

GUIDE SUR LA SUBSTITUTION EN PHARMACIE

1- OBJECTIFS DU PRÉSENT GUIDE

La Loi sur la pharmacie (1) stipule que le pharmacien doit exécuter une ordonnance selon sa teneur intégrale*. Cependant, cet article accorde aussi au pharmacien le droit, à certaines conditions, de remplacer le médicament* prescrit par un autre dont la dénomination commune est la même. Connue sous le nom de substitution*, cette pratique est couramment utilisée, aussi bien en pharmacie communautaire qu'en établissement de santé.

La substitution ne peut s'effectuer sur la base des seuls facteurs économiques; les considérations pharmaceutiques, pharmacologiques, thérapeutiques et cliniques doivent également être prises en compte. Le présent guide vise à permettre au pharmacien d'exercer judicieusement ce droit, et donc à favoriser le meilleur choix thérapeutique*, et ce dans chaque situation clinique.

2- CONSIDÉRATIONS SUR LE PATIENT

Lorsqu'il exécute une ordonnance, le pharmacien doit porter une attention particulière à tout état clinique susceptible de rendre le patient plus sensible aux effets de sa médication, et notamment à la présence de:

- pathologie difficile à contrôler (entre autres: insuffisance cardiaque congestive, épilepsie, diabète, arythmie ventriculaire, asthme);
- allergie à certains produits (incluant ingrédients non médicinaux);
- effet indésirable antérieur;
- insuffisance rénale ou hépatique;
- modification du métabolisme habituel (v.g. bébés, enfants, personnes âgées).

Il doit également tenir compte de l'acceptabilité du produit par le patient, (goût, dimension, coût, etc), et se rappeler que le choix du médicament ne constitue qu'un des éléments dont dépend le succès d'une pharmacothérapie; parmi ces autres éléments, citons:

- l'adéquation entre le médicament prescrit et la situation clinique;
- l'observance du patient au traitement prescrit; celle-ci dépend elle-même de nombreux paramètres: compréhension et acceptation du traitement, fréquence et nature des effets secondaires, etc.;
- l'horaire d'administration en fonction des paramètres pharmacocinétiques et chronopharmacologiques;
- les possibilités d'interactions entre deux ou plusieurs médicaments, ou avec des aliments ou des épreuves de laboratoire;
- la modification de la condition pathologique du patient;

- le produit utilisé antérieurement par le patient. L'obtention de l'information à cet égard est particulièrement important avant ou après une hospitalisation, ou lors du transfert du dossier d'un pharmacien à un autre.

(*) Les termes suivis d'un * sont définis à la section 7.

(1) Les références sont énumérées à la section 8. La section 9 contient une bibliographie générale.

3- CONSIDÉRATIONS SUR LE MÉDICAMENT

Traiter de substitution, c'est aussi parler de biodisponibilité*, de bioéquivalence*, et d'équivalence thérapeutique*, qui ne sont pas des synonymes. En théorie du moins, la biodisponibilité équivalente de deux produits, ou bioéquivalence*, n'assure pas l'équivalence thérapeutique* dans tous les cas (2).

Toutefois, il est généralement reconnu que la bioéquivalence implique qu'on peut s'attendre à ce qu'un médicament ait les mêmes effets systémiques thérapeutiques et défavorables que le produit de référence, lorsqu'il est administré à des malades dans les conditions spécifiées sur l'étiquette (3). Le "Drug Quality and Therapeutics Committee" du Gouvernement de l'Ontario utilise un critère semblable pour définir l'interchangeabilité* de deux médicaments (4); cet organisme précise même qu'aucun cas de bio-inéquivalence n'a été rapporté aux cours des dix dernières années parmi les produits inclus au formulaire de cette province. Cette opinion rejoint celle des rédacteurs de "The Medical Letter", qui concluaient ainsi en 1986 un article sur les médicaments génériques":

"The newly approved generic drugs products now being marketed will probably prove to be as reliable as brand-name drugs. Whether using brand-name products or generics, the possibility of product failure should always be kept in mind" (5).

Ni le Gouvernement du Canada, ni celui du Québec, n'assument actuellement la responsabilité de déterminer l'équivalence thérapeutique des médicaments comportant le même ingrédient actif. En vertu de l'article 21 de la Loi sur la pharmacie et selon les modalités prévues à cet article, le pharmacien assume donc la responsabilité de choisir, lors de l'exécution d'une ordonnance, un médicament susceptible de produire le résultat thérapeutique attendu.

Pour la majorité des médicaments, ceci ne pose que peu de problèmes. Cependant, la prévision de l'inéquivalence thérapeutique peut s'avérer plus difficile à assurer dans certains cas, par exemple, pour les médicaments très toxiques ou à index thérapeutique étroit, pour ceux ayant une cinétique complexe ou variable, pour les formes pharmaceutiques à libération modifiée, etc.

Le TABLEAU 1, page suivante, présente la liste des produits qui, de l'avis de l'Ordre des pharmaciens du Québec, ne rencontrent pas la définition de l'équivalence thérapeutique. Pour des raisons évidentes, seuls les produits disponibles de plusieurs sources sont inclus dans ce tableau. A noter que l'attention particulière du pharmacien est requise aussi bien que lors de la substitution d'un produit générique à un produit innovateur que dans la situation inverse.

Par ailleurs, les ingrédients actifs de certains produits pharmaceutiques peuvent présenter entre eux des différences. C'est le cas, par exemple, des sels de morphine (sulfate et chlorhydrate). Dans la plupart des cas, ces produits sont considérés comme répondant à la définition de "teneur intégrale", et ils sont donc sujets à l'application du présent guide.

Dans quelques cas cependant, les différences sont suffisantes pour que ces produits soient considérés comme ne répondant pas à cette définition; ils ne peuvent donc pas faire l'objet d'une substitution et ne font donc pas l'objet du guide. Ce sont notamment:

oestrogènes conjugués	vs	oestrogènes estérifiés
néomycine (sulfate)	vs	framycétine (sulfate)

TABLEAU 1
MÉDICAMENTS QUI NE RENCONTRENT PAS LA DÉFINITION DE L'ÉQUIVALENCE
THÉRAPEUTIQUE, ET POUR LESQUELS IL EXISTE PLUS D'UN PRODUIT

Classe/sous-classe pharmacologique	Médicament	Caractéristiques
08:12.04: Antifongiques	Griséofulvine	Absorption variable selon la forme cristalline
08:36: Anti-infectieux urinaires	Nitrofurantoïne	Absorption variable selon la forme cristalline
20:12.04: Anticoagulants	Warfarine	Index thérapeutique étroit
24:04: Cardiotropes	Procainamide	Index thérapeutique étroit
28:12:12: Anticonvulsivants (oxazolidinediones)	Primidone	Index thérapeutique étroit
28:12:92: Divers anticonvulsivants	Carbamazépine	Index thérapeutique étroit
28:28: Autres psychotropes	Lithium	Index thérapeutique étroit
56:40: Divers G.I.	Ac. 5-amino salicylique	Absorption variable selon PH intestinal
68:20:08: Insulines	Toutes	Index thérapeutique étroit
68:36:04: Thyroïdiens	Lévothyroxine	Index thérapeutique étroit
86:16: Spasmolytiques respiratoires	Aminophylline L.A. Théophylline L.A.	Index thérapeutique étroit

Guide sur la substitution en pharmacie (Juin 1994)

4- OBLIGATIONS LÉGALES

La Loi sur la pharmacie impose deux limites et deux obligations au droit de substituer du pharmacien. Ainsi, il doit:

- Éviter de procéder à une substitution, si le prescripteur l'a interdit de sa main (1); à noter que l'Ordre des pharmaciens ne considère pas la pré-impression d'une note manuscrite sur le formulaire d'ordonnance comme une interdiction valide;
- Éviter d'utiliser pour la substitution un médicament fabriqué par une entreprise dans laquelle il a un intérêt direct ou indirect (6).
- Aviser le patient (ou la personne qui en a la charge) de toute substitution par rapport au contenu de l'ordonnance (1). En établissement de santé, ceci peut être réalisé de différentes façons, mais préférablement par inscription au dossier du patient.
- Inscrire au dossier pharmacologique du patient la substitution effectuée (1). Si nécessaire, cette inscription doit prendre la forme d'une note d'évolution justifiant la décision du pharmacien et/ou évoquant la discussion avec le prescripteur.

Le pharmacien a également le devoir d'identifier clairement, sur l'étiquette, le produit utilisé pour exécuter l'ordonnance. Ceci peut se faire de deux façons:

- 1) Inscription du nom commercial du produit;
- 2) Inscription du nom commun (générique), accompagné du nom du manufacturier.

La référence au nom du produit prescrit constitue aussi une excellente pratique.

Le pharmacien doit porter aussi une attention particulière à la continuité du traitement des patients hospitalisés. Rappelons à ce propos qu'en vertu de la Loi sur les services de santé et les services sociaux, le patient peut demander qu'un établissement fasse parvenir à un établissement ou à un professionnel de son choix une copie, un extrait ou un résumé de son dossier (7).

5- RECOMMANDATIONS QUANT À LA SUBSTITUTION

Le "Guide de pratique de la pharmacie", publié par l'Ordre, précise le rôle du pharmacien lors du choix thérapeutique*. Le pharmacien doit, en plus des aspects légaux, tenir compte des facteurs suivants:

- état du patient (cf. section 2);
- médicament impliqué (cf section 3);
- initiation ou poursuite d'une pharmacothérapie.

Sur la base de ces facteurs, la conduite à suivre dans chaque cas pourra être déterminée à l'aide de l'algorithme de la page suivante.

ALGORITHME DE L'EXERCICE DE LA SUBSTITUTION

STATUT LÉGAL	ÉTAT CLINIQUE À RISQUE (SECT 2)	MÉDICAMENT À RISQUE (SECT 3)	PHARMACOTHÉRAPIE INITIALE	CONDUITE À ADOPTER
Substitution interdite par prescripteur	S.O.	S.O.	S.O.	1
Substitution non interdite	Non	Non	S.O.	2
Idem	Non	Oui	Oui	3
Idem	Non	Oui	Non	4
Idem	Oui	Non	Oui	3
Idem	Oui	Non	Non	4
Idem	Oui	Oui	Oui	5
Idem	Oui	Oui	Non	4

S.O.: Sans objet

1. - Servir le médicament prescrit. Lorsque cela n'est pas possible, (v.g. médicament non disponible, continuité avec le traitement antérieur etc), le pharmacien doit obtenir l'autorisation du prescripteur avant de procéder à une substitution.
 - Prendre les mesures de monitoring* appropriées à la situation.
2. - Une substitution peut être effectuée, en respectant les obligations légales énumérées à la section 4.
 - Prendre les mesures de monitoring* appropriées à la situation.
3. - Une substitution peut être effectuée, en respectant les obligations légales énumérées à la section 4.
 - Si une substitution est effectuée, en informer le prescripteur, si nécessaire, de façon à favoriser la poursuite du traitement avec le même produit.
 - Prendre les mesures de monitoring* appropriées. Un monitoring adéquat de la pharmacothérapie diminue de façon importante les problèmes potentiellement reliés à une substitution ou à un changement de médicament.
4. - Déterminer, si possible, le médicament utilisé antérieurement, et poursuivre le traitement avec ce médicament.
 - Si ceci est impossible (v.g. information ou médicament non disponible), informer le prescripteur du produit utilisé pour exécuter l'ordonnance.
 - Prendre les mesures de monitoring* appropriées.
5. - Servir le médicament prescrit.
 - Si ceci est impossible (v.g. médicament non disponible), informer le prescripteur du produit utilisé pour exécuter l'ordonnance.
 - Prendre les mesures de monitoring* appropriées.

Guide sur la substitution en pharmacie (Juin 1994)

6- RECOMMANDATIONS QUANT À L'APPROVISIONNEMENT

Le "Guide de pratique" précité précise les fonctions et les tâches relatives à la sélection des marques de médicaments tenues en inventaire. Si les tâches techniques reliées à l'approvisionnement peuvent être déléguées à des non-pharmaciens, nous rappelons au pharmacien les dispositions suivantes:

1. La sélection des médicaments, dans tout établissement privé ou public, doit être réservé au pharmacien. Le cas échéant, celui-ci peut demander l'opinion d'autres professionnels pour faciliter la prise de décision. La sélection des médicaments ne peut faire l'objet de délégation au personnel de soutien.
2. Un groupe de pharmaciens peut mandater l'un ou plusieurs d'entre eux pour procéder à la sélection des médicaments selon des critères acceptés par les membres du groupe.
3. Dans la mesure du possible, le processus de sélection des médicaments tentera de limiter les changements de produits d'un fabricant à l'autre, notamment pour les produits spécifiés à la section 3.

7- DÉFINITIONS

Biodisponibilité: Vitesse et taux d'absorption d'un médicament à partir d'une forme pharmaceutique, déterminés au moyen de la courbe temps/concentration dans la circulation générale ou par mesure de l'excrétion urinaire (8).

Bioéquivalence: État de médicaments qui présentent des critères de biodisponibilité identiques chez un même individu en dose unique ou en doses répétées (2).

Choix thérapeutique: Détermination du produit pharmaceutique le plus approprié dans une situation clinique donnée.

Équivalence thérapeutique: (situation de) produits pharmaceutiques qui, administrés aux mêmes sujets selon la même posologie, produiront des effets thérapeutiques essentiellement identiques (8).

Interchangeabilité: (situation) de deux médicaments qui sont jugés bioéquivalents ou pour qui des études cliniques comparatives n'ont pu démontrer de différences significatives entre eux (4).

Médicament: Toute substance ou mélange de substances pouvant être employé au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique ou psychique anormal, ou de leurs symptômes, chez l'homme ou chez les animaux, ou en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques chez l'homme ou les animaux (9).

Monitoring: Procédure de contrôle qui vise à assurer au patient une pharmacothérapie appropriée, efficace et économique (10).

Substitution: Exécution d'une ordonnance en utilisant un produit pharmaceutique dont le nom commercial est différent de celui prescrit mais dont la dénomination commune est la même (1).

Teneur intégrale: Respect de l'identité du patient, du ou des principes actifs, du dosage et de la période de validité de l'ordonnance (10).

Approuvé par le Bureau de l'Ordre le 1994-06-08

8- RÉFÉRENCES

- 1- Loi sur la pharmacie, article 21. L.R.Q, Chapitre P-10
- 2- Aiache, J.M., Besner, J.G., Buri, P., LeBlanc, P.P., Lesne, M. et coll.: Traité de biopharmacie et pharmacocinétique, 2ème édition. Editions Vigot et Les Presses de l'Université de Montréal. 3ème trimestre 1985.
- 3- Direction générale de la protection de la santé: Rapport sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques.
- 4- Drug Quality and Therapeutics Committee: DQTC Bulletin, No 4, Novembre 1993.
- 5- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics: Generic Drugs. Vol.28, No 704, 3 janvier 1986, pages 1-2.
- 6- Loi sur la pharmacie, article 24. L.R.Q, Chapitre P-10
- 7- Loi sur les services de santé et les services sociaux, article 24.
- 8- Organisation mondiale de la santé: L'utilisation des médicaments essentiels; 3ème rapport du Comité d'experts de l'O.M.S. Genève, 1988.
- 9- Loi sur la pharmacie, article 1. L.R.Q, Chapitre P-10.
- 10-Ordre des pharmaciens du Québec: Définition d'actes pharmaceutiques, décembre 1984.

9- BIBLIOGRAPHIE

- Hendeles, Leslie; Hochhaus, Guenther; Kazerounian, Seyed: Generic and alternative brand-name pharmaceutical equivalents: Select with cautions. American Journal of Hospital Pharmacy, Vol. 50, février 1993, pages 323-329.
- Madan, P.L.: Bioavailability and Bioequivalence, the underlying concepts. US Pharmacists, novembre 1992, pages H11-H30.
- Comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité, Direction générale de la protection de la santé: Rapport sur la biodisponibilité des formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques. Août 1990.
- Knoben, James E.; Scott, George R.; Tonelli, Robert J.: An overview of the FDA publication "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations". American Journal of Hospital Pharmacy, Vol. 47, décembre 1990, pages 2696-2700.
- Steinberg, Susan K.: Implications cliniques de la substitution des médicaments. Considérations pour les pharmaciens. Québec-Pharmacie, Vol. 36, novembre 1989, pages 549-552.
- Yelland, Michael J.; Veicht, Craig P.: How do patients identify their drugs? Australian Family Physician, Vol. 18, novembre 1989, pages 1441-1445.
- Ross, Mary B.: Status of generic substitution: Problematic drug classes reviewed. Hospital Formulary, Vol. 24, août 1989, pages 441-448.
- Leblanc, Pierre-Paul: Le rôle professionnel de la pharmacienne et du pharmacien dans la sélection des

produits pharmaceutiques (conférences). Novembre 1987 (Québec), janvier 1988 (Montréal).

Nightingale, Stuart L.; Morrison, James C.: Generic Drugs and the Prescribing Physician. JAMA, Vol. 258, septembre 1987, pages 1200-1204.

Strom, Brian L.: Generic Drug Substitution Revisited. New England Journal of Medicine, Vol. 316, juin 1987, pages 1456-1462.

Stoffer, Sheldon S.: Will generic substitution affect quality of geriatric care? Geriatrics, Vol.41, décembre 1986, pages 21-24.

Lamy, Peter P.: Generic Equivalents: Issues and Concerns. The Journal of Clinical Pharmacology, Vol.2 6, mai/juin 1986, pages 309-316.

Colaizzi, John L.; Lowenthal, David T.: Clinical Therapeutic Categories: A Contraindication to Generic Substitution? Clinical Therapeutics, Vol 8, Numéro 4, 1986, pages 370-379.

Desgagnés, Marc; Nadeau, Marquis: Les génériques: Responsabilités du pharmacien québécois. Québec-Pharmacie, Vol. 32, novembre 1985, pages 464-468.

Aiache, J.M., Besner, J.G., Buri, P., LeBlanc, P.P., Lesne, M. et coll.: Traité de biopharmacie et pharmacocinétique, 2ème édition. Editions Vigot et Les Presses de l'Université de Montréal. 3ème trimestre 1985.