



Secrétariat :
Pharmacie interjurassienne
Hôpital du Jura bernois SA
2740 Moutier
Tél : 032 494 30 40/41/44
Fax : 032 494 30 42
joel.wermeille@hjbe.ch
carole.nachar@hjbe.ch
melanie.brulhart@hjbe.ch

Commission des Médicaments

Mme Stéphanie Beley	Dr Laslo Pataki
Dr Hervé Duplain	Dr Emilio Valvini
Dr Grégoire Gremaud	Dr Riccardo Vandoni
Dr Nicolas Milliet	Dr Joël Wermeille
Mme Carole Nachar	

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

- Informations de la Commission des médicaments
 - Nébivolol (Nebilet et génériques)
 - Agomelatine (Valdoxan)

INFORMATIONS CLINIQUES

- Nouveaux médicaments
 - Anticoagulants oraux (Xarelto, Eliquis, Pradaxa)
- Pharmacovigilance
 - Aliskirène (Rasilez)
 - Dronadérone (Multaq)
 - Gliptines (Januvia, Onglyza, etc.) et analogues du GLP-1 (Byetta, etc.)
 - Carbamazépine (Tégrétol, Timonil, etc.)

INFORMATIONS PRATIQUES

- Remplacement du Nutriflex Lipid Special par le SmofKabiven
- Lecteur de glycémie Accu-Check : changement de la puce de calibration

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 : octobre 2011 - avril 2012

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Corvaton cpr 2 mg	-	Retiré du marché par le fabricant. Alternative disponible dans la liste : Corvaton cpr 4 mg (sécables).
Disoprivan PFS 1% amp. ser. 50 ml	-	Médicament très peu utilisé. Alternative disponible dans la liste : Disoprivan 1% fio. 50 ml.
Encre pour dessin pré-opératoire 2 ml	-	Médicament très peu utilisé.
E-Z GAS II sach 4 g	-	Médicament réservé au service de Radiologie.
Fluoréscéine bandelettes	Fluoréscéine 0.5% SDU gouttes opht 0.4 ml	Retiré du marché par le fabricant.
Insuline Mixtard 30 HM fio. 10 ml	-	Retiré du marché par le fabricant. Alternative disponible dans la liste : Insuline Novomix 30 Flexpen 3 ml.
Mannitol Sorbitol poche 3% 3000 ml	-	Médicament plus utilisé. Alternative disponible dans la liste : NaCl 0.9% rinçage 3000 ml.
Movicol Junior sachets	-	Pas pris en charge par l'assurance de base et utilisé principalement dans les EMS. Alternative disponible dans la liste : Movicol sachet (1/2 sachet) (remboursé).
Nutriflex Lipid Special 1250 ml et 1875 ml	SmofKabiven 1477 ml et 1970 ml	Retiré du marché par le fabricant. Voir information p.13-14.
Oedemex cpr 40 mg et amp. 20 mg	Lasix cpr 40 mg et amp. 20 mg	Retiré du marché par le fabricant.
Pantozol cpr 20 et 40 mg, amp 40 mg	Pantoprazole cpr 20 et 40 mg, amp 40 mg	Générique.
Pevaryl spray 1% 30 ml	-	Médicament très peu utilisé. Alternatives disponibles dans la liste : Pevaryl crème, lait et poudre.
Primperan suppos enfants 10 mg	-	Retiré du marché par le fabricant pour des raisons de sécurité (métoclopramide contre-indiqué chez les enfants en raison de l'un allongement possible du QT)
Procto-glyvenol crème et suppos	Faktu crème et suppos	Pas pris en charge par l'assurance de base.
Rimifon cpr 150 mg	Isoniazide cpr 100 mg	Retiré du marché par le fabricant.
Rosalox crème 40 g	-	Médicament très peu utilisé. Disponible sur ordonnance interne nominale si besoin.
Talc mentholé pdr 2% 100 g	-	Médicament très peu utilisé. Alternatives disponibles dans la liste : Talc, Tanno-Hermal (= Badigeon blanc).
Tenormin Submite cpr 25 mg	-	Médicament très peu utilisé. Restent disponibles dans la liste : Tenormin cpr 50 mg (sécable) et 100 mg.
Timonil cpr retard 300 mg	-	Médicament très peu utilisé. Restent disponibles dans la liste : Timonil cpr retard 200 et 400 mg.

Liste des médicaments

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Trental cpr 400 mg	-	Retiré du marché par le fabricant.
Zymad amp buv 200'000 UI/2 ml	Uvedose amp buv 100'000 UI/2 ml	Disponible sur ordonnance interne nominale (produit étranger) : dosage le plus adapté aux recommandations actuelles.

Médicaments introduits

- **Arixtra amp. ser. 2.5 mg/0.5 ml (fondaparinux)**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service des Urgences (déjà disponible pour les services de Médecine et des Soins Intensifs).
- **Exacyl amp 500 mg/5 ml (acide tranexamique)**
Médicament d'urgence disponible sur ordonnance interne nominale : antifibrinolytique lors d'hémorragies massives chez les polytraumatisés.
- **Uromitexan cpr 400 mg (mesna)**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service d'Oncologie : détoxifiant des voies urinaires lors d'un traitement par certains cytostatiques. Attention : ce médicament n'est en principe pas pris en charge par l'assurance de base.
- **Lacryvisc SE gttes opht monodoses 0.5 g (carbomère)**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service d'Anesthésie : utilisation unique pour la protection de la cornée durant l'anesthésie générale lorsqu'il n'est pas possible de fermer l'oeil par des moyens mécaniques.
- **Midazolam spray nasal (1 pression = 0.5 mg)**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service de Radiologie : pour les « crises de claustrophobie » non anticipées lors d'examen IRM (techniciens de radiologie non autorisés à administrer des médicaments injectables). Ce médicament est réservé au service de Radiologie en raison de son coût élevé (7 fois plus cher que les ampoules).
- **NaCl 0.9% 1L (solution pour hémodialyse)**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service d'Hémodialyse : cette solution d'hémodialyse est enregistrée comme médicament.
- **Ospen sirop 400'000 UI/5 ml et 750'000 UI/5 ml 60 ml (phénoxyméthylpénicilline)**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service de Pédiatrie : première dose pour le traitement ambulatoire de la scarlatine.
- **Ropivacaïne-Fentanyl flex 0.1%/2 mcg/ml 100 ml et 0.2%/2 mcg/ml 250 ml**
Médicament prêt à l'emploi, comme complément à la gamme Ropivacaïne.
- **X-Prep sol 75 ml (sennosides + saccharose)**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service d'Endoscopie/Gastro-entérologie : préparation colique fournie directement par le service d'Endoscopie/Gastro-entérologie lorsque la préparation par Moviprep n'est pas suffisante.

CN

Liste des médicaments

Récapitulatif des modifications de la liste : janvier - octobre 2011

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
	A loxi amp 0.25 mg/5 ml	Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service d'Oncologie.
Antabus cpr 400 mg	-	Médicament très peu utilisé et effets indésirables parfois très graves (hépatites aiguës).
	Adalat amp 5 mg/50 ml	Médicament d'urgence disponible sans ordonnance interne pour le service des Soins Intensifs.
Aggrastat poche 12.5 mg/250 ml	-	Médicament d'urgence disponible sans ordonnance interne (stocks limités sur chaque site).
	Aranesp amp ser 500 mcg	Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service d'Oncologie.
Aspirine Cardio cpr 300 mg	-	Rapport bénéfice/risque défavorable par rapport à l'Aspirine Cardio 100 mg.
B ecotal amp 2 ml	-	Alternatives disponibles dans la liste : Becozyme Forte drag ou Benerva amp 100 mg/1 ml (vit. B1).
	Biopatch 2.5/4, 2.5/7 et 1.9/2.5	Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service des Soins Intensifs.
	Blopress Plus cpr 8/12.5 et 16/12.5 mg	
Buspar cpr 10 mg	-	
C olophos sol 90 ml	-	Disponible sur ordonnance interne si besoin. Alternative disponible dans la liste : Moviprep.
Cotrim sirop 240 mg/5 ml 100 ml	Bactrim sirop 240 mg/5 ml 100 ml	
	D epakine sirop 60 mg/ml 300 ml	Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service de Pédiatrie.
Dormicum amp 15 mg/3 ml	-	Reste dans la liste : Dormicum amp 5 mg/1 ml et 50 mg/10 ml.
Dormicum sol 2 mg/ml 100 ml	Midazolam sol 2 mg/ml 100 ml	
Dotarem amp 0.5 mmol/ml 15 ml	Dotarem ser prête 0.5 mmol/ml 15 ml	
E smeron amp 50 mg/5 ml et 100 mg/10 ml	Rocuronium amp 50 mg/5 ml et 100 mg/10 ml	
Evian brumisateur 150 ml	Evian brumisateur 50 ml	
F ungizone amp 50 mg	Cancidas amp 50 et 70 mg	Médicament d'urgence disponible sur ordonnance interne nominale stocké à la pharmacie interjurassienne.
G lucobay cpr 100 mg	-	Disponible sur ordonnance interne si besoin.
Glucose sachets 50 g	-	Reste dans la liste : Glucose sachets 75 g.
Glycérine Lemon bâton	Lemon tampon soins de bouche	Changement de libellé.
	Haemocomplettan amp 1 g	Médicament d'urgence disponible sur ordonnance interne nominale.
H ydroton cpr 25 mg	Esidrex cpr 25 mg	Posologie équivalente.
I socolan sachets	Moviprep sachets	

Liste des médicaments

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
	Kepra cpr 500 et 1000 mg, sol 10% 100 mg/ml 300 ml, amp 500 mg/5 ml	
L udiomil cpr 25 et 50 mg	-	Disponible sur ordonnance interne si besoin.
Luminal cpr 100 mg	Phenobarbital cpr 50 mg	
M efenacide caps 250 mg	-	Reste dans la liste : Mefenacide cpr 500 mg (sécables).
	Morphine amp 4 mg/10 ml	Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service d'Anesthésie.
N aCl 0.9% fio 100 ml	-	Alternative disponible dans la liste : NaCl 0.9% perf 100 ml.
	NaCl 0.9% rinçage 10 L	Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service du Bloc opératoire.
Naropine 0.2% amp 10 ml et polybag 200 ml, 0.75% amp 10 et 20 ml, 1% amp 20 ml	Ropivacaïne 0.2% amp 10 ml et polybag 200 ml, 0.75% amp 10 et 20 ml, 1% amp 20 ml	La Naropine 0.5% 10 ml reste disponible pour les rachi-anesthésies.
Nervifène sirop 10% 100 mg/ml 300 ml	Nervifène sirop 10% 100 mg/ml 125 ml	
Nozinan 4% gttes 125 ml	-	Reste dans la liste : Nozinan 4% gttes 30 ml.
	O ndansetron amp 80 mg/4 ml	
Otosan gttes otol 10 ml	-	Alternative disponible dans la liste : Panotile gttes.
P arlodel caps 5 mg	Parlodel cpr 2.5 mg	
Pentothal fio 0.5 et 2.5 g	Thiopental fio 0.5 g	
	Prismasol 4 poche 5 L	Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service des Soins Intensifs.
Procaïnamide amp 1000 mg/10 ml	Procaïnamide amp 1000 mg/2 ml	Attention : changement de concentration !
	Prontosol sol 350 ml et gel 30 ml	Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service de Consultation ambulatoire des plaies.
Prothromplex NF fio 600 UI	Beriplex fio 500 UI	
Pulmicort monodoses 250 mcg/2 ml	-	Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service de Pédiatrie.
	R emicade amp 100 mg	Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service Ambulatoire.
S erevent Diskus 50 mcg 60 doses	-	Alternative disponible dans la liste : Serevent spray 25 mcg 120 doses.
Survimed OPD poche 500 ml	-	Disponible sur ordonnance interne si besoin (indications : pancréatite aiguë et syndrome de l'intestin court en cas d'intolérance au Fresubin).

Liste des médicaments

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
T abotamp 5x7.5 cm et 5x35 cm	Equicel 5x7.5 cm et 5x35 cm	Un petit stock de réserve de Tabotamp (renouvelable sur ordonnance interne nominale) est conservé au Bloc opératoire de chaque site pour les quelques rares situations où l'Equicel ne conviendrait pas (p.ex. neurochirurgie).
Tabotamp NU KNIT 2.6x2.6 cm et 7.6x10.2 cm	-	Disponible sur ordonnance interne si besoin.
Tofranil drag 10 mg	-	Disponible sur ordonnance interne si besoin.
Truxaletten cpr 5 mg	-	Alternatives disponibles dans la liste : voir p.52 et 53 de la Liste des médicaments.
U nifyl Continus cpr retard 600 mg	-	Disponible sur ordonnance interne si besoin.
V alverde Sommeil cpr 250 + 60 mg	Redormin cpr 250 + 60 mg	Générique remboursé par les caisses-maladie.
Ventolin Diskus 200 mcg 60 doses	-	Alternatives disponibles dans la liste : Ventolin spray 100 mcg/dose 200 doses ou sol. 0.5% pour aérosols.
Vitarubin Depot amp 1000 mcg/1 ml	-	Alternative disponible dans la liste : Vitamine B12 Amino 1000 mcg/1 ml (voir commentaire ci-dessous).
Vitarubin superconcentré amp 1000 mcg/1 ml	Vitamine B12 Amino amp 1000 mcg/1 ml	La Vitamine B12 Amino peut être administrée en i.m., s.c. et i.v., entre 1x/j et 1x/mois.
X -Prep sol 75 ml	-	Disponible sur ordonnance interne si besoin. Alternative disponible dans la liste : Moviprep sach.
Xenetix 300 50 ml et 100 ml	-	Alternative disponible dans la liste : Xenetix 350 100 ml et 200 ml.

CN

Informations de la Commission des médicaments

Néбиволол (Nebilet et génériques)

Demande d'évaluation adressée à la Commission des médicaments, dans le but d'apprécier le profil efficacité/risque de néбиволол en comparaison aux autres molécules de cette classe figurant dans la liste (métopролол et atéнолол).

Le néбиволол est un bêтаbloquant cardio-sélectif dont le fabricant fait valoir des propriétés vasodilatatrices médiées par le monoxyde d'azote (NO). Bien que cette dernière activité pharmacologique soit décrite dans le cadre d'études expérimentales animales et humaines, un quelconque intérêt de cette particularité pharmacologique dans la pratique clinique n'a jusqu'à présent jamais pu être relevé dans le cadre d'essai prospectif comparatif.

- Indications reconnues et efficacité :

Hypertension artérielle (HTA) : Le néбиволол est enregistré dans cette indication comme l'ensemble des bêтаbloquants cardio-sélectifs. Cependant, son dossier d'évaluation repose avant tout sur des études appréciant des critères intermédiaires d'évaluation (TA au lieu de critères de morbi-mortalité) et les bêтаbloquants ne représentent à l'heure actuelle souvent plus des médicaments de 1^{ère} intention dans l'HTA.

Insuffisance cardiaque (IC) : Les 3 bêтаbloquants les mieux évalués dans cette indication sont le bisopролол, le carvédilol et le méтопролол. Dans le cadre des essais CIBIS, COPERNICUS et MERIT-HF, ces 3 molécules ont montré une diminution significative de la mortalité (env. 35%). Le néбиволол a été évalué versus placebo dans le cadre de l'étude SENIORS, chez plus de 2000 patients âgés de ≥ 70 ans. Ce travail a montré une baisse significative (14%) d'un critère combiné associant « hospitalisation pour raison cardiovasculaire + décès », mais pas de différence statistiquement significative sur la mortalité seule. Le dossier d'évaluation du néбиволол dans l'IC apparaît ainsi moins solide que celui des 3 autres molécules de cette classe et limité dans ses indications officielles à une population plus restreinte (patients ≥ 70 ans).

Relevance clinique de l'effet vasodilatateur du néбиволол : Comme indiqué ci-dessus, aucune étude clinique comparative solide n'a permis de démontrer que cet effet pharmacologique se traduisait par un profil efficacité/risque différent de celui des autres bêтаbloquants cardio-sélectifs. En conséquence, le néбиволол ne présente pas d'autres indications reconnues que l'HTA et l'IC chronique stable légère à modérée chez des patients de ≥ 70 ans.

- Effets indésirables et interactions :

Le profil d'effets indésirables du néбиволол est comparable à celui des autres bêтаbloquants cardio-sélectifs (bradycardie, malaise, fatigue, troubles digestifs, œdèmes périphériques, maux de tête, etc.). En raison de sa métabolisation hépatique importante par le CYP 2D6, l'utilisation de néбиволол doit être surveillée lors d'association à des molécules interagissant avec ces isoenzymes du cytochrome P450 (amiodarone, neuroleptiques, antidépresseurs, etc.).

- Prix :

Le prix public du néбиволол (génériques et original) est comparable à celui des autres bêтаbloquants cardio-sélectifs du marché en Suisse, soit 170.- à 200.- par année pour une dose journalière de 5mg de néбиволол (prix comparable à 100mg/j de méтопролол, 100mg/j d'atéнолол ou 10mg/j de bisopролол).

- Position des revues indépendantes :

Les revues indépendantes d'évaluation des médicaments et membres de l'ISBD (réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutiques) consultées (Australien Prescriber, La Revue Prescrire, Medical Letter, etc.) s'accordent à considérer le néбиволол comme un bêтаbloquant ne présentant pas davantage clinique démontré par rapport aux autres bêтаbloquants cardio-sélectifs, qui sont mieux étudiés et dont l'efficacité dans l'insuffisance cardiaque repose sur des données plus solides.

En considérant les éléments ci-dessus, la Commission des médicaments estime que le néбиволол ne présente aucun avantage démontré sur les autres bêтаbloquants cardio-sélectifs (méтопролол, bisopролол, carvédilol) et qu'en particulier dans l'insuffisance cardiaque, ceux-ci devraient lui être préférés compte tenu de leur efficacité démontrée pour diminuer la mortalité.

Références : Compendium Suisse des médicaments 2012 – online ; CIBIS-II ; Lancet 1999 ; 353 :9 ; COPERNICUS ; Circulation 2002 ; 106 : 2194 ; MERIT-HF ; Lancet 1999 ; 353 :2001 ; Australian Prescriber 2010 ; 33 : 55. La Revue Prescrire 2005 ; N°257 : 5 ; La Revue Prescrire 2010 ; N°324 :738 ; The Medical Letter, 2008 ; N°7 : 25.

Agomelatine (Valdoxan)

L'agomelatine est un nouvel antidépresseur (AD) doté de propriétés antagonistes des récepteurs de la sérotonine et de propriétés agonistes des récepteurs de la mélatonine. Cette dernière activité pharmacologique est présentée par le fabricant comme un atout dans le traitement des dépressions avec troubles du sommeil.

- Indication et efficacité :
L'agomelatine est autorisée en Suisse pour le traitement des épisodes dépressifs chez l'adulte de 18 à 65 ans. Dans le cadre d'une recherche Medline, 6 études randomisées comparatives incluant d'autres AD (fluoxétine, sertraline, paroxétine, venlafaxine, escitalopram) ont été trouvées (le plus souvent l'efficacité de l'AD de référence n'était pas comparé directement avec l'agomelatine). Il s'agit de travaux de courte durée (quatre études de 6-8 semaines, une de 12 semaines et une de 24 semaines), de taille variable (70 à 260 patients par bras), de méthodologie souvent discutable (évaluation partielle de l'effet pharmacologique : par ex. évaluation centrée sur certaines échelles du sommeil ou de l'activité sexuelle sans relevance clinique claire) et indiquant une efficacité de l'agomelatine et un profil d'effets indésirables globalement comparable à celui des autres AD. Le nombre très limité d'étude solide comparant directement l'efficacité de l'agomelatine à un autre AD comme critère d'évaluation primaire est à déplorer (une seule étude trouvée). Certains auteurs de revues indépendantes relèvent également la non publication de 4 essais présentant des résultats défavorable de l'agomelatine, biaisant ainsi l'analyse de cette molécule.
- Limitation d'utilisation :
Compte tenu du manque de données disponibles sur son profil efficacité/risque, l'agomelatine n'est pas recommandée dans les populations de patients suivantes :
 - Enfants et adolescents de moins de 18 ans
 - Sujets âgés (≥ 65 ans)
 - Sujets atteints de démence
- Effets indésirables et interactions :
Le profil d'effets indésirables de l'agomelatine est constitué principalement de vertiges, nausées, diarrhées, éruption cutanées et de troubles hépatiques (\Rightarrow tests hépatiques recommandés par le fabricant et Swissmedic).
En ce qui concerne les interactions, il est surtout à relever une métabolisation hépatique de la molécule via le CYP 1A2 et de fait un risque d'interaction important avec les molécules interagissant avec ces isoenzymes du cytochrome P450 (quinolones, fluvoxamine, tabac, etc.).
- Prix :
Le prix public du Valdoxan est nettement supérieur à celui des antidépresseurs de la liste des médicaments, soit 880.- par année pour une dose journalière de 25mg, versus 320.- pour 20mg de Citalopram, 280.- pour 20mg de Fluoxétine et 280 à 320.- pour 75mg de Venlafaxine.
- Position des revues indépendantes :
Les revues indépendantes d'évaluation des médicaments et membres de l'ISBD (réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutiques) consultées (Drug and Therapeutics bulletin, Revue Prescrire, Arznei-Telegramm, etc.) s'accordent à considérer l'agomelatine comme un antidépresseur mal évalué en ce qui concerne son efficacité, cher et dont le dossier clinique ne permet pas de conclure à un profil d'effets indésirables significativement différent de celui des autres antidépresseurs, avec cependant un risque de toxicité hépatique à surveiller.

En considérant les éléments ci-dessus, la Commission des médicaments estime que l'agomelatine ne présente aucun avantage démontré sur les autres antidépresseurs, qu'elle est moins bien évaluée et nettement plus chère. En l'état du dossier, elle considère que cette molécule n'a pas de place dans la liste des médicaments, en particulier au côté des autres antidépresseurs sédatifs de la liste tels que le Remeron/Mirtazipine et la Miansérine.

Références : Compendium Suisse des médicaments 2012 – online ; Kennedy SH ; J Clin Psychopharmacol 2008 ; 28 : 329 ; Lemoine P ; J Clin Psychiatry 2007 ; 68 : 1723. Kasper S ; J Clin Psychiatry 2010 ; 71 : 109. Hale A ; Int Clin Psychopharmacol. 2010 ;25:305. Quera-Salva MA ; Int Clin Psychopharmacol. 2011 ;26:252. Montejo AL ; J Psychopharmacol 2010 ; 24 : 111. La Revue Prescrire 2009 ; N°311 : 646 ; Drug and Therapeutic bulletin 2010 ; N°8 : 93.

Informations cliniques

Nouveaux médicaments

Anticoagulants oraux (Xarelto, Eliquis, Pradaxa)

Depuis quelques années, de nouveaux anticoagulants oraux apparaissent sur le marché.

Le but est d'offrir des alternatives thérapeutiques aux médicaments antivitamine K (AVK) et aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Les nouveaux anticoagulants oraux peuvent être séparés en deux grandes classes, en fonction de leur mécanisme d'action. Le tableau présenté ci-dessous résume les principales informations utiles concernant ces nouvelles substances :

	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradaxa)
Statut	Enregistré en Suisse Enregistré en France et aux USA	Enregistré en Suisse Non enregistré en France et aux USA	Vient d'être enregistré en Suisse (disponible en principe dès juillet) Enregistré en France et aux USA
Mode d'action	Inhibiteur du facteur Xa	Inhibiteur du facteur Xa	Inhibiteur du facteur IIa
Indications enregistrées en Suisse (Swissmedic)	Prophylaxie des MTEV après chirurgie orthopédique (hanche, genou) (étude RECORD) Traitement des TVP (étude EINSTEIN) Prophylaxie secondaire après EP ou TVP Prophylaxie en cas de FA (étude ROCKET)	Prophylaxie des MTEV après chirurgie orthopédique (hanche, genou) (étude ADVANCE)	Prophylaxie en cas de FA (étude RE-LY)
Indications en cours d'étude ou reconnues à l'étranger	Prophylaxie des MTEV chez patients hospitalisés (étude MAGELLAN) Traitement de l'EP (étude EINSTEIN) Prévention secondaire en cas de SCA (étude ATLAS)	Prophylaxie en cas de FA (étude AVERROES) Prophylaxie en cas de FA versus warfarine (étude ARISTOTLE) Prévention secondaire en cas de SCA (étude APPRAISE)	Prophylaxie des MTEV après chirurgie orthopédique (hanche, genou) (études REMODEL, RENOVATE et REMOBILIZE) Traitement des TVP (étude RECOVER)
Efficacité / risque	Prophylaxie MTEV après chirurgie orthopédique : idem enoxaparine Traitement des TVP : idem enoxaparine + AVK Prophylaxie en cas de FA : idem warfarine	Prophylaxie MTEV après chirurgie orthopédique : idem enoxaparine Prophylaxie en cas de FA : plus efficace que l'aspirine en cas de contre-indication des AVK	Prophylaxie MTEV après chirurgie orthopédique : idem enoxaparine Traitement des TVP : idem enoxaparine + AVK Prophylaxie en cas de FA : meilleur que la warfarine (?)
Posologie	10 mg 1x/j ou 20 mg 1x/j selon les indications	2.5 mg 2x/j	150 mg 2x/j
Demi-vie	7-11h	12h	14-17h
Instauration après intervention chirurgicale	6-10h après l'intervention	12-24h après l'intervention	1-4h après l'intervention

Informations cliniques

	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradaxa)
Adaptation à l'insuffisance rénale	Excrétion rénale 66% Ne devait pas être utilisé chez les patients avec une CI créat < 30 ml/min ou dialysés	Excrétion rénale 25% Pas d'adaptation si la CI créat > 15 ml/min Contre-indiqué si CI créat < 15 ml/min ou dialysés	Excrétion rénale 80% Adaptation si la CI créat 15-30 ml/min : 75 mg 2x/j Contre-indiqué si la CI créat < 15 ml/min ou dialysés
Adaptation à l'insuffisance hépatique	Contre-indiqué si cirrhose Child B/C	Prudence en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée	Adaptation à l'insuffisance hépatique
Effets secondaires	Nausées-vomissements chez respectivement 11% et 10% des patients Augmentation de la créatininémie chez 8.5% des patients		Sécrétion des plaies chez 7% des patients Dyspepsie et reflux chez 30% des patients Risques cardiaques ?
Interactions	3A4, P-gp Prudence en cas d'association avec le clopidogrel, les AINS et les AVK	3A4, P-gp Prudence en cas d'association avec le clopidogrel, les AINS et les AVK	P-gp Pantoprazole ?
Prix ex-factory	3.00 CHF/j	7.00 CHF/j	?

Abréviations :

AVC : accident vasculaire cérébral

EP : embolie pulmonaire

FA : fibrillation auriculaire

MTEV : maladies thrombo-emboliques veineuses

SCA : syndrome coronarien aigu

TVP : thrombose veineuse profonde

Principaux avantages des nouveaux ACO par rapport aux HBPM et aux AVK :

- Administration par voie orale
- Action rapide (2-4h versus 5j pour les AVK)
- Peu de variation interindividuelle
- Fenêtre thérapeutique plus large que les AVK
- Moins d'interactions que les AVK, en particulier avec les aliments
- Peu ou pas de contrôle de laboratoire.

Inconvénients :

- Peu de recul
- Peu de possibilités de suivi en cas d'interaction ou de risque de surdosage
- Peu de données chez les patients âgés et polymorbides
- Adaptation ou contre-indication en cas d'insuffisance rénale
- Pas d'antidote
- Compliance ? Banalisation possible
- Coût (en prix hospitalier, sans frais indirects : injection, tests de laboratoire, etc.) : 1.5x plus cher que l'énoxaparine, 20x plus cher que le cpr de Marcoumar et 70x que celui de Sintrom.

Comparaison des trois nouveaux anticoagulants oraux :

Le rivaroxaban est la molécule la mieux étudiée et celle qui a le plus d'indications enregistrées en Suisse. Ses principaux inconvénients sont sa demi-vie relativement courte (posologie de 1x/j adéquate ?) et son utilisation en cas d'insuffisance rénale.

Informations cliniques

L'apixaban est peu étudié (non enregistré aux USA et en France), mais présenterait certains avantages en cas d'insuffisance rénale.

Le dabigatran vient d'être enregistré en Suisse et devrait être disponible prochainement sur le marché. Il est délicat à gérer en cas d'insuffisance rénale (évaluer systématiquement de la fonction rénale chez les patients > 75 ans ou avec Cl créat < 50 ml/min avant et au moins 1x/an pendant le traitement) et incertain concernant d'éventuels effets secondaires cardiaques. De plus, les capsules sont sensibles à l'humidité (attention lors de la préparation des piluliers). Il semble par contre présenter un profil d'interaction plus favorable.

Conclusion et avis des revues indépendantes de synthèse clinique :

La plupart des revues indépendantes de synthèse clinique consultées considèrent que les nouveaux anticoagulants oraux vont probablement modifier de façon importante la prescription des traitements anticoagulants, en particulier celle des AVK.

Cependant, un certain nombre de problèmes restent à résoudre : suivi en cas d'interaction ou de risque de surdosage, adaptation à l'insuffisance rénale, compliance, gestion en cas de chirurgie ou d'hémorragie, rapport coût/bénéfice, etc.

Il reste donc encore beaucoup de travail en perspective. Dans l'attente, les AVK (et les HBPM) restent les molécules de premier choix, en particulier chez les patients stabilisés.

Références : [1] Boehlen F et de Moerloose P, Nouveaux anticoagulants : bien les connaître pour bien les prescrire, Rev Med Suisse 2012 ; 8 :96-9. [2] Vogel J, La mort du Sintrom ?, Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 164-5. [3] Hylek EM, Therapeutic potential of oral factor Xa inhibitors, N Engl J Med 2010 ; 363 ; 26 : 2559-2561. [4] Base de données UpToDate, Anticoagulants other than heparin and warfarin, consultée le 12 mars 2012. [5] Prescrire Rédaction, Rivaroxaban après prothèse de hanche ou du genou : une HBPM semble plus sûre, Rev Prescrire 2009 ; 29 (307) : 326-329. [6] Rivaroxaban-un nouvel anticoagulant oral, The Medical Letter 2011 ; 33 (19) : 74-75. [7] Rivaroxaban pour traiter le syndrome coronarien aigu, The Medical Letter 2012 ; 34 (1-2) : 1-2. [8] Prescrire Rédaction, Dabigatran : en rester à une héparine, mieux connue, Rev Prescrire 2008 ; 28 (301) : 806-810. [9] Prescrire Rédaction, Dabigatran et fibrillation auriculaire : une alternative à la warfarine dans certains cas, Rev Prescrire 2011 ; 31 (338) : 888-892. [10] Should dabigatran replace warfarin for stroke prevention in AF, DTB 2011 ; 49 (10):114-116.

CN

Pharmacovigilance

Aliskirène (Rasilez) et effets indésirables graves chez les patients diabétiques lors d'association avec un IEC ou un sartan

Suite à des résultats intermédiaires inquiétants de l'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints), le fabricant du Rasilez (Novartis), en accord avec Swissmedic, a émis de nouvelles restrictions d'utilisation de l'aliskirène chez les patients diabétiques. En effet, les résultats intermédiaires de cet essai ont montré que chez les patients diabétiques de type 2 traités par un IEC ou un sartan, l'ajout d'aliskirène n'apportait aucun bénéfice clinique comparé au placebo, mais augmentait significativement le risque de complications cardiovasculaires (AVC, décès d'origine cardio-vasculaire) et d'insuffisances rénales sévères, voire fatales. Ces données ont conduit Novartis à mettre un terme à l'étude ALTITUDE et le Rasilez est dès lors contre-indiqué chez les patients diabétiques sous IEC ou sartan.

En considérant également les résultats de l'essai ONTARGET, publié en 2008 et indiquant un profil efficacité/risque défavorable de l'association IEC - sartan chez des patients à haut risque cardio-vasculaire, on peut estimer que l'association de deux types de médicaments différents bloquant le système rénine-angiotensine présente le plus souvent davantage de risque que de bénéfice et que ce type de combinaison devrait en principe être évité.

Il est également utile de rappeler que l'aliskirène, inhibiteur de la rénine mis sur le marché il y a quelques années, n'a jusqu'à présent pas montré d'avantages cliniques par rapport aux IEC ou aux sartans, est plus cher que ces derniers et n'a pas encore montré d'efficacité sur des critères de morbi-mortalité dans les maladies cardio-vasculaires.

L'utilisation d'aliskirène est contre-indiquée chez les patients diabétiques sous IEC ou sartan. L'association de deux types de médicaments différents bloquant le système rénine-angiotensine présente le plus souvent un profil efficacité/risque défavorable.

Références : <http://www.swissmedic.ch> ; Afssaps : information concernant l'arrêt de l'étude clinique ALTITUDE avec l'aliskiren – Point d'information du 23.12.2011 ; La Revue Prescrire 2012 ; 341 :183 ; The Medical Letter, 2012 ; 4 :13.

Dronédarone (Multaq) et atteintes hépatiques, ainsi que complications cardiovasculaires

L'observation d'atteintes hépatiques graves et l'arrêt d'un essai clinique en raison de complications cardiovasculaires (étude PALLAS) ont conduit Swissmedic, l'EMA et la FDA à réévaluer le profil efficacité/risque et les indications de la dronédarone. Ainsi, depuis quelques mois, les indications du Multaq se limitent au « maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez les patients cliniquement stables atteints de fibrillation auriculaire (FA) non permanente » et la monographie de ce médicament précise qu'en raison de son profil de sécurité, il ne doit être prescrit qu'après avoir envisagé les autres possibilités de traitement ». Parmi les contre-indications figurent ainsi la FA permanente, un état hémodynamique instable et l'insuffisance cardiaque (ou antécédents), une toxicité hépatique et pulmonaire liée à l'utilisation antérieure d'amiodarone et la coadministration d'inhibiteurs du CYP 3A4.

Ces nouveaux éléments ont notamment conduit le Multaq à être radié de la liste des médicaments remboursables par la sécurité sociale en France, « compte tenu de la moindre efficacité de la dronédarone par rapport à l'amiodarone en termes de récurrences de FA et des effets indésirables graves préoccupants rapportés depuis sa mise sur le marché (...) ». En considérant ces différents éléments, l'avenir de la dronédarone en clinique semble passablement compromis.

L'utilisation de dronédarone (Multaq) est contre-indiquée chez les patients présentant une FA permanente, un état hémodynamique instable et une insuffisance cardiaque (ou des antécédents), une toxicité hépatique et pulmonaire liée à l'utilisation antérieure d'amiodarone ou une coadministration d'inhibiteurs du CYP 3A4. D'autre part, cette molécule ne doit être prescrite qu'après avoir évalué les autres possibilités de traitement.

Références : <http://www.swissmedic.ch> ; Afssaps : Multaq (dronédarone) : modification des conditions de prescription et d'utilisation – Point d'information du 23.01.2012 ; La Revue Prescrire 2012 ; 339 :17.

Informations cliniques

Gliptines (Januvia, Onglyza, etc.), analogues du GLP-1 (Byetta, etc.) et pancréatites aiguës

Différentes informations de pharmacovigilances publiées au cours de ces derniers mois nous donnent l'occasion de revenir sur le risque de pancréatite aiguë inhérent aux traitements par les gliptines, alias inhibiteurs du DPP-4 (Januvia, Onglyza, Galvus, Trajenta) et les analogues du GLP-1 (Byetta, Victoza, Bydureon). En considérant ce risque, décrit avec l'ensemble des molécules de ces 2 familles thérapeutiques, les patients sous traitement doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë (douleur abdominale persistante et sévère) et surveillés en conséquence.

D'autre part, des cas de plus en plus nombreux de réactions d'hypersensibilité graves sont rapportés avec les gliptines (angioedèmes et réactions anaphylactiques) et une étude rétrospective récente indique un risque augmenté de présenter un cancer du pancréas chez les patients traités par l'exenatide et la sitagliptine.

On peut également rappeler que ces molécules n'ont toujours pas fait la preuve de leur efficacité sur des critères de morbi-mortalité et qu'elles devraient rester des médicaments de 3^{ème} intention en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, à l'insuline ou aux sulfonyles, qui ont tous 3 montré une efficacité significative dans la prévention des complications du diabète.

Les patients sous traitement de gliptines (Januvia, Onglyza, Galvus, Trajenta) et d'analogues du GLP-1 (Byetta, Victoza, Bydureon) doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë (douleur abdominale persistante et sévère) et le traitement stoppé en cas de suspicion.

Références : <http://www.swissmedic.ch> ; Afssaps : Onglyza (saxagliptine) : risque de réaction d'hypersensibilité grave et de pancréatite aiguë – Point d'information du 23.03.2012 ; Drug and Therapeutic bulletin 2011 ; 49 : 124 ; Elashoff M et al. Gastroenterology 2011 ; 141 : 150.

Carbamazépine (Tégrétol, Timonil, etc.) et réactions cutanées graves en début de traitement dans certains groupes de patients

Dans le cadre d'une information récente, Swissmedic et Novartis informent du risque potentiellement accru de réactions d'hypersensibilité/cutanées graves et d'exanthème maculo-papuleux sous traitement par la carbamazépine chez les personnes de certaines origines ethniques (porteuses de l'allèle HLA-A*3101) et les nouvelles recommandations avant instauration du traitement qui en découlent :

- Avant l'instauration d'un traitement de carbamazépine, les patients doivent être soumis à un test de recherche de l'allèle HLA-A*3101 afin de mieux pouvoir évaluer le risque individuel de réactions d'hypersensibilité/cutanées graves et d'exanthème maculo-papuleux.
- Les patients positifs pour cet allèle ne doivent pas être traités par la carbamazépine, à moins que le bénéfice attendu dépasse largement le risque potentiel.
- D'une manière générale, un dépistage à la recherche de l'allèle HLA-A*3101 n'est pas recommandé chez les patients prenant déjà de la carbamazépine depuis plusieurs mois (et sans effets indésirables cutanés durant les premiers mois de traitement).

Les patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-A*3101 peuvent malgré tout présenter les réactions indésirables décrites ci-dessus, mais le risque semble plus faible.

Avant l'instauration d'un nouveau traitement de carbamazépine, les patients doivent être soumis à un test de recherche de l'allèle HLA-A*3101, qui augmente potentiellement le risque d'apparition de réactions cutanées graves.

Références : <http://www.swissmedic.ch>.

JW

Informations pratiques

Remplacement du Nutriflex Lipid Special par le SmofKabiven

Suite au retrait du marché pour une durée indéterminée du Nutriflex Lipid Special à cause d'un problème de fabrication, il a été remplacé par un produit équivalent nommé SmofKabiven.

Voici les principales informations à connaître concernant ce nouveau produit :

Equivalences :

	Nutriflex Lipid Special	SmofKabiven	Nutriflex Lipid Special	SmofKabiven
Volume	1250 ml	1477 ml	1875 ml	1970 ml
Energie totale	1475 kcal	1600 kcal	2215 kcal	2200 kcal
Energie non protéique	1195 kcal	1300 kcal	1795 kcal	1800 kcal
Acides aminés	70 g	75 g	105 g	100 g
Glucose	180 g	187 g	270 g	250 g
Lipides	50 g	56 g	75 g	75 g
Na	67 mmol	60 mmol	100 mmol	80 mmol
K	47 mmol	45 mmol	70 mmol	60 mmol
Ca	5.3 mmol	3.8 mmol	8 mmol	5 mmol
Mg	5.3 mmol	7.5 mmol	8 mmol	10 mmol
Phosphate	20 mmol	19 mmol	30 mmol	25 mmol

Adjonctions maximales recommandées dans la poche fusionnée :

Il est possible de rajouter les éléments suivants à la poche de SmofKabiven :

	1477 ml	1970 ml
Addamel	2 ampoules	2 ampoules
Cernevit	2 ampoules	2 ampoules
Sodium	165 mmol	220 mmol
Potassium	180 mmol	240 mmol
Dipeptiven (seulement pour les Soins Intensifs)	500 ml	500 ml

Pour toutes les autres adjonctions souhaitées, merci de contacter la pharmacie.

Mode de préparation :

La technique de fusion des compartiments n'est pas la même que celle du Nutriflex.

Pour ouvrir les soudures verticales, il faut rouler la poche sur une surface plane en partant du bord supérieur droit (voir mode d'emploi page suivante).

SmofKabiven®

Préparation de la poche à trois compartiments

1. Retirer le suremballage



Pour retirer le suremballage, poser la poche à l'horizontale et l'ouvrir en déchirant à partir de l'encoche prévue à la hauteur des sites.

Déchirer dans le sens de la longueur, retirer le suremballage et le jeter avec l'absorbant d'oxygène.

2. Ouverture des soudures pelables



Poser la poche sur une surface plane avec l'étiquette vers le haut. Enrouler la poche de manière étroitement serrée en écrasant le côté de la poignée - en partant du bord supérieur droit (de la poignée) - jusqu'à ce que les soudures pelables verticales s'ouvrent (voir flèches sur les photos 1 et 2).

Attention: La soudure pelable horizontale doit rester fermée

3. Mélanger le contenu



Mélanger le contenu des trois compartiments en retournant la poche à plusieurs reprises.

Faire attention que le liquide au dessus de la soudure horizontale se retrouve dans la partie basse de la poche après mélange.

4. Préparation de la solution pour la perfusion



Poser la poche sur une surface plane. Retirer le bouchon de fermeture blanc portant la flèche dirigée vers le haut au niveau du site d'adjonction juste avant l'injection des additifs (1).

Tenir le site d'adjonction du bout des doigts. Introduire complètement l'aiguille dans le site d'adjonction et injecter les additifs (2).

Mélanger le contenu de la poche après chaque injection en la retournant à plusieurs reprises.

La membrane du site d'adjonction est stérile pendant le premier usage.

5. Introduction de la tubulure de perfusion



Retirer le bouchon de fermeture bleu portant la flèche dirigée vers le bas au niveau du site de perfusion juste avant d'introduire la tubulure de perfusion (1).

La membrane du site de perfusion est stérile pendant le premier usage.

Utiliser une tubulure de perfusion sans prise d'air ou fermer la prise d'air dans le cas contraire. Tenir le site de perfusion du bout des doigts. Introduire le trocart dans le site de perfusion avec un mouvement légèrement rotatif du poignet. Pour que le trocart soit bien fixé, il doit être complètement enfoncé dans le site de perfusion.

6. Suspension de la poche



Suspendre la poche au niveau de l'ouverture située sous la poignée.

**FRESENIUS
KABI**
caring for life

Lecteur de glycémie Accu-Check : changement de la puce de calibration

Suite à un changement effectué récemment par la maison Roche Diagnostics au niveau de sa gamme Accu-Check, le système de calibration a été simplifié comme suit :

Les lecteurs de glycémie qui nécessitaient une calibration à chaque nouveau lot de bandelettes (la puce blanche incluse dans la boîte de bandelettes devait être placée dans le lecteur) pourront à l'avenir être calibrés « une fois pour toute » par les puces noires se trouvant dans les nouveaux emballages de bandelettes réactives.

Ces nouvelles puces de calibration (noires) doivent donc être insérées sur les lecteurs au même endroit que les blanches et laissées en place définitivement. A noter que si, par erreur ou méconnaissance, une puce noire d'un lecteur est remplacée par une autre puce noire, cela ne pose pas de problème. En revanche, il faut garder à l'esprit que d'ici quelques mois, le fabricant ne fournira plus de puces noires avec les emballages de bandelettes, considérant que tous les lecteurs en contiennent déjà une.

JW

