



Commission des Médicaments

Secrétariat :
Pharmacie Interjurassienne
Beausite 49
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
Mme Catia Filieri
Dr Grégoire Gremaud
Dr Yann Hodé

Dr Vera Portillo
Dr Emilio Valvini
Dr Riccardo Vandoni
Dr Michel Walder
Dr Joël Wermeille

PIJ-MEDIC.INFO

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

LISTE DES MEDICAMENTS

- Modifications de la liste

POLITIQUE DU MEDICAMENT

- Informations de la Commission des médicaments
- Mise en liste d'une association LAMA/LABA

INFORMATIONS CLINIQUES

- Oseltamivir (Tamiflu®) : dans quel cadre son utilisation est-elle encore justifiée ?
- Compatibilité Piperacillin/Tazobactam et Ringer-Lactate
- Prescription de Clexane dans le SIC
- Pharmacovigilance : seringues de Clexane

INFORMATIONS PRATIQUES

- Nouvelle collaboratrice 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.

Liste des médicaments

Médicaments remplacés ou supprimés : juin 2017 – septembre 2017

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Histoacryl flexible colle tissulaire	Dermabond High Viscosity colle peau	Préférence des utilisateurs
Saccharose sol 20% 3 mL	Algopedol sol 24% 2 mL	Plus de données d'efficacité avec une solution à 24% en saccharose. Médicament étranger, une ordonnance hors liste est nécessaire
Seroquel XR 50 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg	Quetiapine XR 50 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg	Générique
Valtrex cpr 500 mg	Valaciclovir cpr 500 mg	Générique

Médicaments introduits

- **Misodel 0.2 mg dispositif vaginal (misoprostol)**
Médicament utilisé pour le déclenchement du travail à partir de la 36^{ème} semaine de grossesse.
Médicament à conserver au congélateur.
- **Anoro Ellipta 55 mcg/22 mcg poudre à inhaler en doses unitaires (umeclidinium + vilanterol)**
Médicament utilisé dans la BPCO associant un antagoniste muscarinique de longue durée d'action et un agoniste bêta2-adrénergique de longue durée d'action (LAMA/LABA).
Voir article *Mise en liste d'une association LAMA/LABA* page 2

Médicaments réservés et médicaments d'urgence

- **Nimbex 20 mg/10 mL ampoules (cisatracrium)**
Médicament plus utilisé en anesthésie, mais seul produit avec l'indication officielle de curarisant en soins intensifs.
Médicament curarisant désormais réservé uniquement aux services de soins intensifs.
- **Robinul-neostigmine amp (0.5 + 2.5 mg)/1 mL (glycopyrronium + néostigmine)**
Médicament utilisé en anesthésie pour lever le bloc neuromusculaire résiduel après l'utilisation d'un curare dépolarisant.
Pour diminuer le risque de confusion avec Robinul amp 0.2 mg/mL (glycopyrronium) utilisé en soins palliatifs dans le but de soulager les râles agoniques, Robinul-neostigmine amp (0.5+2.5 mg)/1 mL sera désormais réservé aux services d'anesthésie.

LT

Mise en liste d'une association LAMA/LABA

Suite à l'évaluation effectuée en 2016 par la Commission des médicaments et publiée dans le cadre du bulletin PIJ-medic.info N°40, une nouvelle analyse a été effectuée en considérant les recommandations GOLD 2017 et les associations LAMA/LABA disponibles sur le marché suisse.

L'intérêt de l'association LAMA/LABA dans la prise en charge des patients présentant une symptomatologie importante (GOLD B et D) est à l'heure actuelle bien établi et sa portée clinique relativement facile à suivre (suivi des symptômes). Dans ce cadre, la Commission des médicaments a pris la décision d'introduire dans la liste des médicaments une combinaison LAMA/LABA ne nécessitant qu'une seule administration quotidienne, en considérant l'intérêt que peut représenter un médicament de ce type sur la compliance. La commission a également estimé que les combinaisons disponibles sur le marché suisse présentaient toutes un profil efficacité/risque comparable et un recul relativement limité, donnant de ce fait davantage de poids au dispositif d'administration du médicament.

Ainsi, sur la base des éléments figurant dans le tableau ci-dessous et après consultation des pneumologues, la Commission des médicaments a retenu la préparation Anoro® Ellipta® comme association LAMA/LABA de référence, en considérant qu'il s'agissait du dispositif le plus facile à manipuler pour la majorité des patients âgés (et plus particulièrement en institution) et dont le prix était le plus économique.

Tableau 1 : Comparaison des 3 dispositifs commercialisés en Suisse contenant une association LAMA/LABA.

	Ultibro® Breezhaler®	Anoro® Ellipta®	Spiolto® Respimat®
	Glycopyrronium /Indacatérol	Umeclidinium /Vilantérol	Tiotropium /Olodatérol
Points faibles	<ul style="list-style-type: none"> Dispositif le plus cher (+30% par rapport à Anoro) Dispositif compliqué à utiliser pour certains patients (mise en place de la capsule) Effet indésirable fréquent : toux Dose administrée différente entre CH et USA. 	<ul style="list-style-type: none"> Le dispositif ne permet pas de contrôler si toute la dose a été inhalée. 	<ul style="list-style-type: none"> Assemblage difficile Le dispositif ne permet pas de contrôler si toute la dose a été inhalée.
Points forts	<ul style="list-style-type: none"> Possibilité de contrôler si toute la dose a été inhalée 	<ul style="list-style-type: none"> Facilité d'utilisation du dispositif Dispositif le plus économique Un compteur indique le nombre de doses restantes 	<ul style="list-style-type: none"> La distribution pulmonaire du médicament ne dépend pas de l'amplitude d'inspiration.

JW

Informations cliniques

Oseltamivir (Tamiflu®) : dans quel cadre son utilisation est-elle encore justifiée ?

Le Tamiflu® (oseltamivir) est commercialisé depuis 2002 en Europe en traitement curatif ou préventif de la grippe. Depuis la pandémie de grippe H1N1 en 2009-2010, son utilisation s'est très largement répandue. Dans ce cadre, la Commission des médicaments a pris la décision de réévaluer l'intérêt de ce traitement en se basant sur les dernières données publiées.

- **Mécanisme d'action :**

Selon les informations de SwissMedic, « le phosphate d'oseltamivir est un pro-médicament. Le métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) est un inhibiteur puissant et sélectif des neuraminidases du virus de la grippe de type A et de type B » [1].

- **Efficacité :**

Une méta-analyse solide et indépendante a été effectuée par un groupe de la Cochrane (Jefferson *et al.*) et portait sur les données d'efficacité et de tolérance de l'oseltamivir [2]. Les sources d'information utilisées étaient les dossiers complets des essais cliniques.

Au total, 20 dossiers (4 452 patients) ont été inclus dans l'analyse. L'oseltamivir était prescrit en traitement curatif dans 15 études (11 études portaient sur des adultes et 4 sur des enfants) et en prophylaxie dans 5 études (2 études sur des adultes et 3 sur des patients âgés).

L'analyse des risques de biais rapportait de nombreux biais dans les études, témoins d'une faible qualité des études :

- la méthode de randomisation des patients était absente dans 10 dossiers sur les 20 inclus.
- insu : le placebo et les gélules de principe actif n'étaient pas identiques dans 11 études. Le placebo utilisé contenait de l'acide dehydrocholique et du calcium phosphate dibasique déshydraté qui peuvent être responsables de troubles gastro-intestinaux.
- données manquantes : dans les 20 études, pour chaque critère de jugement évalué, les données étaient incomplètes pour certains patients.
- le nombre total de patients inclus nécessaires pour l'analyse statistique prévue par le protocole de recherche n'était pas atteint dans 17 études.

En traitement curatif, les résultats principaux de la méta-analyse sont présentés dans le tableau 1. L'effet de l'oseltamivir sur la durée des symptômes était modeste avec une réduction de la période symptomatique d'environ 17 h. Les résultats de réduction du nombre de pneumonies étaient difficilement interprétables à cause de l'absence de critères diagnostics clairement définis dans les protocoles de recherche. L'utilisation de l'oseltamivir ne permettait pas de réduire le nombre de bronchites, de sinusites ou d'otites secondaires ni le nombre d'hospitalisations. Enfin aucune étude n'a évalué l'impact de l'oseltamivir sur la mortalité des patients.

Tableau 1 : Traitement curatif par oseltamivir versus placebo : critères de jugements principaux et secondaires

Critère de jugement	Résultat de la méta-analyse	Commentaires
Durée jusqu'à disparition des premiers symptômes		
Adultes	Différence moyenne : - 16.8 h (IC 95 % : -25.10 ; - 8.4)	Durée des symptômes raccourcie dans le groupe oseltamivir à 6,3 jours au lieu de 7.0 jours dans le groupe placebo.
Complication de la grippe : pneumonie		
Adultes	RR* : 0.55 (IC 95 % : 0.33 ; 0.90) Nombre de patients à traiter pour éviter une pneumonie : 100.	Dans 6 dossiers d'étude sur 8, le diagnostic de pneumonie n'était pas confirmé radiologiquement mais rapporté par les patients aux investigateurs.
Enfants	RR : 1.06 (IC 95 % : 0.62 ; 1.83)	Pas de différence statistiquement significative.

*RR : Risque Relatif (si RR < 1 : effet préventif en faveur de l'oseltamivir)

En préventif, l'oseltamivir semblait réduire le nombre de grippe symptomatique (RR : 0.45 avec IC 95 % : 0.30 ; 0.67 - nombre de patients à traiter pour éviter un événement : 33). Cependant des biais méthodologiques importants rendent difficilement interprétables ces résultats.

Informations cliniques

Une méta-analyse plus récente a été publiée [3]. Elle était indirectement financée par le laboratoire qui commercialise l'oseltamivir. Cette méta-analyse confirmait les résultats de la méta-analyse précédente : réduction de la durée des symptômes dans le groupe oseltamivir et absence de bénéfice en termes de réduction des hospitalisations.

Enfin, en juin 2017, l'OMS a revu sa position et préconise le retrait de l'oseltamivir de la liste des médicaments essentiels afin de l'inscrire dans la liste complémentaire [4]. Cette modification tient compte des données récentes de la littérature (méta-analyses ci-dessus) qui rapportent un intérêt clinique plus faible qu'avec les études antérieures. L'OMS recommande ainsi une utilisation de l'oseltamivir qui doit être réservée aux patients hospitalisés en cas de grippe saisonnière sévère avérée ou suspectée. De nouvelles recommandations seront éditées au cours de l'année 2018.

- **Risques/tolérance :**
Les effets indésirables principaux sont des troubles digestifs fréquents (nausées chez 10 % des patients et vomissements chez 8 %), des troubles neurologiques (céphalées) et psychiatriques (délires, confusion, hallucinations). Des effets indésirables graves mais rares ont également été rapportés tels que des arythmies cardiaques ou des hépatites fulminantes [5].
- **Interaction :**
Peu d'interactions médicamenteuses sont décrites. Quelques cas de surdosage en AVK (warfarine) ont été rapportés. Une surveillance accrue de l'INR pourrait être recommandée [6].
- **Populations particulières :**
Patients avec insuffisance rénale : le métabolite actif de l'oseltamivir étant presque intégralement éliminé par voie rénale, une adaptation de la posologie de l'oseltamivir à la fonction rénale est requise lorsque la clairance à la créatininémie est inférieure à 60 mL/min [1].
Patients de pédiatrie : la posologie doit être adaptée au poids de l'enfant (utiliser la poudre pour suspension buvable chez les enfants ne pouvant pas avaler les gélules) [1].
- **Prix :**
Le prix public d'une boîte de 10 capsules de Tamiflu® à 70 mg est d'environ Fr. 55.- (correspond à un traitement standard pour un adulte à raison d'1 caps 2x/j pendant 5 jours).

Les méta-analyses récentes réalisées à partir des données des essais cliniques comparant l'oseltamivir à un placebo ont révélé de nombreux biais et limites méthodologiques. Les complications graves de la grippe telles que la survenue d'infections pulmonaires n'ont pas été étudiées de manière rigoureuse et systématique. Par ailleurs, la mortalité des patients infectés par le virus de la grippe n'a pas été étudiée.

En traitement curatif, l'oseltamivir a un effet modeste sur la durée de symptômes de la grippe (réduction de la durée des symptômes d'environ 17 h par rapport à un placebo) mais au prix d'effets indésirables fréquents.

En traitement préventif, l'oseltamivir présente une efficacité controversée compte tenu de biais méthodologiques.

Avant la publication de ces données, l'oseltamivir faisait partie de la liste essentielle des médicaments éditée par l'OMS, qui est en train de revoir sa position sur ce traitement. Actuellement, l'oseltamivir devrait être réservée aux cas de grippe saisonnière sévère avérée ou suspectée.

Compte tenu de sa balance bénéfique/risque incertaine et du nouveau positionnement de l'OMS, la commission des médicaments prend la décision de maintenir ce médicament parmi les produits stockés mais nécessitant une ordonnance interne afin de garantir un contrôle et un suivi par un médecin cadre.

Références :

- [1] <http://www.swissmedicinfo.ch/#section13> consulté le 26.09.2017
- [2] Jefferson *et al.* Cochrane Database Syst Rev. 2014
- [3] Dobson *et al.* Lancet 2015; 385: 1729–37
- [4] http://www.who.int/medicines/news/2017/20th_essential_med-list/en/
- [5] http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170420137664/anx_137664_fr.pdf
- [6] Lee *et al.* Clin Drug Investig. 2012 32(2) :131-7

Informations cliniques

- 2) Au moment de la prescription, sélectionner Clexane[®] Multi (flacon multidoses) et indiquer 50 mg comme dose/prise (cf. Figure B, exemple 2). Au moment de l'administration, il s'agira de prélever 0.5 mL du flacon. Recourir aux flacons multidoses de Clexane[®] représente une alternative un peu moins pratique que d'utiliser les seringues prêtes à l'emploi mais est plus économique.

Heure	00:00	01:00	02:00	03:00	04:00	05:00	06:00	07:00	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00	23:00
Dose / prise en mg									50										50					
Equivalent en mL									0.5										0.5					

Figure B - Exemple 2 de prescription de Clexane[®]

Références :

- [1] <http://www.swissmedicinfo.ch> (consulté le 12.2017)
[2] <http://www.pij-medic.info/liste-medicaments> (consulté le 12.2017)

BA

Pharmacovigilance : seringues de Clexane[®]

Il est important d'effectuer un rappel sur la sécurité d'utilisation des seringues de Clexane[®].

En effet, il existe un risque non négligeable que le système de rétraction de l'aiguille soit défectueux. Ce type de défaut de qualité apparaît à une fréquence de 1/10'000. En prenant en compte les grandes quantités consommées dans le milieu hospitalier, cela représenterait une dizaine de fois par année.

Selon les recommandations officielles, les seringues pré-remplies sont équipées d'un système de sécurité automatique afin d'éviter une piqûre accidentelle. Celui-ci s'active dans la continuité du geste lorsque le piston arrive en butée, protégeant ainsi entièrement l'aiguille souillée, sans procurer de gêne au patient. De plus il est important que la seringue soit entièrement vide à la fin de l'injection.

Lors de l'injection par Clexane[®], il est nécessaire d'appuyer à fond sur le piston afin de déclencher le système de sécurité et permettre la rétraction de l'aiguille.

En cas de défaut, il ne faut surtout pas tenter de recapuchonner la seringue manuellement mais se débarrasser de l'aiguille dans les bacs prévus à cet effet.

Références :

- [1] <https://swissmedicinfo.ch> (consulté le 11.2017)
[2] <http://www.gsasa.ch> (consulté le 11.2017)

BA

Informations pratiques

Nouvelle collaboratrice à la Pharmacie

La Pharmacie interjurassienne a accueilli une nouvelle collaboratrice, Mme Roxane Steiner. Pharmacienne diplômée, Mme Steiner a rejoint notre équipe pour se former en pharmacie clinique dans le but d'obtenir le certificat de formation complémentaire FPH en pharmacie clinique.



Mme Roxane Steiner

BR