



Agence Fédérale des Médicaments  
et des Produits de Santé

## Prescription en DCI

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

#### Versions :

Date	Auteur	Version	Notes
10-03-2010	Groupe de travail	Version 1.00	First version
09-12-2011	Groupe de travail	Version 2.00	Sections 5.1, 6.1 et 8

## **Avant-propos**

En 2007, il a été demandé au Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) d'encadrer le processus afin de rendre opérationnelle la législation « prescription en DCI » pour la pratique médicale quotidienne et pour la prescription électronique.

Ce processus a commencé avec un groupe d'experts désignés par le SPF Santé publique dans le cadre du projet Be-Prescript-II. La mission de ce groupe de travail était de transcrire les principes généraux dans un contexte multidisciplinaire.

Partant de ce rapport final du projet Be-Prescript-II, un groupe de travail composé d'experts du CBIP et de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), complété par la suite par 4 membres de la Commission pour les médicaments à usage humain, a élaboré, en 2009, la première version de la note qui a été soumise pour commentaire à des experts des Organismes assureurs et de l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI).

La note a été approuvée par la Commission des Médicaments à usage humain et sera revue annuellement. Chaque nouvelle version de la note sera mentionnée dans le tableau de la première page et la date mentionnée dans la première colonne correspondra à la date d'approbation par la Commission des Médicaments.

Cette note s'adresse aux professionnels de santé et notamment aux médecins et aux dentistes pour lesquels la législation prévoit la possibilité de prescrire en DCI et aux pharmaciens qui jouent un rôle important comme conseillers en terme 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.

## Table des matières

Avant-propos.....	2
Table des matières .....	3
1. Introduction .....	4
2. Définition d'un « groupe DCI », d'une prescription en DCI et des principes pour l'élaboration de ces « groupes DCI ».....	5
3. Explication des caractéristiques majeures d'un « groupe DCI ».....	6
3.1 Principe actif.....	6
3.2 Dosage.....	6
3.3 Voie d'administration.....	6
4. Spécifications supplémentaires .....	7
4.1 Spécifications obligatoires .....	7
4.2 Spécifications facultatives.....	7
5. Groupes de médicaments qui n'entrent pas en ligne de compte pour la prescription en DCI (NO DCI).....	8
5.1 Médicaments biologiques (y compris les biosimilaires).....	8
5.2 Autres groupes de médicaments qui n'entrent pas en ligne de compte pour une prescription en DCI.....	9
6. Groupes de médicaments pour lesquels il est préférable que le choix initial soit maintenu (NO SWITCH). .....	10
6.1 Médicaments à marge thérapeutique étroite et/ou à dose critique.....	10
6.2 Autres médicaments dans la catégorie « NO SWITCH » .....	12
7. Sels, esters ou complexes d'une même substance active.....	14
7.1. Amlodipine .....	14
7.2. Métoprolol .....	14
7.3. Diclofénac.....	14
7.4. Piroxicam.....	15
7.5. Périndopril .....	15
8. Différences d'excipients dans un groupe DCI .....	16
9. Références .....	17

## 1. Introduction

En Belgique, depuis 2001, il existe la possibilité légale pour les médecins et les dentistes de prescrire des médicaments en DCI<sup>1</sup>. Les modalités pratiques de cette législation sont entrées en vigueur en 2005<sup>2</sup>.

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

Ce principe 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 facile de déterminer quels principes peuvent être appliqués pour définir, de manière cohérente, des ensembles univoques (groupes) de médicaments originaux et de génériques qui puissent être regroupés sous la même prescription en DCI. C'est pourquoi, jusqu'à présent, on s'était peu occupé de la réalisation de ce nouveau mode de prescription dans le logiciel médical. De plus, il n'existait jusqu'ici aucune référence officielle que l'on puisse invoquer pour effectuer et exécuter une prescription en DCI.

Afin de remédier à cela, plusieurs initiatives ont été prises. Tout d'abord, à la demande du SPF Santé publique (projet Be-Prescript-II), le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique a réuni en 2007, un groupe de travail d'experts issus des soins de santé afin d'étudier la législation, d'énumérer les problèmes et de proposer des solutions techniques. Cela a conduit à 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 un groupe de travail dans le giron de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), en premier lieu par des experts de l'AFMPS et du CBIP, rejoints dans un deuxième temps par des membres de la Commission pour les médicaments à usage humain. La note a été soumise à des experts des organismes assureurs et de l'INAMI. La rédaction du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) a également examiné ce texte.

La collaboration active de l'AFMPS et du CBIP a donc conduit à l'élaboration de la première version de la note en 2009. A partir de 2011, la note sera revue annuellement par l'AFMPS et le CBIP, en concertation avec l'INAMI, les organismes assureurs et les stakeholders, modifiant si nécessaire les principes de classification et les recommandations proposés, en tenant compte de la commercialisation de nouveaux médicaments ou en fonction de l'évolution des connaissances en la matière.

Sur base de cette note, un processus de travail pratique est 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 pour l'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 combinaison de substances actives), un même dosage et une même voie d'administration. Cet ensemble peut être appelé par une seule formulation d'une prescription en DCI. Par exemple, Ibuprofène 200 mg oral.

Une prescription en DCI est une prescription où 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/elle peut faire un choix.

### **Principes proposés:**

1. Un « groupe DCI » est défini par la combinaison de 3 caractéristiques majeures :
  - a) Le principe actif
  - b) Le dosage
  - c) La voie d'administration
2. Chaque « groupe DCI » sera identifié par un numéro d'identification unique (via une extension du système CNK).
3. Dans certains « groupes DCI », certaines spécifications peuvent être importantes. Pour des spécifications telles que la libération (immediate release ou modified release), ou telles que des véhicules différents pour les médicaments dermatologiques, le prescripteur doit obligatoirement faire un choix. Pour d'autres spécifications (par exemple : sécable, soluble,...), il revient au prescripteur d'indiquer librement ses choix et préférences.
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 des réorientations (indiqué par "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 ici par "NO DCI" et par « NO VOS dans la liste des médicaments classés par groupe DCI ).

### 3. Explication des caractéristiques majeures d'un « groupe DCI »

#### 3.1 Principe actif

Comme première caractéristique majeure, on utilise l'identité du **principe actif**. Pour le principe actif, on utilise en principe la dénomination de la « International Non Proprietary Nomenclature » -INN – (ou Dénomination Commune Internationale – DCI -).

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

Des combinaisons fixes de principes actifs peuvent également faire office de première caractéristique majeure.

#### 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 l'entité active de médicaments qui contiennent un sel ou un ester, on ne tient en principe pas compte du poids du sel ou ester dans l'expression du dosage.

On vise également une standardisation de l'expression du dosage par unité en fonction de la forme pharmaceutique. La dénomination du dosage peut varier selon la forme pharmaceutique.

Forme solide :	par comprimé ou capsule ou suppo
Gouttes :	par ml
Ampoules :	par ampoule
Flacon inj.(unidose)	par flacon
Flacon inj.(multidose)	par ml
Sirops/potions :	par 5 ml
Produits dermatologiques :	par application (à spécifier en poids ou volume)
Systèmes transdermiques :	par unité de temps (à spécifier selon le cluster)
Inhalateur :	par dose
Spray doseur	par dose

#### 3.3 Voie d'administration

Une troisième caractéristique majeure est la **voie d'administration**.

Cette caractéristique est nécessaire pour éviter que des médicaments ayant des voies d'administration différentes soient repris dans un même groupe. À cet effet, on utilise une classification limitée des voies d'administration : orale, mucosale, dermique et injectable.

Pour chaque groupe, il sera établi si ce groupe est destiné à un usage systémique ou non systémique.

## 4. Spécifications supplémentaires

Pour chaque médicament original ou générique, il sera établi de manière standardisée si une ou plusieurs spécifications supplémentaires sont facultativement ou obligatoirement d'application. Il est indiqué pour chaque groupe quelles spécifications supplémentaires sont appropriées pour ce groupe et lesquelles doivent obligatoirement être indiquées par le prescripteur.

### 4.1 Spécifications obligatoires

**Libération modifiée** : Lorsque, dans un groupe, se trouvent des médicaments de formes galéniques différentes, ce qui conduit pour certains médicaments de ce groupe à une libération accélérée, retardée ou prolongée, l'attention du prescripteur doit être attirée sur le fait qu'il faut obligatoirement faire un choix.

**Véhicules des produits dermatologiques** : Il est difficile de démontrer pour les onguents, crèmes, pâtes à base d'eau, etc. une différence ou une équivalence de leurs effets sur la peau. C'est pourquoi, lors de la prescription de « groupes DCI » de préparations dermatologiques, les véhicules disponibles présents dans le groupe sont chaque fois indiqués, avec l'obligation pour le médecin de choisir le véhicule le plus approprié.

### 4.2 Spécifications facultatives

Les spécifications facultatives possibles sont :

- Sécable
- Soluble (incluant notamment les formulations effervescentes et dispersibles)
- Gastro-Résistant
- Administré au moyen de dispositifs

Ces spécifications facultatives seront, à terme, disponibles par médicament dans la banque de données de référence 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 qui n'entrent pas en ligne de compte pour la prescription en DCI (NO DCI)**

La prescription en DCI ne convient pas pour tous les groupes de médicaments. Il doit être possible de faire des exceptions. C'est pourquoi une catégorie « NO DCI » a été créée. Bien qu'il soit possible de rassembler ces médicaments en groupes, il ne semble pas indiqué que ces groupes soient effectivement prescriptibles en DCI. Il est demandé au prescripteur de choisir un médicament lorsqu'il/elle fait une prescription.

### **5.1 Médicaments biologiques (y compris les biosimilaires)**

#### 5.1.1 Introduction

Pour les médicaments biologiques en général (voir plus loin pour la définition), la prescription en DCI est déconseillée dans notre pays par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. 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 "influenzavaccin" sur la prescription.

#### 5.1.2. Définition du médicament biologique (Arrêté Royal du 14 Décembre 2006)

*Un "médicament biologique" est un médicament dont la substance active est une substance qui 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 physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle, tel que défini dans l'annexe I de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire.*

Sont considérés comme médicaments biologiques :

- Les médicaments de l'immunité.
- Les médicaments dérivés du sang et du plasma humain.
- Les médicaments entrant dans le champ d'application du point 1 de l'Annexe 1 du Règlement (CE) N° 726/2004 : médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants :
  - *Technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant.*
  - *Expression contrôlée de gènes codant 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 définis dans la partie IV de l'Annexe I de l'Arrêté Royal du 14 décembre 2006<sup>4</sup> :

*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 biologiques commercialisés a été réalisée par différents collaborateurs de l'AFMPS et du CBIP et validée par les évaluateurs analystes de l'AFMPS. Cette liste est régulièrement mise à jour et publiée sur le site de l'AFMPS :

<http://www.fagg-afmps.be>

- [Home](#)
- [usage HUMAIN](#)
- [Médicaments](#)
- [Médicaments](#)
- [Procédures d'AMM](#)
- [Procédures](#)
- Biosimilaires

[Liste \(PDF, 75.46 Kb\)](#) des médicaments biologiques autorisés et commercialisés.

## **5.2 Autres groupes de médicaments qui n'entrent pas en ligne de compte pour une prescription en DCI.**

### 5.2.1 Les médicaments avec plus de 3 composants actifs.

Pour des raisons pratiques, ces médicaments seront tenus en dehors de cette approche. Leur offre est limitée et cela concerne principalement des médicaments qui ne sont pas remboursables et qui peuvent également être obtenus sans prescription.

### 5.2.2 Pilules contraceptives multiphasiques

Pour ces médicaments, la prescription en DCI n'est pas recommandée pour des raisons pratiques vu la complexité du conditionnement.

### 5.2.3 Pansements actifs

Vu qu'il ne s'agit pas de médicaments au sens strict, ceux-ci ne sont pas retenus pour la prescription en DCI.

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

Lors du switch d'un médicament vers un autre, le médecin et aussi le pharmacien en tant que dispensateur de soin pharmaceutique, 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 néanmoins proposé de désigner plusieurs groupes de médicaments comme médicaments « no switch », c'est-à-dire qu'il n'est pas recommandé de switcher d'une spécialité à l'autre pendant le 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 mots : pour ces groupes de médicaments, dès qu'un traitement est commencé avec une spécialité, il est indiqué 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.

### **6.1 Médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite et/ou à dose critique**

#### 6.1.1 Définitions

Le projet « groupes DCI » s'est basé entre-autres sur les données relatives à la pharmacologie de ces molécules et sur les définitions et informations issues des autorités européennes, canadiennes et américaines.

Au sein de l'Union européenne, il n'y a pas de définition officielle du médicament à marge thérapeutique étroite. Ci-après, l'information mentionnée dans les lignes directrices européennes « Guideline on the Investigation of Bioequivalence », EMA, Janvier 2010, final :

*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<sub>max</sub> 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 avec lesquels des différences de dose ou de concentration relativement légères entraînent des échecs thérapeutiques et/ou des réactions indésirables graves, liées à la dose et à la concentration, pouvant être persistantes, irréversibles, réversibles à longue échéance ou encore mettre la vie en danger, et qui pourraient nécessiter ou prolonger l'hospitalisation et entraîner une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, ou la mort. Cette catégorie de médicaments comprend les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et les médicaments très toxiques. »* (Guidance for Industry: Bioequivalence Requirements: Critical Dose Drugs, Health Canada, 2006.).

Les autorités américaines définissent comme suit un « médicament ayant une 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.”* (FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Code of Federal Regulations 21 CFR 320.33 (c), December 2005).

En Belgique, l'information suivante est fournie sur le site internet de l'AFMPS :

*« Pour certains médicaments, des différences de dose ou de concentrations 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 ». (www.fagg-afmps.be).*

Sur base de ces différentes définitions, sur base de listes existantes (Health Canada, FDA, Danish Medicines Agency), de la littérature scientifique, des livres et de sites internet de référence (Goodman & Gilman C. Dollery, Medline Plus, Micromedex®, ...) sur base du TIAFT (The International Association of Forensic Toxicologists) mais également sur base de l'avis d'experts, de la nécessité d'un monitoring, de l'«Evidence Based Medicine», et enfin des propriétés pharmacocinétiques des substances actives, la liste des molécules ayant une marge thérapeutique-toxique étroite et/ou très toxiques et assimilés qui sont disponibles sur le marché en Belgique a été définie ci-dessous. Il a également été tenu compte du principe de précaution et de l'usage dans la pratique. Les molécules pour lesquels il existe plusieurs médicaments dans un groupe DCI ont été indiquées par un astérisque.

### 6.1.2. Liste des molécules à marge thérapeutique étroite et/ou très toxiques proposée<sup>3-7</sup>.

Acénocoumarol	Disopyramide	Propafénone
Amiodarone*	Everolimus	Sirolimus
Antiépileptiques**	Phenprocoumone	Sotalol*
Azathioprine*	Flécaïnide*	Tacrolimus*
Cibenzoline	Levothyroxine*	Théophylline
Ciclosporine	Lidocaïne	Warfarine
Clozapine*	Lithium*	
Colchicine	Metildigoxine	
Digoxine	Mycophenolate*	

\* molécules pour lesquelles il existe plusieurs médicaments commercialisés sur le marché belge dans un groupe DCI. La mention des molécules pour lesquels différents médicaments existent au sein d'un groupe DCI doit être mise à jour régulièrement.

\*\* Tous les antiépileptiques ont été repris dans la liste, soit qu'ils ont été définis comme molécule à marge thérapeutique étroite, soit parce que des problèmes possibles ont été rapportés dans la littérature lors du switch d'une spécialité à une autre en cours de traitement. Il existe plusieurs médicaments commercialisés sur le marché belge pour les antiépileptiques suivants : carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, topiramate et valproate.

## 6.2 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 nuisibles.

### 6.2.1 Médicaments oncologiques

Il s'agit de médicaments très toxiques pour lesquels le groupe de travail a jugé que le switching d'un médicament à un autre en cours de traitement n'est pas recommandé.

### 6.2.2. Systèmes transdermiques

Les différents systèmes transdermiques à base d'une même substance active sont différents en termes de taille du dispositif transdermique mais aussi en termes de durée d'application (24h et 72 h),.

### 6.2.3 Produits à usage local

Ces 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.

### 6.2.4 Contraceptifs oraux

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

### 6.2.5 Préparations pour inhalation à usage pulmonaire

Il est préférable que tous les médicaments pour inhalation (nébulisation, poudres sèches, aérosols, etc.) ne soient pas interchangeables, une fois initié. La motivation se trouve chez 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(s) in equal strengths to be therapeutically equivalent unless the drug products meet an appropriate bioequivalence standard (FDA Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 30th edition, 2010).*

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

#### 6.2.6 Agents de diagnostic et médicaments utilisés en anesthésie

L'usage de ces médicaments est principalement hospitalier.

#### 6.2.7 Mésalazine et sulfasalazine

Il est également proposé de classer ces médicaments comme “NO-SWITCH”, sur base des données présentes dans la littérature et des recommandations de la FDA.

*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 evaluations, 28<sup>th</sup> edition, 2008).*

La sulfasalazine 500 mg (orale) existe sur le marché belge dans deux médicaments : Salazopyrine® comprimés standards et Salazopyrine® EC comprimés entériques. Ces deux médicaments sont repris dans un même groupe DCI. Ils ont cependant des indications différentes qui justifient de les mentionner comme « No switch ».

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

Il est indiqué ci-dessus 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.

### 7.1. 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'enregistrement des médicaments génériques d'amlodipine.

En se basant sur le fait 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 et les différents sels d'amlodipine montrent des caractéristiques pharmacocinétiques comparables (vitesse et quantité absorbée).

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les médicaments autorisés à base d'amlodipine bésilate et ceux à base d'amlodipine mésilate ou d'amlodipine maléate en ce qui concerne la tolérabilité et la toxicité.

Le groupe de travail se réfère également à la circulaire n°519 de l'AFMPS qui invite les titulaires d'une AMM pour une substance active sous forme de mésilate ou bésilate à réaliser une analyse de risque et à la faire parvenir à l'AFMPS.

### 7.2. Métoprolol

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

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 (Conclusions of generic applications for metoprolol).

### 7.3. Diclofénac

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

#### **7.4. Piroxicam**

Le groupe de travail a jugé qu'il n'y a pas de différences cliniques reconnues entre le complexe de piroxicam-bêta-cyclodextrine et le piroxicam.

#### **7.5. Périndopril**

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

## 8. Différences d'excipients dans un groupe DCI

Dans le cadre de la prescription en DCI, tout comme dans le cadre d'une nouvelle prescription, l'attention doit être attirée sur l'existence d'excipients à effet notoire. Les informations figurant sur le site de l'AFMPS à ce sujet sont reprises ci-dessous.

Certaines spécialités peuvent contenir 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 particulières de patients. Ces effets sont parfois liés à la voie d'administration ou à l'exposition à une dose atteignant 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 médecin souhaite passer de la prescription d'une spécialité à celle d'une autre contenant le ou les même(s) principe(s) actif(s).

Ont été considérés comme excipients à effet notoire les substances reprises dans la ligne directrice publiée par la Commission européenne « Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use » révisée en juillet 2003.

Ce document peut être consulté à l'adresse suivante :

[http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a\\_200307en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a_200307en.pdf)

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

Pour information, la notice pour le public et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de tous les médicaments à usage humain autorisés et commercialisés en Belgique sont mis à la disposition des professionnels de santé et des patients sur le site de l'AFMPS. La composition qualitative de la spécialité (y compris les excipients) y est mentionnée.

## 9. Références

1. Arrêté Royal du 21 décembre 2001 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.
2. Arrêté Royal du 10 août 2005 fixant les modalités de la prescription à usage humain.
3. Guidance for Industry, Bioequivalence Requirements: Critical Dose Drugs, Drug and Health Products, Health Canada, June 2006.
4. Canadian authorities. Report C of the Expert Advisory Committee on BA and BE, 1992.
5. FDA, CDER, Guidance for Industry IR solid Oral dosage forms, scale-up and post-approval changes, November 1995.
6. Gleiter Christoph H. et al. "When are Bioavailability Studies Required?". Journal of Clinical Pharmacology, 1998; 38 :904-911.
7. FDA Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 30th Edition, 2010.
8. EMA, Guideline on the Investigation of Bioequivalence », January 2010.