utiliser des aiguilles métalliques et non plastiques.

Avant administration du médicament, un dernier contrôle des particules visibles dans les solutions injectables est toujours nécessaire et relève de la responsabilité du manipulateur.

Référence :

Informations du fabricant (Grünenthal) du 17.07.2015

LT

## Informations cliniques

### Dompéridone et risques cardiaques graves

La dompéridone (Motilium®) est un médicament utilisé en Suisse depuis une trentaine d'années et indiqué pour « améliorer les symptômes de nausées et de vomissements ».

Suite à des alertes répétées de pharmacovigilance et les résultats d'études épidémiologiques, il a été mis en évidence un lien entre la prise de ce médicament et la survenue d'évènements cardiovasculaires graves (allongements de l'intervalle QT, torsades de pointes, arythmies ventriculaires et morts subites). Les situations les plus à risques étaient en général liées à des doses quotidiennes supérieures à 30 mg, chez des patients de plus de 60 ans et/ou lors d'interactions médicamenteuses (avec des molécules allongeant le QT ou inhibiteurs du CYP3A4).

En résumé, les mesures de précautions recommandées par Swissmedic sont les suivantes :

- Utiliser la posologie minimale efficace et ne pas dépasser la posologie maximale chez les adultes de 30 mg/j (soit 10 mg 3x/j) ou chez les enfants de 0,75 mg/kg/j (soit 0,25 mg/kg 3x/j).
- Respecter une durée de traitement la plus courte possible (en principe pas plus d'une semaine).
- Ne pas associer la dompéridone avec des médicaments qui allongent le QT (exemples : clarithromycine, antiarythmiques tels que l'amiodarone, antipsychotiques, antidépresseurs, etc.)
- Ne pas associer la dompéridone avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (exemples : fluconazole, verapamil, amiodarone, etc.)
- Ne pas utiliser la dompéridone chez des personnes souffrant d'affections cardiaques sous-jacentes (telle que « insuffisance cardiaque congestive ») ou d'insuffisance hépatique modérée et sévère.

Référence :

Janssen, Dompéridone : nouvelles recommandations pour minimiser les risques cardiaques de médicaments contenant de la dompéridone. Zoug, 2015

SN

### Le point sur les nouveaux anticoagulants (NACO)

Suite à la dernière évaluation de la Commission des Médicaments sur les NACO effectuée en mars 2014 et dans le cadre d'une augmentation nette de l'utilisation de ces molécules dans nos institutions, une réévaluation de cette famille médicamenteuse a été effectuée dans les indications « prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire » et « traitement des maladies thromboemboliques veineuses ». Ont été en particulier considérées, les nouvelles données, ainsi que l'opportunité d'une mise en liste d'une des quatre molécules disponibles sur le marché (dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana)).

- **Efficacité :**

- **Fibrillation auriculaire :**

L'efficacité des NACO a été testée comparativement à la warfarine, avec comme critère d'évaluation : le risque de survenue d'un AVC ischémique/hémorragique ou d'une embolie systémique.

- Dans l'étude RELY, le dabigatran (2 x 150mg / j) a montré une efficacité supérieure à la warfarine. Cependant, cette efficacité supérieure n'est pas reconnue par la FDA, car celle-ci n'était démontrée que chez des patients dont l'INR était mal contrôlé sous AVK (1).
- Dans l'étude ROCKET AF, le rivaroxaban (1 x 20mg / j) a montré une efficacité non inférieure à la warfarine (2).
- Dans l'étude ARISTOLE, l'apixaban (2 x 5mg / j) a montré une efficacité non inférieure à la warfarine. Les auteurs de l'étude concluent à une supériorité de l'apixaban, mais cette affirmation est jugée peu robuste par la FDA (selon résultats issus de leur propre analyse statistique) (3).
- Dans l'étude ENGAGE AF TIMI 48, l'edoxaban (60 mg / j) s'est montré non inférieur à la warfarine (4)

Les 4 études décrites ci-dessus ne montraient pas de différence significative en termes de mortalité entre les NACO et la warfarine.

- **Traitement des maladies thromboemboliques veineuses :**

Dans les études (RECOVER pour le dabigatran, EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE pour le rivaroxaban, AMPLIFY pour l'apixaban et HOSUKAI-VTE pour l'edoxaban), toutes les molécules ont montré une efficacité non inférieure à la warfarine en termes de récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), sur des durées de suivi allant de 6 mois à 1 an (5, 6, 7, 8, 9).

- **Effets indésirables/sécurité d'emploi :**

En considérant les données des études ci-dessus, ainsi que les résultats d'une méta-analyse publiée en 2014 dans le Lancet (10), les NACO semblent présenter un risque moindre de saignements majeurs (en particulier les hémorragies intracrâniennes) et un risque un peu plus élevé d'hémorragies digestives.

Les éléments suivants ont été en particulier relevés lors de la revue de littérature effectuée :

- L'apixaban et l'edoxaban sont les NACO présentant les données les plus marquées quant à la réduction du risque de saignements majeurs en comparaison à la warfarin (3, 4).
- Le dabigatran est le NACO présentant le plus grand recul et les données les plus solides en ce qui concerne le profil de risques. La FDA a réalisé une étude observationnelle sur 134 000 patients traités avec ce NACO qui concorde avec les résultats de l'étude RELY (10).
- Les NACO présentent un recul encore relativement limité (2 à 7 ans) et pour lesquels des effets indésirables rares, mais graves (peu ou pas encore documentés) ne peuvent être exclus (exemple : atteintes hépatiques sous rivaroxaban relevées par le centre de pharmacovigilance de Zürich (11)).

## Informations cliniques

- **Interactions médicamenteuses :**

Bien que les NACO présentent un risque d'interactions médicamenteuses et alimentaires plus faible que les AVK, ils n'en sont pas non plus dépourvus.

Ainsi, toutes ces molécules sont des substrats de la glycoprotéine-P (Pgp) ; le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés par le CYP3A4. Si, avec les AVK, le suivi de l'INR permet d'adapter les posologies en fonction des interactions présentes, il n'en est pas de même avec ces molécules. Ce sont donc des interactions plus difficiles à évaluer avec, à ce jour, l'absence de guidelines établies sur la conduite à tenir si de telles interactions se présentent. Par conséquent il est clairement risqué de prescrire ces molécules en présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4 et/ou de la Pgp (amiodarone, clarithromycine, rifampicine, carbamazépine, etc.)

- **Suivi biologique des NACO et antidote :**

L'absence de test simple permettant un suivi biologique de l'efficacité des NACO représente à ce jour une limite significative à leur utilisation. En effet, bien que ces molécules aient été développées avec pour objectifs un emploi et un suivi plus faciles que lors de l'utilisation d'un AVK, il n'en demeure pas moins que leur utilisation représente un risque de saignement important (comme tout anticoagulant). Lorsque ce risque est identifié ou suspecté (interactions, insuffisance rénale, etc.), les outils permettant d'évaluer la présence d'un surdosage ou d'un sous-dosage manquent.

Pour les NACO, si les techniques de laboratoires se développent de plus en plus et qu'ils peuvent être dosés au travers de méthodes analytiques (non disponibles dans tous les centres), il n'existe à l'heure actuelle pas de marges thérapeutiques définies permettant d'associer leurs concentrations et leur profil efficacité/risque.

Actuellement en Suisse aucun antidote n'est disponible en cas de surdosage à l'une de ces molécules.

## Informations cliniques

### • NACO et planification d'une intervention chirurgicale :

Il existe des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) (12) pour le dabigatran et le rivaroxaban, qui se basent sur les données de littératures et de pharmacocinétiques. Ces données mettent en regard les dosages plasmatiques de ces 2 NACO et des propositions d'attitude à tenir quant à l'opportunité d'effectuer une intervention chirurgicale.

Concentrations mesurées (rivaroxaban / dabigatran)	Propositions
< 30 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>– L'opération peut avoir lieu sans majoration du risque hémorragique</li></ul>
30-200 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>– Reporter l'intervention de 12h et refaire un dosage de la concentration du dabigatran ou rivaroxaban</li><li>– Si intervention invasive urgente : intervention avec antagonisation des anomalies de la coagulation</li></ul>
200-400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>– Reporter l'intervention de 12h et refaire un dosage de la concentration du dabigatran ou rivaroxaban</li><li>– Si intervention invasive urgente :<ul style="list-style-type: none"><li>• reporter au maximum l'intervention</li><li>• intervention avec antagonisation des anomalies de la coagulation</li><li>• envisager une hémodialyse surtout si CICr &lt; 50 ml/min (avec le dabigatran)</li></ul></li></ul>
> 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>– Risque hémorragique majeur</li><li>– Envisager une hémodialyse (avec le dabigatran)</li></ul>

### • Positions des revues indépendantes et situation dans les autres hôpitaux romands :

Les revues indépendantes d'évaluation des médicaments et membres de l'ISDB (réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutique) consultées (Prescrire, Revue Médicale Suisse, Folia Pharmacotherapeutica, etc.) (13, 14, 15) Considèrent qu'aucun NACO n'a clairement démontré une efficacité supérieure à la warfarine. Toutes relèvent le recul insuffisant pour permettre de se faire une idée précise de leur profil de sécurité. De manière générale, elles recommandent de ne pas substituer un patient bien stabilisé sous AVK par un NACO et de rester prudent en cas d'insuffisance rénale ou d'interaction médicamenteuse.

Certains experts considèrent que parmi les NACO, le dabigatran présente le meilleur recul quant à son profil efficacité/risque et qu'il devrait par conséquent être préféré dans la FA, lorsqu'un NACO est indiqué (Prescrire, Folia pharmacotherapeutica).

En pratique, l'utilisation des NACO se heurte encore à certaines difficultés, telles que :

- perte d'efficacité en cas d'oubli d'une prise (courte durée de l'effet anticoagulant) ;
- absence de monitoring régulier permettant de surveiller le degré d'anticoagulation, en particulier dans les situations à risque ;

## Informations cliniques

- en conséquence du point précédent : absence de possibilité d'adapter la dose en cas de suspicion de sur- ou de sous-dosage (p. ex. en cas d'interaction, de fonction rénale diminuée, chez les patients obèses ou très maigres) ;
- absence d'antidote.

La majorité des hôpitaux romands n'ont pas encore introduit un NACO dans leur liste de médicaments, mais dispose d'un stock, en particulier pour les suites de traitements.

- **En résumé :**

Les avantages/inconvénients des NACO comparativement aux AVK peuvent être globalement résumés de la manière suivante :

	<b>AVK</b>	<b>Anti-facteur II (dabigatran)</b>	<b>Anti-Xa (rivaroxaban / apixaban / edoxaban)</b>
<b>Avantages</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi du profil efficacité/risque par un test de laboratoire</li> <li>- Antidote disponible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posologie standardisée (peu de variabilité interindividuelle)</li> <li>- Moindre interaction médicamenteuse et alimentaire (vs AVK)</li> <li>- Pas d'interactions via les CYP450</li> <li>- Dialysable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posologie standardisée (peu de variabilité interindividuelle)</li> <li>- Moindre interaction médicamenteuse et alimentaire (vs AVK)</li> </ul>
<b>Inconvénients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grande variabilité interindividuelle, nécessitant un suivi biologique pour adaptation du dosage</li> <li>- Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de suivi possible du profil efficacité/risque par un test de laboratoire</li> <li>- Absence d'antidote</li> <li>- Risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale</li> <li>- Interactions médicamenteuses via les Pgp</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de suivi possible du profil efficacité/risque par un test de laboratoire</li> <li>- Absence d'antidote</li> <li>- Risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale</li> <li>- Interactions médicamenteuses via les CYP450 et Pgp</li> <li>- Hétérogénéité de la posologie en fonction de l'indication du traitement</li> </ul>

## Informations cliniques

- **Prix :**

Les NACO présentent un coût plus élevé que les AVK par comprimé (AVK : environ CHF 5.- à 8.-/mois ; NACO : environ CHF 100.-/mois en prix public), mais nécessitent moins de suivis biologiques.

A la lumière des données actuelles, la ComMed considère que les NACO présentent certains avantages établis ou potentiels sur les AVK (posologies standardisées, moins d'interactions alimentaires, moins de risques hémorragiques), aux côtés de certains inconvénients (absence de test biologique simple pour suivre l'efficacité anticoagulante, absence d'antidote, etc.).

Cependant, pour l'heure, aucun NACO ne peut être considéré comme supérieur aux autres sur la base d'éléments factuels, faute de comparaisons directes entre les différentes molécules.

En considérant les éléments ci-dessus, la ComMed a pris la décision d'attendre encore davantage de données cliniques sur les NACO avant la mise en liste d'une des molécules disponibles sur le marché et de se donner ainsi les moyens d'adapter son choix en fonction des éléments qui seront publiés au cours de ces prochains mois (commercialisation d'un antidote, comparaisons entre les NACO, etc.).

La ComMed relève également que la demande d'une ordonnance « Hors-Liste » lors de chaque prescription de NACO permet de renforcer le contrôle et le suivi et de ce fait la détection des situations à risque (en moyenne, 1 à 2 situations à risque par semaine ont été constatées au cours de quelques mois d'observation en été 2015).

Les principaux NACO sont stockés sur les différents sites hospitaliers, afin de garantir les suites de traitement.

### Références :

1. Connolly S.J. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RELY) N Engl J Med. 2009, 361:1139-1151
2. Manesh R. et al., Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation (ROCKET AF) 2011, N Engl J Med, pp. 365:883-891.
3. Christopher B et al., Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (ARISTOLE) N Engl J Med . 2011, 365:981-992.
4. Giugliano R.P. et al., Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (ENGAGE AF TIMI 48) N Engl J Med. 2013, 369:2093-2104.
5. Schulman S. et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med . 2009, 361:2342-2352.
6. The Einstein-DVT investigators, Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med . 2010, 363:26.
7. The Einstein-PE investigators, Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2012, 366:14.
8. Agnelli G. et al. Oral Apixaban for the treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med . 2013, 368:8.
9. The Hokusai VTE investigators, Edoxaban versus Warfarin for the treatment of Symptomatic venous Thromboembolism. N Engl J Med . 2013, 369:15.
10. FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin, 13 Mai 2014 [consulté le 20 Janvier 2016] Disponible: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm> [Article électronique]
11. LRP, Rivaroxaban : atteintes hépatiques. Prescrire. 2015 ; 380:432
12. Pernot G. et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIPH) - Mars 2013 ANNFAR-5184;10
13. LRP, Anticoagulants oraux: d'abord la warfarine. Prescrire. 2014
14. Pierard L. Place des nouveaux anticoagulants directs. Rev Med Suisse 2014;1562-1567
15. Folia Pharmacotherapeutica, Traitement anticoagulant dans la fibrillation auriculaire : antagonistes de la vitamine K ou nouveaux anticoagulants oraux? Mai 2014 [consulté le 5 Septembre 2015] Disponible: <http://www.cbip.be/Folia/index.cfm?FoliaWelk=F41F05B&keyword=rivaroxaban>. [Article électronique]

### **Nouveau membre de la Commission des Médicaments et nouvelles collaboratrices à la Pharmacie :**

Dr Walder Michel, médecin exerçant au home Les Charmettes est le nouveau représentant des médecins des EMS neuchâtelois au sein de la Commission des Médicaments.

La Pharmacie Interjurassienne a accueilli deux nouvelles collaboratrices pharmaciennes au 1<sup>er</sup> juillet et 1<sup>er</sup> août 2015, Mme Barbara Chaves et Mme Sabine Brunisholz. Elles travaillent principalement dans le secteur EMS de la PIJ.



*Mme Barbara Chaves*



*Mme Sabine Brunisholz*

SN/LT