

Prescription en dénomination commune internationale (DCI)

Règles opérationnelles pour la prescription en DCI dans la pratique médicale et pharmaceutique et dans le dossier médical électronique

Version 9

Date	Auteur	Version	Notes
10.03.2010	Groupe de travail	Version 1	Site internet de l'AFMPS
09.12.2011	Groupe de travail	Version 2	Sections 5.1, 6.1 et 8
16.05.2014	AFMPS	Version 3	Section 6.1.2
18.03.2015	CBIP	Version 4	Groupes DCI
13.08.2015	CBIP-AFMPS	Version 5	Vaccins influenza
29.01.2016	CBIP-AFMPS	Version 6	Stupéfiants
20.07.2018	CBIP-AFMPS	Version 7	Section 5.2 - NBCD
31.01.2020	CBIP-AFMPS	Version 8	Section 7 - No Switch
07.07.2023	AFMPS	Version 9	Sections 6 et 7.3

Avant-propos

Cette note s'adresse aux professionnels de la santé et en particulier aux prescripteurs pour lesquels la législation prévoit la possibilité de prescrire en DCI, ainsi qu'aux pharmaciens qui jouent un rôle important comme conseillers en termes d'usage rationnel des médicaments. Elle a pour but d'aider le professionnel de santé dans sa pratique de tous les jours et dans l'usage des groupes DCI.

Cette note doit être interprétée comme un ensemble de recommandations énoncées par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) sur plusieurs aspects de la prescription en DCI afin d'avoir une approche harmonisée dans la mise en application de la prescription en DCI au sein du monde professionnel. Ces règles opérationnelles n'ont pas de valeur juridique particulière. Les exigences légales applicables sont celles édictées dans le cadre législatif applicable en matière de prescription en DCI.

Il est à noter que les principes énoncés dans la note s'appliquent de la même manière à tous les médicaments, quels qu'ils soient.



Table des matières

1. Introduction	4
2. Définition d'un groupe DCI, d'une prescription en DCI et des principes d'élaboration de ces groupes DCI	4
3. Explication des caractéristiques majeures d'un groupe DCI	5
3.1 Substance active	5
3.2 Dosage	5
3.3 Voie d'administration, parfois combinée à d'autres caractéristiques spécifiques	5
4. Spécifications supplémentaires	5
5. Groupes de médicaments pour lesquels il est déconseillé de prescrire en DCI (NO DCI)	6
5.1 Médicaments biologiques (y compris les médicaments biosimilaires)	6
5.2 Autres groupes de médicaments dont la prescription en DCI pourrait entraîner des problèmes	7
6. Cas particuliers des stupéfiants et assimilés (DCI+)	7
7. Groupes de médicaments pour lesquels il est préférable que le choix initial soit maintenu (NO SWITCH)	8
7.1 Médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite et/ou à dose critique	8
7.2 Autres médicaments dans la catégorie NO SWITCH	9
7.3 Cas spécifique des médicaments biosimilaires	10
8. Sels, esters ou complexes d'une même substance active	11
8.1 Amlodipine	11
8.2 Métoprolol	11
8.3 Diclofénac	11
8.4 Piroxicam	11
8.5 Périndopril	11
9. Différences d'excipients dans un groupe DCI	11
10. Références	12



1. Introduction

En Belgique, depuis 2001, les prescripteurs ont la possibilité légale de prescrire des médicaments en DCI. Les modalités pratiques de cette législation sont entrées en vigueur en 2005.

Grâce à cela, les médecins peuvent faire abstraction des nombreuses marques et tailles de conditionnement différentes des médicaments originaux et des génériques qui contiennent une même substance active. C'est également important dans le cadre de l'enseignement et de la formation continue en pharmacologie.

La prescription en DCI donne la possibilité au pharmacien de jouer un plus grand rôle en termes d'usage rationnel des médicaments, de comparaison des prix et de choix du conditionnement le plus approprié pour le patient.

Il n'est pas toujours facile de déterminer quels principes peuvent être appliqués pour définir, de manière cohérente, des ensembles univoques (groupes) de médicaments originaux et de génériques qui peuvent être regroupés sous la même prescription en DCI. C'est pourquoi, jusqu'à la publication de la première version de cette note, ce nouveau mode de prescription était très peu pris en compte dans les logiciels médicaux. De plus, il n'existait jusqu'alors aucune référence officielle que les professionnels de la santé pouvaient invoquer pour effectuer et exécuter une prescription en DCI.

Afin de remédier à cela, plusieurs initiatives ont été prises. Tout d'abord en 2007 où, à la demande du SPF Santé publique (projet Be-Prescript-II), le Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) a réuni un groupe de travail composé d'experts issus des soins de santé afin d'étudier la législation, de répertorier les problèmes et de proposer des solutions techniques pour l'application pratique de la prescription en DCI. Cette démarche a débouché sur un rapport final qui a été déposé le 31 août 2007.

En 2008, les recommandations de ce groupe d'experts ont été discutées plus en détail par le groupe de travail « Propositions concernant l'application pratique de la prescription en DCI », constitué au sein de l'AFMPS, en premier lieu par des experts de l'AFMPS et du CBIP et rejoints dans un deuxième temps par des membres de la Commission pour les médicaments à usage humain de l'AFMPS. La note a été soumise à des experts des organismes assureurs et de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). La rédaction du CBIP a également examiné ce texte de près.

La collaboration active entre l'AFMPS et le CBIP a conduit à la rédaction de la première version de la note en 2009. La note a été approuvée par la Commission des médicaments à usage humain de l'époque et est revue périodiquement depuis. Si nécessaire, les principes de classification et les recommandations proposées sont modifiés, en tenant compte de la commercialisation de nouveaux médicaments ou en fonction de l'évolution des connaissances en la matière. Chaque nouvelle version de la note est mentionnée dans le tableau de la première page et la date mentionnée dans la première colonne correspond à la date d'approbation par la Commission des médicaments.

Sur base de cette note, un processus de travail pratique a été mis en place pour établir des groupes DCI univoques, avec des spécifications correspondantes, à intégrer dans les logiciels médicaux et pharmaceutiques et in fine dans la source authentique des médicaments.

2. Définition d'un groupe DCI, d'une prescription en DCI et des principes d'élaboration de ces groupes DCI

Un groupe DCI est un ensemble de conditionnements de médicaments disponibles sur le marché qui ont en commun une même substance active (ou une même combinaison de substances actives), un même dosage, une même voie d'administration et pour lequel on peut tenir compte de la forme pharmaceutique et éventuellement de spécifications supplémentaires en cas de pertinence clinique. Cet ensemble peut être appelé par une seule formulation d'une prescription en DCI.

Une prescription en DCI est une prescription sur laquelle un groupe DCI prescriptible est identifié et prescrit, avec ou sans indication de limitations sous la forme de spécifications supplémentaires. Ainsi, le pharmacien sait de façon explicite à partir de quelle liste de médicaments appartenant au groupe il peut faire un choix.



Principes proposés

1. Un groupe DCI est défini par la combinaison de trois caractéristiques majeures :
 - a) la substance active (ou une combinaison de substances actives),
 - b) le dosage,
 - c) la voie d'administration, la forme pharmaceutique (parfois groupée) et parfois des spécifications supplémentaires telles que libération modifiée, sans conservateur et indication.
2. Chaque groupe DCI est identifié par un numéro d'identification unique.
3. Dans certains groupes DCI, certaines spécifications, laissées au libre choix du prescripteur, peuvent être importantes (par exemple sécable, soluble ...).
4. Pour certains groupes de médicaments, il est conseillé de maintenir le choix initial d'une spécialité pharmaceutique pour la suite du traitement et d'éviter la réorientation, c'est-à-dire le passage à un autre médicament (cette recommandation est indiquée par la mention NO SWITCH). Si une réorientation a quand même lieu, elle doit être réalisée avec prudence et en concertation avec le prescripteur.
5. Il est proposé de ne pas reprendre certains groupes de médicaments dans le système de prescription en DCI (indiqué par la mention NO DCI dans le présent document et dans la liste des médicaments classés par groupe DCI).

3. Explication des caractéristiques majeures d'un groupe DCI

3.1 Substance active

Comme première caractéristique majeure, on utilise l'identité de la ou des **substance(s) active(s)**. Pour la substance active, on utilise en principe la dénomination de l'International Non Proprietary Name (INN), ce qui correspond à DCI. Pour les groupes DCI reprenant plus de trois substances actives, on utilise la dénomination de la première spécialité originale utilisée, précédée de « groupe ».

La nomenclature est en principe limitée au nom de la molécule souche (donc en ne mentionnant pas le sel ou l'ester), sauf lorsque l'utilisation ou l'action est différente en fonction du sel ou de l'ester utilisé.

3.2 Dosage

La deuxième caractéristique majeure est le **dosage de la substance active**. Pour le dosage, on part en principe du dosage tel qu'indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament. En ce qui concerne le dosage de la substance active de médicaments qui contiennent un sel ou un ester, on tient compte dans certains cas du poids du sel ou de l'ester dans l'expression du dosage.

On vise également une standardisation de l'expression du dosage par unité en fonction de la forme pharmaceutique.

3.3 Voie d'administration, parfois combinée à d'autres caractéristiques spécifiques

Une troisième caractéristique majeure est la **voie d'administration**, parfois combinée à d'autres caractéristiques spécifiques.

Cette caractéristique est nécessaire pour éviter que des médicaments ayant des applications cliniques différentes soient repris dans un même groupe. Le principal aspect de cette caractéristique est la voie d'administration. La forme pharmaceutique est également prise en compte. Certaines formes sont ainsi rassemblées dans un seul groupe (par exemple gélule et comprimé). Dans des cas exceptionnels, il est encore tenu compte de caractéristiques spécifiques supplémentaires telles que l'indication, l'absence de conservateurs (par exemple pour les gouttes pour les yeux), l'action prolongée. Pour les médicaments oraux à action prolongée, il sera indiqué le cas échéant s'il s'agit d'une forme destinée à un ou plusieurs moments d'administration par 24 heures (1 administration/jour, 2 administrations/jour).

4. Spécifications supplémentaires

Pour chaque médicament original ou générique, il est établi de manière standardisée si une ou plusieurs spécifications supplémentaires sont d'application. Il est indiqué pour chaque groupe quelles spécifications supplémentaires sont pertinentes pour ce groupe et peuvent être indiquées par le prescripteur. En effet, cette nouvelle approche ne comporte plus de spécifications obligatoires. Les spécifications suivantes sont possibles :

- sécable,
- soluble (incluant notamment les formulations effervescentes et dispersibles),
- gastro-résistant,
- administré au moyen de dispositifs.



Ces spécifications sont disponibles dans source authentique des médicaments. Au niveau des groupes DCI, il est chaque fois indiqué si des choix pertinents sont à faire concernant ces aspects, si le prescripteur le souhaite.

5. Groupes de médicaments pour lesquels il est déconseillé de prescrire en DCI (NO DCI)

La prescription en DCI ne convient pas pour tous les groupes de médicaments. C'est pourquoi une catégorie NO DCI a été créée. Bien qu'il soit possible de rassembler ces médicaments par groupes, ces groupes sont difficilement prescriptibles en DCI.

5.1 Médicaments biologiques (y compris les médicaments biosimilaires)

5.1.1 Introduction

En Belgique, l'AFMPS déconseille la prescription en DCI pour les médicaments biologiques en général (voir plus loin pour la définition).

Cette décision est basée sur le fait que le processus de fabrication de ces médicaments est hautement complexe, ce qui rend la structure moléculaire de chaque produit biologique relativement hétérogène et unique. L'exclusion de la prescription en DCI évite les switches multiples entre spécialités sans follow-up par le prescripteur. De plus, le système de nomenclature INN utilisé pour les médicaments chimiques dans le cadre de la prescription en DCI n'est pas toujours facilement applicable aux médicaments biologiques et son usage est encore débattu.

Une exception est cependant formulée pour les vaccins influenza pour lesquels la prescription en DCI est encouragée par l'INAMI. Au lieu d'utiliser la règle qui stipule que la substance active, le dosage et la voie d'administration doivent figurer sur la prescription pour désigner le groupe DCI, il suffit dans ce cas-là de mentionner « vaccin influenza injectable » ou « vaccin influenza inactivé ». Par conséquent, ce groupe DCI contient aussi bien les vaccins influenza injectables (mais inactivés) trivalents que les tétravalents. Les experts sont d'avis qu'aucune distinction cliniquement significative ne peut être faite entre ces différents vaccins influenza. Le vaccin vivant influenza administré par voie nasale se retrouve quant à lui dans un groupe DCI séparé.

5.1.2 Définition d'un médicament biologique (arrêté royal du 14 décembre 2006)

Un **médicament biologique** est un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance et le contrôle de son procédé de fabrication. Cette définition est reprise dans l'annexe I de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

Sont considérés comme médicaments biologiques :

- les médicaments immunologiques,
- les médicaments dérivés du sang et du plasma humain,
- les médicaments entrant dans le champ d'application du point 1 de l'annexe I du règlement européen (CE) n° 726/2004, c.-à-d. des médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants :
 - technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant,
 - expression contrôlée de gènes codants pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères,
 - méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux,
- Les médicaments de thérapie innovante (advanced Therapy Medicinal products, ATMP) définis dans la partie IV de l'annexe I de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 :

Les médicaments de thérapie innovante se fondent sur des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées et qui sont utilisées comme substances actives ou parties de substances actives. L'on distingue ici les médicaments de thérapie génique et ceux de cellulo-thérapie somatique. »



5.1.3 Liste des médicaments biologiques sur le marché belge

Une liste des médicaments biosimilaires autorisés dans l'Union Européenne est accessible sur le site web de l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA). Le site du CBIP informe sur les médicaments biologiques et biosimilaires commercialisés en Belgique.

5.2 Autres groupes de médicaments dont la prescription en DCI pourrait entraîner des problèmes

5.2.1 Le glatiramère

L'acétate de glatiramère est un mélange complexe de polypeptides de synthèse de séquence et de taille aléatoires. Le poids moléculaire moyen des polypeptides obtenus se situe entre 5 000 et 9 000 daltons et il n'est pas possible de déterminer précisément la composition de la substance active.

Malgré que ces mélanges complexes soient définis comme des médicaments chimiques, ces médicaments sont fortement apparentés aux médicaments biologiques vu la complexité de la substance active et leur potentiel immunogène. Ils sont par conséquent repris dans la catégorie des Non-Biological Complex Drugs (NBCD).

Le fait que la substance active puisse différer entre spécialités pharmaceutiques signifie qu'en cas de switch entre ces spécialités, certains patients peuvent présenter des réactions immunologiques accrues parce qu'ils développent des anticorps contre le nouveau produit. Dans ce contexte, la prescription en DCI est déconseillée pour les spécialités pharmaceutiques à base de glatiramère.

5.2.2 Les médicaments contenant plus de trois substances actives

Pour des raisons pratiques, les médicaments contenant plus de trois substances actives ne sont pas retenus pour la prescription en DCI. Leur offre est limitée et cela concerne principalement des médicaments qui ne sont pas remboursables et qui peuvent également être obtenus sans prescription.

5.2.3 Les pilules contraceptives multiphasiques

Pour les pilules contraceptives multiphasiques, la prescription en DCI est déconseillée pour des raisons pratiques, vu la complexité du conditionnement.

6. Cas particuliers des stupéfiants et assimilés (DCI+)

Les stupéfiants et psychotropes reçoivent la mention DCI+ pour attirer l'attention sur les problèmes spécifiques qui peuvent se produire lors de la prescription de ces médicaments en dénomination commune internationale.

Une prescription en DCI valable limite le prescripteur à une durée de traitement de trois mois au maximum (période maximale de 92 jours).

L'article 126 de [l'arrêté royal du 1er février 2018 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques](#) prévoit qu'**à l'exception notamment des stupéfiants et assimilés¹**, le pharmacien peut délivrer une spécialité appartenant au groupe de conditionnements regroupés comme suit :

- 28-30 unités,
- 31-60 unités,
- 61-90 unités,
- 91-120 unités.

En effet, vu la nature des substances stupéfiantes (et assimilées) et le risque de dépendance/d'abus, il n'est pas souhaitable que le patient reçoive plus d'unités que le nombre strictement nécessaire pour son traitement ou jusqu'au moment de la prochaine consultation du médecin qui assure son suivi. En conséquence, l'objectif de la prescription en DCI, qui est de prescrire un médicament moins cher sans devoir tenir compte des tailles de conditionnements, n'est pas réalisable dans les faits. À proprement parler toutefois, une prescription en DCI pour ce type de médicaments n'est pas interdite.

¹ Comme défini dans [l'arrêté royal du 6 septembre 2017 réglementant les substances stupéfiantes et psychotropes](#).

Exemples

Le médecin prescrit la thérapie suivante.

Méthylphénidate 10 mg, 3 fois 1 comprimé par jour pendant 3 mois.

Maximum 92 jours x 3 comprimés/jour = maximum 276 comprimés.

Il existe une seule taille de conditionnement de 20 comprimés à 276/20 = 13,8.

Le pharmacien n'est pas autorisé à délivrer 14 conditionnements, mais seulement 13.

Il n'est pas obligatoire non plus de les délivrer en une seule fois, il est possible de recourir à des délivrances différées.

(Recip-e) Oxycodone à libération prolongée 10 mg, 1 comprimé le matin, pendant trois mois.

Maximum 92 jours x 1 comprimé/jour = maximum 92 comprimés.

Dans ce cas, il est possible de délivrer une boîte de 30 comprimés et une de 60 comprimés.

Pour d'autres substances que des stupéfiants et assimilés, il serait toutefois possible dans ce cas de délivrer une boîte de 100 ou 120 comprimés.

7. Groupes de médicaments pour lesquels il est préférable que le choix initial soit maintenu (NO SWITCH)

Lors du passage ou switch d'un médicament à un autre, le médecin et aussi le pharmacien en tant que dispensateur de soins pharmaceutiques, jouent un rôle central d'information et de suivi du patient pour promouvoir l'observance du traitement.

Une information correcte et l'accompagnement par le médecin et/ou le pharmacien aident le patient à s'adapter à la nouvelle situation.

Dans le cadre de la prescription en DCI et de l'établissement de groupes, il est proposé de définir plusieurs groupes de médicaments comme médicaments NO SWITCH, c'est-à-dire qu'il est déconseillé de passer d'une spécialité à une autre en cours de traitement, que ce soit entre médicaments originaux, d'un générique à un original, d'un original à un générique ou entre médicaments génériques.

Cette approche est proposée pour les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite et pour quelques autres groupes de médicaments (voir plus loin). En d'autres termes, pour ces groupes de médicaments, dès qu'un traitement est entamé avec une spécialité, il est conseillé de poursuivre le traitement avec la même spécialité pour tout l'épisode de traitement. Cette approche est inspirée par le principe de précaution, même si pour la plupart de ces médicaments, aucun problème n'a été communiqué.

Si un switch doit malgré tout avoir lieu en cours de traitement pour les médicaments de ces groupes, ce switch doit être réalisé avec prudence et en accord avec le médecin. Dans le cas d'un patient hospitalisé, ce switch doit être fait en accord avec le Comité Médico-pharmaceutique (CMP) de l'hôpital.

7.1 Médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite et/ou à dose critique

7.1.1 Définitions

Le projet Groupes DCI est basé entre autres sur les données relatives à la pharmacovigilance de ces molécules et sur les définitions et informations issues des autorités européennes, canadiennes et américaines compétentes en matière de médicaments.

Au sein de l'Union européenne, il n'existe pas de définition officielle d'un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite. Voici toutefois l'information mentionnée dans la dernière directive européenne [Guideline on the Investigation of Bioequivalence, EMA, janvier 2010](#) :

« In specific cases of products with a narrow therapeutic index, the acceptance interval for AUC may need to be tightened to 90-111 %. Where C_{max} is of particular importance for safety, efficacy or drug level monitoring the 90.00-111.11 % acceptance interval should also be applied for this parameter. **It is not possible to define a set of criteria to categorise drugs as narrow therapeutic index drugs (NTIDs) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID based on clinical considerations.** »

Les autorités canadiennes utilisent la notion de médicament à dose critique. Par médicaments à dose critique, on entend :

« Les médicaments pour lesquels des différences de dose ou de concentration relativement légères entraînent des échecs thérapeutiques et/ou des effets indésirables graves, pouvant être persistants, irréversibles, réversibles à longue échéance ou encore mettre la vie en danger, et qui pourraient nécessiter une hospitalisation ou la prolonger, entraîner une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, ou entraîner la mort. Cette catégorie de médicaments



comprend les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et les médicaments très toxiques (Health Canada, Guidance Document - Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for System Effects). »

Les autorités américaines définissent comme suit un médicament à marge thérapeutique étroite :

« Definition of narrow therapeutic range: there is less than a 2-fold difference in the minimum toxic concentrations and minimum effective concentrations in the blood and safe and effective use of the drug products require careful titration and patient monitoring. (Electronic Code of Federal Regulations, Title 21, Chapter I, Subchapter D, §320.33 (c)). »

Les experts de l'AFMPS définissent comme suit les médicaments à marge thérapeutique étroite :

« Pour certains médicaments, des différences de dose ou de concentration relativement légères peuvent entraîner des échecs thérapeutiques et/ou des effets indésirables graves. Ces médicaments sont appelés médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la différence entre la dose toxique et la dose thérapeutique est faible. Parmi ceux-ci, la plupart nécessitent un monitoring c'est-à-dire un suivi au moyen de tests sanguins afin de contrôler et d'individualiser le traitement du patient. »

Sur la base de ces différentes définitions, des listes existantes (Health Canada, Food and Drug Administration (FDA), Danish Medicines Agency), de la littérature scientifique, des ouvrages et des sites internet de référence (p. ex. Goodman & Gilman C. Dollery, Medline Plus et Micromedex®), du The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT), de l'avis d'experts, de la nécessité d'un monitoring, de l'Evidence Based Medicine et des propriétés pharmacocinétiques des substances actives, la liste des molécules ayant une marge thérapeutique-toxique étroite et/ou très toxiques et assimilées qui sont disponibles sur le marché belge a été dressée ci-dessous. Il a également été tenu compte du principe de précaution et de l'applicabilité dans la pratique. Les molécules pour lesquelles il existe plusieurs médicaments dans un groupe DCI sont indiquées avec un astérisque.

7.1.2 Liste des molécules à marge thérapeutique étroite et/ou très toxiques

Acénocoumarol	Disopyramide	Phenprocoumone
Acide valproïque*	Évérolimus	Phénytoïne
Aminoglycosides**	Flécaïnide*	Propafénone
Amiodarone*	Lévothyroxine*	Primidone
Azathioprine*	Lidocaïne	Sirolimus
Carbamazépine*	Lithium	Sotalol*
Ciclosporine*	Métildigoxine	Tacrolimus*
Clozapine*	Mycophénolate*	Théophylline
Colchicine	Oxcarbazépine*	Warfarine
Digoxine	Phénobarbital*	

* Molécules pour lesquelles il existe plusieurs médicaments commercialisés sur le marché belge dans un groupe DCI. La liste des molécules concernées est mise à jour régulièrement.

** Les aminoglycosides sont des agents antibiotiques puissants dont l'activité bactéricide est dose-dépendante et qui sont connus pour avoir une marge thérapeutique-toxique étroite. Les risques de néphrotoxicité et d'ototoxicité sont accrus chez les insuffisants rénaux et les personnes âgées. Les aminoglycosides sont utilisés de préférence en milieu hospitalier vu la nécessité d'un suivi et leur toxicité potentielle.

7.2 Autres médicaments dans la catégorie NO SWITCH

D'autres groupes de médicaments doivent être classés comme médicaments NO SWITCH, parce que leur switching (passage d'une spécialité à une autre) pourrait avoir des conséquences néfastes.

7.2.1 Médicaments oncologiques

Les médicaments oncologiques sont des médicaments très toxiques pour lesquels le groupe de travail a jugé que le switching d'un médicament à un autre en cours de traitement est déconseillé.

7.2.2 Médicaments antiépileptiques

Les antiépileptiques représentent une classe thérapeutique particulière du fait qu'ils concernent une population vulnérable, difficile à stabiliser et pour laquelle un switch peut avoir un rôle anxiogène propice au déclenchement d'une crise. Cette crise peut avoir un impact important sur la qualité de vie du patient. Par ailleurs, des problèmes ont été rapportés à plusieurs reprises dans la littérature suite à un ou plusieurs switches entre spécialités. Il est par conséquent conseillé de maintenir la même spécialité et d'éviter les changements de formulations en cours de traitement pour l'ensemble de cette classe thérapeutique. Si le switch de formulation ne peut pas être évité, un suivi médical attentif est



préconisé. Un dialogue entre le médecin et son patient sur la possibilité d'un changement de spécialité permet aussi de vérifier que cette démarche ne suscite pas d'anxiété particulière chez le patient.

Les antiépileptiques qui ont été définis comme des molécules ayant une marge thérapeutique étroite sont, eux, mentionnés en section 7.1.2.

7.2.3 Systèmes transdermiques

Les différents systèmes transdermiques à base d'une même substance active sont différents en termes de taille mais aussi en termes de durée d'application (24 heures ou 72 heures).

7.2.4 Produits à usage local

Les médicaments à usage local ne sont pas considérés comme interchangeables car ils ont prouvé leur efficacité sans prouver leur équivalence thérapeutique par rapport aux autres médicaments qui peuvent contenir d'autres excipients, importants pour la résorption.

7.2.5 Contraceptifs oraux

Il est préférable que les patientes utilisent toujours la même pilule et le même modèle de conditionnement mensuel (blister).

7.2.6 Préparations pour inhalation à usage pulmonaire

Il est préférable que tous les médicaments pour inhalation (par exemple nébulisation, poudres sèches et aérosols) ne soient pas interchangeables, une fois le traitement initié. Cette recommandation est motivée par les autorités américaines :

« There may be significant differences in the dose of drug and particle size delivered by different products of this type. Therefore, the Agency (FDA) does not consider different metered aerosol dosage forms containing the same active ingredient in equal strengths to be therapeutically equivalent unless the drug products meet an appropriate bioequivalence standard (FDA Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 34th edition, 2014). »

En outre, il existe des différences importantes entre les dispositifs de délivrance, qui en rendent la manipulation délicate.

7.2.7 Mésalazine

Il est également proposé de classer la mésalazine dans la catégorie NO SWITCH, sur la base des données présentes dans la littérature et des recommandations des autorités américaines :

« Because the release characteristics of different formulations of mesalazine vary, they should not be regarded as interchangeable (Forbes A, Chadwick C. Mesalazine preparations. Lancet 1997; 350: 1329). This applies even to those formulations where the dosage is apparently similar (Benbow AG, Gould I. Mesalazine preparations. Lancet 1998; 351: 68).

Mesalazine is a drug product that FDA, at this time, considers not to be therapeutically equivalent to other pharmaceutically equivalent products. Mesalazine is a topical product evaluated as having acceptable clinical performance, but that is not bioequivalent to other pharmaceutically equivalent products or that lacks sufficient evidence of bioequivalence (FDA approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 34th Edition, 2014). »

7.3 Cas spécifique des médicaments biosimilaires

En avril 2023, l'EMA a rédigé en collaboration avec le réseau des directeurs des autorités compétentes nationales (Heads of Medicines Agencies, HMA), un nouveau communiqué concernant l'interchangeabilité des médicaments biosimilaires:

« HMA and EMA consider that once a biosimilar is approved in the EU it is interchangeable, which means that biosimilar can be used instead of its reference product (or vice versa) or one biosimilar can be replaced with another biosimilar of the same reference product. Interchange should only take place after careful consideration of the approved conditions of use (i.e., consulting the most recent product information). »

Ceci signifie que le switch est envisageable entre un médicament biosimilaire et son produit de référence car des données comparatives ont démontré une équivalence thérapeutique entre ces deux produits. L'EMA étend cette possibilité de switch entre médicaments biosimilaires d'un même produit de référence.



La déclaration commune de l'EMA et du HMA du 21 avril 2023 (dernière mise à jour) est disponible [sur le site de l'EMA](#).

8. Sels, esters ou complexes d'une même substance active

Il est indiqué aux points 3.1 et 3.2 de la présente note que pour la composition de groupes sur base de la substance active, il n'est en principe pas tenu compte du sel, de l'ester ou du complexe. Une courte explication est donnée ci-dessous pour plusieurs substances actives.

8.1 Amlodipine

Cette substance est disponible sous la forme de différents sels : bésilate, maléate et mésylate d'amlodipine. La spécialité de référence est composée de bésilate d'amlodipine.

La décision de ne pas prendre en compte ces sels dans la formation du groupe repose sur plusieurs analyses réalisées dans le cadre des procédures européennes d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques contenant de l'amlodipine.

Vu que c'est la base qui est absorbée après administration d'un sel d'amlodipine, le type de sel n'affecte pas la quantité et la vitesse d'absorption. Les différents sels d'amlodipine ont des propriétés pharmacocinétiques comparables (vitesse et quantité absorbée).

Aucune différence significative n'a été constatée entre les médicaments autorisés à base de bésilate d'amlodipine et ceux à base de mésilate ou de maléate d'amlodipine, au niveau de leur tolérance et de leur toxicité.

8.2 Métoprolol

Ici aussi, le groupe de travail a jugé que les médicaments à base de métoprolol de même dosage et de même forme pharmaceutique mais contenant un sel différent (succinate et tartrate), étaient interchangeables entre eux. Ce n'est pas le cas du sel de métoprolol fumarate.

Tous les sels de métoprolol (succinate, tartrate et fumarate) sont largement solubles dans l'eau, indépendamment du pH. Avant absorption, le sel de métoprolol est libéré et dissout. Seul le métoprolol base est présent dans la circulation systémique.

8.3 Diclofénac

Les deux formes de sel de diclofénac (potassium et sodium) sont reprises dans le même groupe, vu qu'il n'y a pas de différence clinique significative entre les deux sels.

8.4 Piroxicam

Le groupe de travail a jugé qu'il n'y avait pas de différence clinique reconnue entre le complexe de piroxicam-bêta-cyclodextrine et le piroxicam même.

8.5 Périndopril

Les médicaments à base de périndopril 4 mg et 5 mg ont été placés dans le même groupe étant donné que la quantité de substance active est identique. La différence de dosage est liée à l'expression de celui-ci en termes de sel.

9. Différences d'excipients dans un groupe DCI

Dans le cadre de la prescription en DCI, tout comme pour toute prescription, il y a lieu de prêter attention à la présence éventuelle d'excipients à effet notoire.

Certains médicaments contiennent un ou plusieurs excipients dits à effet notoire. On entend par excipient à effet notoire un excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients.

Les effets de l'excipient sont parfois liés à la voie d'administration ou à la dose administrée (= au-dessus d'un certain seuil).

Afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il peut donc être utile de prendre également en compte les excipients à effet notoire, notamment lorsque le prescripteur souhaite prescrire une autre spécialité contenant la ou les même(s) substance(s) active(s).



Sont considérés comme excipients à effet notoire les substances reprises dans la directive de la Commission européenne [Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use](#), révisée en juillet 2003.

Cependant, ce problème n'est pas spécifique au passage d'un médicament à un autre ou à la prescription en DCI mais peut concerner n'importe quelle nouvelle prescription. Pour un patient présentant une allergie connue à un excipient, il est bon d'y prêter attention dans le choix d'un médicament.

[La notice pour le public et le résumé des caractéristiques du produit \(RCP\) de tous les médicaments à usage humain autorisés en Belgique](#) sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS. La composition qualitative de la spécialité, y compris les excipients, y est indiquée.

10. Références

1. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 39th Edition, FDA, 2019
2. EMA, Annex to the European Commission guideline on "Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use" (SANTE-2017-11668). Excipients and information for the package leaflet. EMA/CHMP/302620/2017 Rev.1 *, November 2019
3. Guidance for Industry, Bioequivalence Requirements: Critical Dose Drugs, Drug and Health Products, Health Canada, June 2006
Guidance for Industry IR solid Oral dosage forms, scale-up and post-approval changes, FDA, CDER, November 1995
4. Guideline on the Investigation of Bioequivalence, European Medicines Agency, January 2010
5. How to Regulate Non-biological Complex Drugs (NBCDs) and their follow-on versions: Point to Consider. The AAPS Journal, Vol. 16, No. 1, Schellekens H. et al., January 2011
6. Arrêté royal du 1er février 2018 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques
7. Arrêté royal du 10 août 2005 fixant les modalités de la prescription à usage humain
8. Arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire
9. Arrêté royal du 31 décembre 1930 réglementant les substances soporifiques et stupéfiantes, et relatif à la réduction des risques et à l'avis thérapeutique
10. Arrêté royal du 22 janvier 1998 réglementant certaines substances psychotropes, et relatif à la réduction des risques et à l'avis thérapeutique
11. NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK. Last modified December 2013
Report C of the Expert Advisory Committee on BA and BE, Canadian authorities, 1992
12. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, EMA, April 2023, EMA/627319/2022
13. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. Eur J Pharm Sci, Crommelin DJ et al., August 30, 2015; 76: 10-7

