

COMED – INFO

BULLETIN D'INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS

Dans ce numéro

Changement de Durogesic® MATRIX à Fentanyl® Patch générique

EDITORIAL

Ce numéro du COMED-INFO est publié à l'occasion du remplacement du Durogesic® Matrix par un médicament générique.

Le Durogesic® Matrix contient du fentanyl, un opioïde de synthèse, sous forme d'un dispositif transdermique destiné à libérer le principe actif à vitesse constante à travers la peau.

Ce numéro propose des informations pour les professionnels des HUG sous forme de foire aux questions (FAQ), pour accompagner ce changement de produit chez leurs patients sous Durogesic® Matrix.

FOIRE AUX QUESTIONS (F. A. Q.)

Qu'est-ce que le fentanyl ?

Le fentanyl est un opioïde de synthèse qui agit comme agoniste pur des récepteurs opioïdes mu, et est 80 fois plus puissant que la morphine en tant qu'analgésique. Ses effets indésirables sont donc comparables à ceux des opioïdes, incluant dépression respiratoire et constipation. Le fentanyl est très liposoluble, ce qui facilite son transfert dans le système nerveux central. Après administration intraveineuse, sa demi-vie est courte. Cependant, son faible poids moléculaire, sa puissance élevée et sa liposolubilité en font un candidat de choix pour l'administration transdermique, permettant une libération continue durant 3 jours lorsqu'il est formulé sous forme de dispositif transdermique. La biodisponibilité du fentanyl transdermique est très élevée, de 92% à 100%. Le fentanyl est principalement métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP) 3A4, impliquant des interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs et inducteurs de cette enzyme.

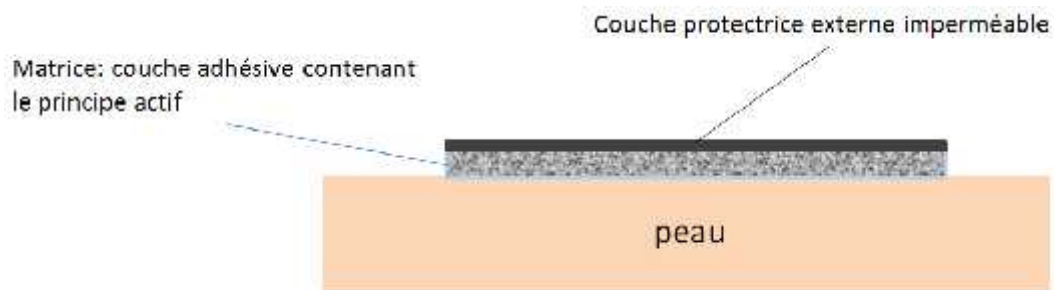
Qu'est-ce qu'un dispositif transdermique ?

Un dispositif transdermique, appelé communément patch, est une formulation galénique destinée à délivrer un principe actif à travers la peau, afin qu'il passe dans la circulation systémique. Il évite ainsi un effet de premier passage hépatique, ainsi que des douleurs liées à une injection parentérale. La libération à vitesse constante du principe actif permet de réduire les effets négatifs d'une fluctuation des concentrations plasmatiques liés à une administration itérative.

Les principes actifs existant sous forme de dispositif transdermique incluent des opioïdes (fentanyl, buprénorphine), des hormones (estradiol), la nitroglycérine, la rivastigmine.

Il existe différents types de patchs, mais la grande majorité des dispositifs commercialisés en Suisse sont de type matriciel. Le principe actif est dispersé dans une masse polymérique, à partir de laquelle il est libéré, et qui fait souvent aussi office d'adhésif sur la peau. Le patch de Fentanyl-Mepha® étant de type matriciel, il peut être découpé si nécessaire (tout comme le Durogesic® Matrix). La moitié restante doit être éliminée.

La structure d'un patch est schématiquement représentée ci-dessous :



Quelle est la différence entre un patch original et un patch générique ?

Comme pour tous les médicaments génériques, le principe actif et son dosage sont identiques à celui du médicament original. Seuls les excipients peuvent changer. Le dossier d'enregistrement du patch générique est rigoureusement évalué par les autorités de santé.

L'absorption cutanée étant un processus complexe, la formulation l'est également. En effet, la diffusion à travers la peau ajoute un facteur supplémentaire de variabilité interindividuelle. Le développement d'un patch générique est donc plus complexe que celui d'un simple générique. Outre les études classiques de bioéquivalence, le développement nécessite une évaluation rigoureuse du pouvoir adhésif, du potentiel irritant, sensibilisant et phototoxique, ainsi que des études in vitro et ex vivo de perméation à travers une peau cadavérique et/ou animale.

Les premiers dispositifs transdermiques de fentanyl génériques ont été développés dès l'expiration du brevet du Durogesic®, vers 2004. En Suisse, le prix public des génériques de fentanyl patch est 15 à 25% inférieur à celui du Durogesic®.

Y-a-t'il plus d'effets indésirables avec un patch générique ?

Les effets indésirables liés à la molécule active sont les mêmes.

Bien que la tolérance locale des patchs ait été évaluée avant la commercialisation, il peut cependant exister des différences individuelles de tolérance vis-à-vis des excipients, par exemple ceux nécessaires à l'adhésion du patch sur la peau. Certains patients peuvent tolérer le patch original mais pas le générique, et vice-versa.

Y-a-t'il moins d'efficacité attendue avec un patch générique ?

Une même efficacité liée à la molécule active est attendue. Compte tenu de la cinétique du principe actif dans les patchs (un état d'équilibre dans les concentrations est atteint au bout de 24 à 48h), si une modification des concentrations de fentanyl devait survenir, un changement dans l'efficacité pourrait se manifester plusieurs jours après le changement de patch.

A quoi faut-il être attentif ?

Comme pour l'original, une température élevée peut augmenter la vitesse de libération et la quantité délivrée de principe actif à partir du patch, et éventuellement conduire à un surdosage.

Il faut donc y être attentif en cas de fièvre, et éviter une exposition du patch près d'une source de chaleur (soleil direct, bouillote, sauna).

Certains patchs contiennent du métal. Les patchs de fentanyl Mepha contiennent par exemple du titane. Un effet de « surchauffe » sous l'effet de champs électriques ou magnétiques ne peut être exclu. Les patchs doivent donc être retirés en cas d'IRM.

Conseils pratiques

Comme pour tous les patchs en général, quelques recommandations pratiques peuvent s'appliquer :

-)] Sites d'application : coller le patch sur une peau glabre, propre, sèche, en évitant les extrémités ;
-)] Le patch usagé doit être replié puis éliminé avec les autres médicaments ;
-)] Si un patch se décolle ou tombe, il est préférable de le remplacer par un nouveau patch, en notifiant la date et l'heure du nouveau cycle ;
-)] Les patchs peuvent être gardés durant la douche ou le bain, mais il faut éviter de savonner la zone où ils sont collés ;

A noter finalement que les couleurs associées aux différents dosages de Durogesic® Matrix® et de Fentanyl patch générique ne sont pas les mêmes.

Conclusion

Le Fentanyl patch générique est moins coûteux et a une efficacité comparable à celle du Durogesic® Matrix. Les deux produits sont donc interchangeables. Le Durogesic® Matrix ou autre patch de fentanyl reçu à domicile par le patient peut être changé pour le Fentanyl patch générique des HUG durant l'hospitalisation. Une différence de tolérance et d'efficacité ne peut toutefois pas être exclue, et une surveillance est nécessaire dans les jours qui suivent.

Qui contacter pour en savoir plus ?

Consultation douleur et soins palliatifs HUG (Cluse-Roseraie) : **32746**

Consultation EMASP (Belle-Idée, 3-Chêne, Bellerive) : **305 62 04**

En cas d'effet indésirable (y compris inefficacité après le changement), contacter le service de pharmacologie et toxicologie cliniques et centre régional de pharmacovigilance :

- pour Cluse-Roseraie, y compris la pédiatrie, et Belle-Idée : **32747**

- pour les Trois-Chêne, Bellerive et Loëx : **38360**

Pour toute question liée à la forme galénique, contacter l'assistance pharmaceutique de la Pharmacie : **31080**

Rédacteur responsable : Prof. Jules Desmeules, président de la Commission des médicaments HUG (COMED-HUG).

Comité de rédaction (membres de la COMED-HUG) : Dr F. Aldenkortt (Anesthésiologie, Pharmacologie et Soins Intensifs) ; M. R. Avvenenti (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale Vaud-Genève); Dr Marie Besson (Santé mentale et Psychiatrie); Prof P. Bonnabry (Pharmacie); Mme M.E. Coelho (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale Vaud-Genève, achats médicaux); Mme S. Dumont (Direction des soins) ; Dr O. Grosгурin (Médecine communautaire, premier recours et urgences); Mme C. Guegueniat Dupessey (Direction des soins); Dr R. Meier (Chirurgie); Prof. A. Perrier (Directeur médical) ; Dr F. Picard (Neurosciences cliniques); Dr T. Rod Fleury (Chirurgie) ; Dr F. Rodieux (Enfant et Adolescent); Dr P. Rohner (Direction des finances) ; Dr C. Samer (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Prof. L. Spahr (Spécialités de médecine) ; Dr M.I. Streuli (Gynécologie et obstétrique); Dr C. Stucki (achat/distribution pharmacie) ; Prof. J.P Vallée (Imagerie et sciences de l'information médicale); Dr N. Vernaz Hegi (Direction médicale); Dr N. Vogt (Médecine interne, réhabilitation et gériatrie & Réadaptation et médecine palliative).

Rédaction : Dr K. Ing Lorenzini, Pharmacologie et toxicologie cliniques – E-mail : kuntheavy-roseline.ing@hcuge.ch

Secrétariat de rédaction : Mme Carole Distasi, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Tél. (37) 29 932 – Fax (37) 29 940 – E-mail : Carole.Distasi@hcuge.ch

Références :

- J EMA. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. 2014; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf
- J Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. Drugs. 1997 Jan;53(1):109-38.
- J Lane ME. The transdermal delivery of fentanyl. Eur J Pharm Biopharm. 2013 Aug;84(3):449-55.
- J Moore KT, Adams HD, Natarajan J, Ariyawansa J, Richards HM. Bioequivalence and safety of a novel fentanyl transdermal matrix system compared with a transdermal reservoir system. J Opioid Manag. 2011 Mar-Apr;7(2):99-107.
- J Ruby PK, Pathak SM, Aggarwal D. Critical attributes of transdermal drug delivery system (TDDS)--a generic product development review. Drug Dev Ind Pharm. 2014 Nov;40:1421-8.
- J <https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/patchs.pdf>
- J <https://www.atelierantalgie.com/>
- J http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/90d75059fd7a044b2df9a86933302618.pdf