

SUBSTITUTION D'UNE SPÉCIALITÉ PAR UNE AUTRE: PRUDENCE EN CAS DE MÉDICAMENTS AVEC UNE MARGE THÉRAPEUTIQUE-TOXIQUE ÉTROITE

Le Centre belge de Pharmacovigilance a récemment reçu une notification concernant une patiente qui a présenté des vertiges et des nausées peu de temps après la substitution de Carbamazépine Mylan® (comprimés à libération prolongée contenant 200 mg de carbamazépine) par le Tegretol® (comprimés à libération prolongée contenant 200 mg de carbamazépine). Cette substitution faisait suite à l'indisponibilité temporaire de Carbamazépine Mylan®. La patiente a été hospitalisée en raison de vertiges et nausées. Au moment de son admission, le lendemain de la substitution, les concentrations plasmatiques de carbamazépine s'élevaient à 13,8 µg/ml (valeurs normales: 5-12 µg/ml). On ne dispose pas de données sur les concentrations plasmatiques avant la substitution. Après diminution des doses de carbamazépine, les concentrations plasmatiques se sont normalisées et les symptômes ont disparu.

Il n'est évidemment pas prouvé dans ce cas que la substitution était responsable des concentrations plasmatiques de carbamazépine légèrement trop élevées et des effets indésirables. Avec la carbamazépine ou les autres médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite, il est néanmoins important d'être très attentif lors de la substitution d'une spécialité par une autre (qu'il s'agisse d'un médicament original ou d'un générique): il est de ce fait préférable de suivre le patient de près pour pouvoir détecter à temps les problèmes éventuels, si possible en s'appuyant sur les concentrations plasmatiques [voir Folia d'avril 2012]. Lors de la demande d'autorisation d'un générique, celui-ci doit répondre aux exigences de bioéquivalence par rapport au produit de référence, et ces exigences

sont encore plus sévères pour les médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite que pour d'autres médicaments [voir Folia de février 2010]. Des petits changements de concentrations plasmatiques ne peuvent pas être exclus en cas de substitution et ceux-ci peuvent, s'il s'agit de médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite, avoir des conséquences importantes en termes d'efficacité et d'effets indésirables. Ci-dessous est reprise la liste des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite, telle que publiée sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) dans un document établi dans le cadre de la prescription en DCI¹. Les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite appartiennent à la catégorie « NO SWITCH », ce qui signifie que la substitution d'une spécialité par une autre n'est pas recommandée, et que si celle-ci est nécessaire pour l'une ou l'autre raison, cela doit se faire avec prudence.

Liste des médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite

- Tous les antagonistes de la vitamine K
- Tous les antiépileptiques
- Tous les aminoglycosides
- Les antiarythmiques amiodarone, cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, lidocaïne, propafénone, sotalol
- Clozapine
- Colchicine
- Digoxine et métildigoxine
- Lévothyroxine
- Lithium
- Théophylline
- Les immunosuppresseurs azathioprine, ciclosporine, évérolimus, mycophénolate, sirolimus, tacrolimus.

1 http://www.fagg-afmps.be/en/binaries/prescription-DCI-note-FR-2011-12-09_tcm292-97663.pdf