

# Considérations relatives aux médicaments à dose critique chez les patients ayant subi une greffe



## Auteurs :

**Transplantologue :** Ramesh Prasad, MBBS, M. Sc., M.A., Ph. D., FRCPC, FACP, FASN, FASH, FAST (Ontario)

**Pharmacienne :** Jennifer Harrison (directrice), B. Sc. Pharm., M. Sc. (Ontario)

## Objectifs d'apprentissage

Voici ce que les participants seront en mesure de faire à l'issue de ce programme :

- Définir les médicaments à dose critique, également appelés médicaments à index thérapeutique étroit
- Discuter des considérations relatives aux substitutions entre différentes préparations d'immunosuppresseurs en fonction des données pharmacocinétiques et des facteurs liés aux patients, y compris le nom de marque, les préparations ultérieures et les préparations à libération immédiate vs à libération prolongée en capsules vs à libération prolongée en comprimés
- Décrire les principales considérations et les étapes appropriés dans le cadre d'une substitution potentielle de formulation d'un immunosuppresseur après une transplantation

## Introduction

Ce bulletin d'information a pour but de fournir aux pharmaciens canadiens les connaissances et les outils dont ils ont besoin pour prendre des décisions éclairées lorsqu'ils envisagent la substitution de médicaments à dose critique, également appelés médicaments à index thérapeutique étroit, chez un patient à la suite d'une transplantation. Ce bulletin d'information se concentre sur les sujets suivants :

### Immunosuppresseurs à dose critique

- Index thérapeutique étroit
- Variabilité interpatient et intrapatient
- Pharmacovigilance thérapeutique pour équilibrer l'efficacité et la toxicité

### Autres préparations

- Biodisponibilité et bioéquivalence
- « Prescriptibilité » vs « substituabilité »
- Facteurs influant sur la pharmacocinétique des immunosuppresseurs chez les receveurs de greffe
- Préparations à libération immédiate vs préparations à libération prolongée

### Considérations relatives à la substitution

- Mises en garde des monographies de produits
- Résumé des données cliniques sur les immunosuppresseurs génériques chez les receveurs de greffe
- Recommandations de la Société canadienne de transplantation sur les immunosuppresseurs génériques chez les receveurs de greffe

### Rôle du pharmacien dans la substitution de médicaments et l'information des patients

- Changement de paradigme dans la prise en charge des patients ayant subi une greffe et dans le rôle du pharmacien
- Facteurs contribuant à la non-observance du médicament et rôle spécifique des pharmaciens
- Approche systématique et structurée de la dispensation d'immunosuppresseurs à dose critique

## Terminologie

- Médicaments à dose critique, également appelés médicaments à index thérapeutique étroit
- Médicament innovateur, également appelé médicament de marque
- Médicaments ultérieurs, également appelés génériques ou autres préparations

Cette activité de formation continue est accréditée par l'Ordre des pharmaciens du Québec.

Numéro d'accréditation de l'Ordre des pharmaciens du Québec : 8054 Nombre d'heures admissible : 1,30 h (1 UFC)



Le Conseil canadien de l'éducation continue en pharmacie a octroyé 1.5 crédit de formation UEC pour ce programme.

N° de dossier CCÉPP : 1480-2020-3034 I-P. (Période d'accréditation : 7 mai 2020 – 7 mai 2021)

**1. Lequel des médicaments suivants n'est pas considéré comme un médicament à dose critique par Santé Canada?**

- A. Cyclosporine
- B. Mycophénolate mofétil
- C. Sirolimus
- D. Tacrolimus

**2. Lequel des énoncés suivants sur les médicaments à dose critique est vrai?**

- A. Les médicaments à dose critique ont un index thérapeutique relativement large
- B. Les médicaments à dose critique sont des médicaments pour lesquels des différences comparativement grandes de dose ou de concentration peuvent entraîner des échecs thérapeutiques
- C. Les médicaments à dose critique sont des médicaments pour lesquels des différences comparativement faibles de dose ou de concentration peuvent entraîner des effets indésirables potentiellement graves ou des échecs thérapeutiques
- D. Les médicaments à dose critique sont des produits médicaux biologiques qui sont presque une copie identique du produit innovateur original

**3. Lequel des énoncés suivants des recommandations de la *Société canadienne de transplantation sur les immunosuppresseurs génériques chez les receveurs de greffes d'organes pleins* est faux?**

- A. L'utilisation d'immunosuppresseurs génériques doit être envisagée avec prudence
- B. Il est essentiel d'assurer une surveillance étroite lors de l'instauration du traitement et de tout changement de médicament
- C. Il est essentiel d'informer les patients sur les médicaments génériques et la substitution par des médicaments génériques
- D. Les préparations immunosuppressives génériques sont recommandées chez les enfants ayant subi une transplantation d'organe

**4. Lequel des énoncés suivants concernant la bioéquivalence des autres préparations (génériques) est vrai?**

- A. La bioéquivalence doit être démontrée entre un seul générique et la préparation innovatrice, mais non entre un générique et un autre
- B. La bioéquivalence doit être démontrée entre un seul générique et la préparation innovatrice, ainsi qu'entre un générique et un autre
- C. Pour qu'un médicament à dose critique soit considéré comme bioéquivalent, le rapport de l'aire sous la courbe (ASC) entre les préparations générique et innovatrice doit se situer dans une fourchette entre 80 % et 125 %
- D. La bioéquivalence est basée seulement sur le degré d'absorption d'un médicament dans la circulation générale

**5. Lequel des énoncés suivants concernant la variabilité intrapatient en pharmacocinétique est faux?**

- A. La variabilité intrapatient désigne la variabilité chez une même personne au fil du temps
- B. La variabilité intrapatient désigne la variabilité d'une personne à l'autre
- C. Une forte variabilité intrapatient avec des immunosuppresseurs à dose critique peut exposer le patient à un risque de sur-immunosuppression ou de sous-immunosuppression
- D. Une forte variabilité intrapatient lors de l'exposition aux immunosuppresseurs est associée à de moins bons résultats chez les receveurs de greffes d'organes pleins

**6. Lequel des énoncés suivants n'est pas considéré comme un facteur clé dans les concentrations cibles spécifiques lors de la pharmacovigilance thérapeutique, pour les médicaments à index thérapeutique étroit?**

- A. Organe transplanté
- B. Risque estimé de rejet (risque immunologique)
- C. Sexe
- D. Temps écoulé depuis la transplantation

**7. Lequel des énoncés suivants concernant la prescriptibilité et la substituabilité des préparations de rechange est faux?**

- A. La prescriptibilité désigne la confiance dans l'innocuité/l'efficacité de la bioéquivalence lors de la prescription d'un médicament à un patient n'ayant jamais été traité auparavant
- B. La substituabilité désigne le transfert approprié d'un patient d'une préparation de médicament à une autre et peut nécessiter un ajustement posologique
- C. La substituabilité désigne la confiance dans l'innocuité/l'efficacité de la bioéquivalence lors de la prescription d'un médicament à un patient n'ayant jamais été traité auparavant
- D. La substituabilité ne fait pas actuellement partie des exigences de Santé Canada en matière d'interchangeabilité des médicaments génériques



## Que sont les médicaments à dose critique?

Les médicaments à dose critique, également appelés médicaments à index thérapeutique étroit, sont des médicaments pour lesquels des différences comparativement faibles de dose ou de concentration peuvent entraîner des effets indésirables potentiellement graves ou des échecs thérapeutiques<sup>1</sup>. Les effets indésirables peuvent être persistants, irréversibles, lentement réversibles ou mettre la vie en danger, ce qui peut entraîner l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, voire la mort<sup>1</sup>

### Exemples de médicaments à dose critique

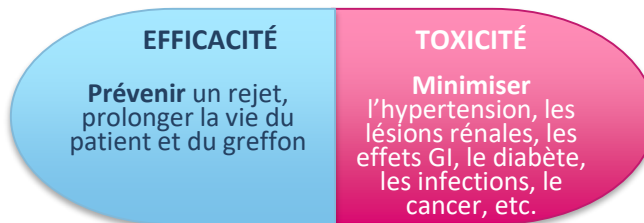
- |                       |                     |
|-----------------------|---------------------|
| • <b>Cyclosporine</b> | • <b>Sirolimus</b>  |
| • Digoxine            | • <b>Tacrolimus</b> |
| • Flécaïnide          | • Théophylline      |
| • Lithium             | • Warfarine         |
| • Phénytoïne          |                     |

*Exemples de médicaments à dose critique de Santé Canada<sup>1</sup>. Les médicaments indiqués en caractères gras sont des immunosuppresseurs*

## Index thérapeutique étroit et pharmacovigilance thérapeutique

Les cliniciens se fient à des outils comme la pharmacovigilance thérapeutique pour établir un équilibre entre le besoin d'immunosuppression pour prévenir un rejet et un risque accru d'infection, de malignité et de toxicité<sup>2,3</sup>. La surveillance thérapeutique des médicaments comprend des prélèvements sanguins et des ajustements posologiques, afin d'atteindre l'intervalle thérapeutique permettant d'optimiser l'équilibre entre efficacité et toxicité<sup>2,3</sup>. La pharmacovigilance thérapeutique comprend :

- Le maintien de la concentration/du niveau sérique du médicament à l'intérieur d'un intervalle « thérapeutique » défini et limité
- La détermination d'une plage de valeurs ayant la plus grande probabilité de réussite thérapeutique



**But du traitement immunosuppresseur :**  
**Optimiser l'équilibre entre l'efficacité et la toxicité**

Les concentrations cibles spécifiques peuvent différer en fonction des éléments suivants<sup>2</sup> :

- Organe transplanté
- Risque estimé de rejet (connu sous le nom de « risque immunologique ») ou rejet antérieur
- Autres immunosuppresseurs utilisés dans le régime thérapeutique
- Temps écoulé depuis la transplantation
- Toxicité/effets indésirables réels ou possibles
- Protocole du centre de transplantation



## Médicaments à dose critique : immunosuppresseurs

Santé Canada a désigné plusieurs immunosuppresseurs administrés à la suite de greffes comme étant des médicaments à dose critique, y compris la cyclosporine, le tacrolimus et le sirolimus.

### Cyclosporine (ou ciclosporine)

- Inhibiteur de la calcineurine (CNI) employé en association avec un agent antiprolifératif, avec ou sans corticostéroïdes comme traitement d'entretien<sup>4-6</sup>

### Tacrolimus

- CNI puissant recommandé comme agent immunosuppresseur CNI de première intention, en association avec un agent antiprolifératif, avec ou sans corticostéroïdes comme traitement d'entretien<sup>4,5</sup>
- Offert en préparations à libération immédiate (deux fois par jour), à libération prolongée en capsules (une fois par jour) et à libération prolongée en comprimés (une fois par jour)<sup>7-10</sup>

### Sirolimus

- Inhibiteur de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR), utilisé initialement en association avec la cyclosporine et un corticostéroïde, la cyclosporine étant retirée de 2 à 4 mois après la transplantation rénale<sup>\*4,5,11</sup>
- Sa place optimale dans le traitement n'est pas établie, mais il est offert comme option intention pour certains patients

\*Chez les patients à risque immunologique faible ou modéré; chez les patients à risque immunologique élevé, il doit continuer à être utilisé avec la cyclosporine et les corticostéroïdes pendant la première année suivant la transplantation et tout ajustement ultérieur en fonction de l'état clinique du patient.



MÉDICAMENT ET DOSE ORALE INITIALE STANDARD (SELON LES MONOGRAPHIES DE PRODUITS) <sup>6-11</sup>	PLAGE THÉRAPEUTIQUE CIBLE (SELON LES MONOGRAPHIES DE PRODUITS) <sup>6-11</sup>
<b>Cyclosporine</b> 10-15 mg/kg/jour	$C_0 = 100-400 \text{ ng/mL}$
<b>Tacrolimus</b> 0,1-0,3 mg/kg/jour (selon la préparation – voir les monographies pour des recommandations précises)	<b>Mois 1-3 :</b> $C_0 = 7-20 \text{ ng/mL}$ <b>Mois 4-12 :</b> $C_0 = 5-15 \text{ ng/mL}$ Dans le cas des transplantés de longue date, le traitement d'entretien consistera à maintenir des concentrations voisines des valeurs inférieures de cette gamme thérapeutique.
<b>Sirolimus</b> 6 mg en dose d'attaque, puis 2 mg par jour	<b>Risque immunologique faible ou modéré où la cyclosporine doit être retirée :</b> $C_0 = 16-24 \text{ ng/mL}$ pendant la première année Par la suite : $12-20 \text{ ng/mL}$ <b>Risque immunologique élevé avec cyclosporine :</b> $C_0 = 10-15 \text{ ng/mL}$

Remarque : Les plages cibles suggérées pour le tacrolimus et le sirolimus dans les monographies de produit sont généralement plus élevées que celles utilisées en pratique clinique. Les plages cibles doivent être individualisées en fonction du patient. Les pharmaciens peuvent consulter le prescripteur pour établir la cible souhaitée pour un patient donné.

## Variabilité interpatient et intrapatient

En plus d'être des médicaments à dose critique/index thérapeutique étroit, les inhibiteurs de la calcineurine ont également une pharmacocinétique très variable. La forte variabilité intrapatient de la concentration au fil du temps souvent observée avec la cyclosporine, le tacrolimus et le sirolimus peut exposer le patient à un risque de sur ou de sous-immunosuppression<sup>12</sup>. Les conséquences graves chez les receveurs de greffes d'organes pleins sont, notamment, comprennent<sup>13-16</sup> :

- **Sous-immunosuppression** entraînant une augmentation des taux de rejet et de perte de greffon
- **Sur-immunosuppression** entraînant une augmentation des taux de néphrotoxicité et de neurotoxicité

**Variabilité interpatient**  
(d'une personne à l'autre)



**Variabilité intrapatient**  
(d'une personne à l'autre)

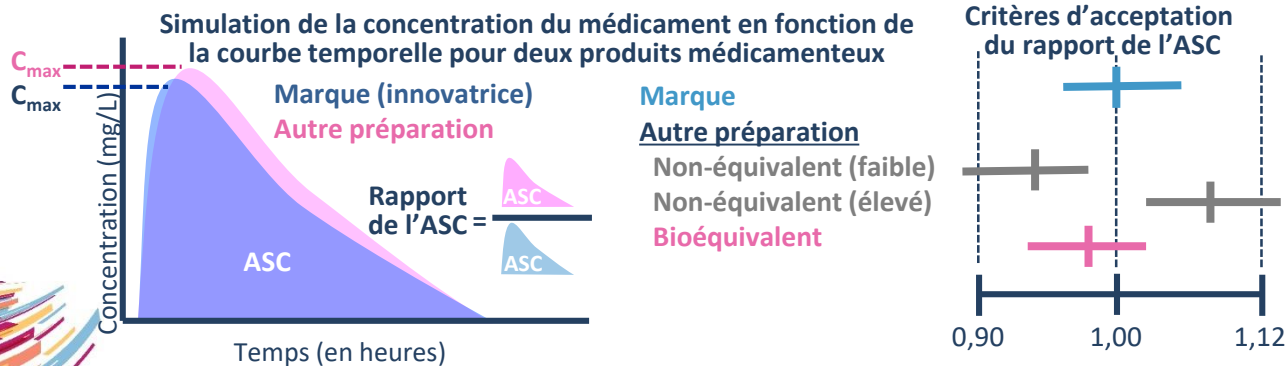


## Autres préparations

Tous les médicaments ultérieurs, également appelés génériques ou préparations de rechange, sont approuvés par Santé Canada en fonction de leur bioéquivalence avec un médicament innovateur, ou produit de référence<sup>17</sup>. La biodisponibilité de la préparation de rechange doit être très semblable à celle du produit innovateur. La biodisponibilité est la vitesse et le degré d'absorption d'un médicament dans la circulation générale. Elle est évaluée au moyen de variables pharmacocinétiques :





- **ASC** : aire sous la courbe – reflète le degré d'absorption
- **$C_{\max}$**  : concentration sanguine maximale – reflète la vitesse d'absorption

Pour qu'une préparation soit considérée « bioéquivalente », l'intervalle de confiance (IC) à 90 % de l'aire sous la courbe (ASC) relative de la préparation à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait se situer dans une fourchette entre 90,0 % et 112,0 % inclusivement (pour les médicaments à dose non critique, cette fourchette est normalement de 80 % à 125 %)<sup>17</sup>. De plus, l'IC à 90 % de la concentration sanguine maximale, ou  $C_{\max}$  devrait se situer dans une fourchette entre 80 % et 125 %. Les études de bioéquivalence sont des marqueurs de substitution des données sur l'innocuité et l'efficacité clinique<sup>18</sup>. Bien que la bioéquivalence d'une préparation de rechange avec un produit innovateur doive être démontrée, il n'est pas nécessaire de démontrer la bioéquivalence d'une préparation de rechange avec une autre<sup>19</sup>.



## Facteurs influant sur la pharmacocinétique des immunosuppresseurs chez les receveurs de greffe d'organes pleins

De nombreux facteurs susceptibles d'influer sur la pharmacocinétique des immunosuppresseurs ne sont pas toujours pris en compte dans les études de bioéquivalence ou les préparations de rechange<sup>12</sup>.

Facteurs	Pertinence pour l'approbation de toutes les préparations <sup>12</sup>	
État pathologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les études de bioéquivalence réalisées chez des volontaires en bonne santé recevant une dose unique du médicament ne tiennent pas compte de l'incidence potentielle des comorbidités ni de la variabilité longitudinale qui peut survenir avec un usage chronique</li> </ul>	
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les études de bioéquivalence ne sont pas réalisées en présence de médicaments fréquemment administrés en concomitance, ce qui peut avoir des conséquences cliniquement pertinentes pour les receveurs de greffe d'organes pleins</li> </ul>	
Interactions médicament-aliment	<ul style="list-style-type: none"> <li>Des essais de bioéquivalence à jeun et non à jeun sont requis pour les médicaments à dose critique</li> <li>Il est peu probable que le processus actuel d'approbation réglementaire permette de saisir les interactions alimentaires propres à une préparation particulière avec des produits de marque ou des produits génériques</li> </ul>	
Populations à risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune étude de bioéquivalence n'est réalisée chez les enfants</li> <li>Les populations aux profils d'absorption ou polymorphismes d'immunosuppression potentiellement altérés sont sous-représentées dans les études de bioéquivalence</li> </ul>	

### « Prescriptibilité » vs « substituabilité »

Il existe une différence entre la « prescriptibilité » et la « substituabilité » d'une préparation de rechange<sup>12</sup>. La « prescriptibilité » fait référence à la volonté d'un professionnel de la santé de prescrire une préparation de rechange à un patient jamais traité auparavant parce que la confiance dans l'efficacité et l'innocuité de cette préparation a été assurée par les études de bioéquivalence requises par Santé Canada auprès de la population. D'autre part, la « substituabilité » fait référence à la capacité de faire passer de manière adéquate un patient donné d'un médicament de marque à une préparation de rechange bioéquivalente (ou vice versa) ou d'une préparation de rechange (bioéquivalente) à une autre. Les exigences de Santé Canada pour l'homologation de préparations de rechange ne comprennent pas de tests de « substituabilité ».

**Il se peut qu'une proportion importante de patients (environ 20 à 40 %) ait besoin d'un ajustement posologique lors d'un changement de préparation**

### Préparations à libération immédiate vs à libération prolongée en capsules vs à libération prolongée en comprimés

Un immunosuppresseur à dose critique, le tacrolimus, est offert en préparation à libération immédiate (LI) à deux prises quotidiennes ainsi qu'en capsules et en comprimés à libération prolongée (LP) à une prise quotidienne<sup>7-10</sup>. Les trois ont des profils d'efficacité et de tolérabilité semblables chez les receveurs adultes d'une première transplantation rénale ou hépatique<sup>20-23</sup>.

Les receveurs de transplantation rénale ou hépatique dont l'état s'est stabilisé peuvent passer du tacrolimus LI au tacrolimus LP (en capsules ou en comprimés), compte tenu de concentrations minimales équivalentes de tacrolimus dans le sang entier, mais la conversion doit être effectuée sous la supervision d'un spécialiste en greffes<sup>7-10</sup>. De nombreux facteurs, dont l'appartenance ethnique, sont importants dans l'ajustement des doses<sup>24</sup>. L'efficacité et l'innocuité du passage du tacrolimus LP en capsules au tacrolimus LP en comprimés n'ont pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées; cette conversion doit donc être envisagée avec prudence.

### Avis de sécurité de Santé Canada (juillet 2019) :

Le rejet d'un greffon et d'autres effets indésirables causés par une sous-exposition ou une surexposition au tacrolimus ont été signalés lorsque la mauvaise préparation orale de tacrolimus a été administrée à des patients<sup>25</sup>. **Les trois préparations orales de tacrolimus commercialisées au Canada ne sont pas interchangeables<sup>25</sup>.** La substitution par inadvertance entre différentes préparations de tacrolimus sans ajustement posologique ni surveillance appropriés pourrait entraîner le rejet du greffon et d'autres effets indésirables<sup>25</sup>



Santé Canada recommande d'ajouter de façon proéminente des descripteurs pour les différentes préparations (p. ex., « à libération IMMÉDIATE » ou « à libération PROLONGÉE »), et d'utiliser le nom commercial ou du produit lors de la prescription de produits à base de tacrolimus<sup>25</sup>.





## Différences provinciales dans l'interchangeabilité des médicaments

L'interchangeabilité des médicaments est déterminée par chaque province ou territoire. Les pharmaciens peuvent être légalement tenus de fournir un produit générique interchangeable lorsqu'il en existe un. De plus, les listes de médicaments des hôpitaux limitent souvent le choix de médicament à une préparation qui ne reflète pas nécessairement les choix offerts dans la communauté<sup>12</sup>.

Les provinces où l'interchangeabilité est obligatoire exigent que le produit interchangeable dispensé soit celui dont le prix est le plus bas. Un patient peut toujours choisir de payer la différence entre le médicament de marque et la préparation de rechange. Dans les provinces où l'interchangeabilité est optionnelle, les pharmaciens peuvent substituer un médicament prescrit par un médicament interchangeable, mais ce n'est pas obligatoire<sup>26</sup>. Encore une fois, le patient doit être informé et avoir le choix de payer la différence de prix s'il le préfère<sup>27-38</sup>.

Il y a des exceptions à ces règles dans certaines provinces. Par exemple, au Québec, la préparation innovatrice de la cyclosporine (Neoral) est inscrite à l'annexe V de la Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas et, par conséquent, ne peut pas être substituée si elle est spécifiquement mentionnée<sup>39</sup>. En Ontario, la préparation innovatrice de la cyclosporine est fournie gratuitement au patient en vertu du Programme des médicaments spéciaux lorsqu'elle est dispensée par un établissement spécialement désigné (c.-à-d., pharmacie hospitalière d'un centre de transplantation).

### Considérations relatives à la substitution

Les monographies des immunosuppresseurs à dose critique contiennent toutes des mises en garde concernant le passage d'une préparation à une autre, y compris des renseignements à l'intention des médecins responsables du traitement d'entretien quant à la nécessité d'instaurer une pharmacovigilance thérapeutique afin d'atteindre les concentrations cibles chez chaque patient<sup>6-10</sup>.

La Société canadienne de transplantation a également formulé diverses recommandations sur l'immunosuppression générique chez les receveurs de transplantations d'organes pleins fondées sur la recherche clinique disponible<sup>12</sup>.

## Recommandations de la Société canadienne de transplantation sur les immunosuppresseurs génériques chez les receveurs de greffe (2012)

**L'utilisation d'immunosuppresseurs génériques doit être envisagée avec prudence.**

**La préparation pharmacologique à utiliser doit être clairement indiquée sur toutes les ordonnances.**

- L'uniformité des produits pharmacologiques entrant dans le schéma immunosuppresseur doit être maintenue
- Il faut éviter de changer de formulation ou d'utiliser plus d'une préparation chez un même patient.

**Il est essentiel d'assurer une surveillance étroite lors de l'instauration du traitement et de tout changement de médicament.**

En raison des différences pharmacocinétiques connues et de l'insuffisance des données, **l'utilisation régulière de préparations immunosuppressives génériques chez les enfants greffés n'est pas recommandée.**

**Il est essentiel d'informer les patients sur les médicaments génériques et la substitution par des médicaments génériques.**

**Il faudrait disposer de données plus complètes sur l'efficacité et l'innocuité du traitement immunosuppresseur générique afin d'assurer une utilisation et une surveillance appropriées.**

### Interchangeabilité

Province	Obligatoire	Facultative
Manitoba	✓	
Terre-Neuve-et-Labrador	✓	
Ontario	✓	
Î.-P.-É.	✓	
Québec	✓	
Saskatchewan	✓	
Alberta		✓
Colombie-Britannique		✓
Nouveau-Brunswick		✓
Nouvelle-Écosse		

*L'interchangeabilité obligatoire vs facultative n'est pas une obligation légale, mais traite plutôt de problèmes de remboursement.*

## Changement de paradigme dans la prise en charge des patients après une transplantation : Rôle du pharmacien

Le rejet du greffon demeure un obstacle majeur à la réussite de la transplantation et il est largement attribuable aux facteurs suivants :

- Processus immunologique chronique entraînant la destruction du greffon<sup>40</sup>
- Non-observance de l'immunosuppression
  - Une méta-analyse de 10 études a démontré que le risque d'échec d'une greffe était 7 fois plus élevé chez les sujets non observants que chez les sujets observants après une transplantation rénale<sup>41</sup>

Une approche « universelle » de la prise en charge post-transplantation ne répond pas aux besoins individuels des patients et peut contribuer à l'absence d'amélioration des résultats à long terme<sup>40</sup>. Le nouveau paradigme de prise en charge des patients post-transplantation exige la prise en compte de quatre domaines spécifiques aux patients (médecine prédictive, préventive, personnalisée et participative) dans les soins aux transplantés<sup>40</sup>. Plus particulièrement, les pharmaciens peuvent jouer un rôle clé dans l'amélioration des domaines participatifs et personnalisés.

Domaine	Le rôle du pharmacien
<b>Personnalisation</b> des schémas d'immunosuppression et surveillance post- transplantation	Communiquer avec le centre de transplantation avant d'instaurer toute modification du traitement
Médecine <b>participative</b> adaptée à chaque receveur de greffe	Insister sur l'importance de l'observance et répondre à toutes les questions que le patient pourrait avoir

### Facteurs contribuant à la non-observance après une transplantation<sup>42, 43</sup>

#### Polypharmacie

Les receveurs prennent plusieurs immunosuppresseurs et d'autres médicaments pour des comorbidités

#### Oubli involontaire

Les médicaments interfèrent avec le mode de vie, les patients deviennent préoccupés et oublient OU ne reconnaissent pas leur médicament



#### Effets secondaires

Diarrhée, insomnie, gain pondéral, fatigue, perte de cheveux, cancer de la peau, etc.

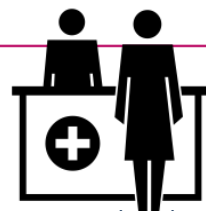
#### Services de santé

Les patients peuvent avoir de la difficulté à se rendre à tous les rendez-vous chez le médecin, à accéder aux pharmacies ou à payer leurs médicaments

### Stratégies de promotion de l'observance au traitement immunosuppresseur<sup>44, 45</sup>

#### Prise de médicaments

- ☐ Évaluer les obstacles à la prise de médicaments appropriés
- ☐ Élaborer un système d'aide-mémoire; utiliser des dispositifs de rappel
- ☐ Mettre en œuvre des stratégies de changement de comportement
- ☐ Simplifier les schémas d'immunosuppression (réduire le nombre et la fréquence des médicaments, dans la mesure du possible, avec un suivi approprié)
- ☐ Fournir des outils d'organisation des médicaments tels que des dosettes, des plaquettes alvéolaires, etc.
- ☐ Offrir une information individualisée aux patients au moyen de diverses méthodes
- ☐ Modifier le régime alimentaire pour diminuer les effets indésirables, si possible
- ☐ Surveiller la conformité aux sondages, aux analyses de laboratoire et aux renouvellements d'ordonnances
- ☐ Adopter une approche non critique de la discussion sur l'observance



#### Soutien social

- ☐ Faire appel aux membres de la famille et aux amis en tant que système de soutien
- ☐ Encourager les membres de l'équipe de soins à créer un lien avec le patient
- ☐ Travailler en équipe avec le spécialiste de la transplantation



## Modèle proposé pour la distribution des immunosuppresseurs à dose critique<sup>45</sup>

### 1 Recueillir des informations

- Assurance du patient et autres renseignements sur la couverture des médicaments
- Options de médicaments disponibles (p. ex., préparations innovatrices vs préparations de rechange)
- S'agit-il d'une continuation du traitement? Si oui, déterminer quel médicament le patient a reçu

### 2 Évaluer les options

- Interchangeabilité obligatoire vs facultative
- Frais à la charge du patient pour chaque option
- Préférences du patient, le cas échéant
- Mises en garde de la monographie de produit concernant la substitution

### 3 Choisir et dispenser le produit

- Si la même préparation est dispensée, aucune autre mesure n'est requise
- Si une autre préparation est dispensée, passer à l'étape 4
- Idéalement, la substitution par une autre préparation devrait se faire en consultation avec le prescripteur

### 4 Mesures à prendre si une autre préparation est dispensée

- Aviser : le patient et le prescripteur de la substitution du médicament
- Surveiller : recommander la surveillance des concentrations sanguines après la substitution
- Informé : le patient sur le médicament et insister sur le respect du mode d'emploi
- Consigner : dans le dossier du patient

#### Critères d'agrément

Ce programme est accrédité en tant que programme d'étude indépendant pour 1.5 UEC. Pour réussir ce cours et obtenir vos crédits, veuillez vous rendre sur le site [www.NTICHE.com](http://www.NTICHE.com) et suivre les étapes ci-dessous pour faire le post-test en ligne et obtenir votre certificat.

- Inscrivez-vous et suivez les instructions pour accéder au programme
- Faites le post-test en ligne et complétez le formulaire d'évaluation afin de fournir vos commentaires, et imprimez/téléchargez votre attestation de réussite pour vos dossiers

Si vous rencontrez des problèmes ou avez des questions au sujet de ce programme, veuillez communiquer avec le fournisseur du programme, ICPDHM, au 1-877-685-1888, poste 202.

**Références :** 1. Ligne directrice de Santé Canada, version révisée de juin 2018. [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-id/bio/comparative-bioavailability-standards-formulations-used-systemic-effects.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-id/bio/comparative-bioavailability-standards-formulations-used-systemic-effects.pdf); 2. Andrews LM, et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):921-36; 3. Ericson JE, et al. *Ther Drug Monit*. 2017;39(1):13-20; 4. KDIGO Transplant Work Group. *Am J Transplant*. 2009;9(suppl 3):S1-S157; 5. Knoll GA, et al. *Am J Kidney Dis*. 2010 Aug;56(2):219-46; 6. Monographie de <sup>Pr</sup>Neoral® et <sup>Pr</sup>Sandimmune® I.V., version révisée de janv. 2015, consultée en sept. 2018; 7. Monographie de <sup>Pr</sup>Sandoz® Tacrolimus, version révisée de janv. 2016, consultée en sept. 2018; 8. Monographie de <sup>Pr</sup>Rapamune<sup>MD</sup>, version révisée de novembre 2016, consultée en sept. 2018; 9. Monographie d'Advagraf®, version révisée de juillet 2015, consultée en sept. 2018; 10. Monographie de <sup>Pr</sup>Envarsus PA® de février 2019, consultée en février 2020; 11. Monographie de <sup>Pr</sup>Rapamune<sup>MD</sup>, version révisée d'oct. 2017, consultée en sept. 2018; 12. Harrison JJ *Transplantation*. 2012;93:657-65; 13. Shuker N, et al. *Transpl Int*. 2016;29(11):1158-67; 14. Pollock-BarZiv SM, et al. *Pediatr Transplant*. 2010; 14:968; 15. Savoldi S, et al. *Transplant Proc*. 1997;29:288; 16. Borra LCP, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2757; 17. Santé Canada. Disponible au [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-id/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-id/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf); 18. CADTH 2012 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/What\\_Are\\_Bioavailability\\_and\\_Bioequivalence\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/What_Are_Bioavailability_and_Bioequivalence_e.pdf); 19. El Hajj, et al. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(5):659-72; 20. Saengram W, et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;74(10):1249-60; 21. McCormack PL, *Drugs* 2014;74:2053-64; 22. Weiler N, et al. *Transplant Proc*. 2013; 45(6):2321-5; 23. Jouve T et al. *Expert Opinion on Drug Safety* 2017; 16(7):845-855; 24. Glick L, et al. *Transp Res*. 2014;3:7; 25. <https://canadiensensance.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70511a-fra.php>; 26. <https://www.bureau dela concurrence.gc.ca/eic/site/cb-bc.nsf/fra/03798.html>; 27. [https://www.abpharmacy.ca/sites/default/files/StandardsOfPractice\\_May2014\\_v2.pdf](https://www.abpharmacy.ca/sites/default/files/StandardsOfPractice_May2014_v2.pdf); 28. [https://www.ab.bluecross.ca/dbl/pdfs/ahwdbl\\_sec1\\_critint.pdf](https://www.ab.bluecross.ca/dbl/pdfs/ahwdbl_sec1_critint.pdf); 29. [http://library.bcpharmacists.org/6\\_Resources/6-4\\_Drug\\_Distribution/5016-FYI-Drug\\_Interchangeability\\_Update.pdf](http://library.bcpharmacists.org/6_Resources/6-4_Drug_Distribution/5016-FYI-Drug_Interchangeability_Update.pdf); 30. College of Pharmacists of Manitoba, 2013; <http://www.cphm.ca/uploaded/web/Legislation/Pharmacy-Practice-Guide-to-Pharmacy-Practice-Final.pdf>; 31. [https://www.health.gov.nl.ca/health/prescription/idf\\_intro.html](https://www.health.gov.nl.ca/health/prescription/idf_intro.html); 32. <https://nbcip.in1touch.org/document/2266/Drug%20Interchangeability%20document%20July%2031%202014.pdf>; 33. <https://novascotia.ca/dhw/pharmacare/interchangeable-products.asp>; 34. [https://www.nspharmacists.ca/wp-content/uploads/2016/05/Prescribing\\_StandardsOfPractice.pdf](https://www.nspharmacists.ca/wp-content/uploads/2016/05/Prescribing_StandardsOfPractice.pdf); 35. <https://www.ontario.ca/laws/statute/90p23>; 36. Drug Product Interchangeability and Pricing Act Chapter D-15, Prince Edward Island, 2014; 37. <http://legisquebec.gouv.qc.ca/en/pdf/cs/P-10.pdf>; 38. <http://formulary.drugplan.ehealthscask.ca/PDFs/TipsonPrescriptionWriting.pdf>; 39. [http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/Liste\\_med/Liste\\_med\\_2018\\_09\\_27\\_en.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/Liste_med/Liste_med_2018_09_27_en.pdf); 40. Maier M, et al. *Can J Kidney Health Dis*. 2017;23;4:2054358116688227; 41. Butler JA, et al. *Transplantation*. 2004;77(5):769-89; 42. Williams AF, et al. *J Ren Care*. 2014 Jun;40(2):107-16; 43. Tong A, et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26:344-54; 44. Doyle IC, et al. *Am J Health-Syst Pharm*. 2016;73:909-20; 45. Avis d'experts du comité directeur.