



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'économie,  
de la formation et de la recherche DEFR

**Office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays OFAE**  
Domaine Produits thérapeutiques

1<sup>er</sup> mai 2021

---

# **Codes ATC N02A et N07BC : analgésiques opioïdes**

**Rapport sur les risques de sous-approvisionnement  
en médicaments de codes ATC N02A et N07BC : réé-  
valuation 2020**

---

## Table des matières

1	Résumé .....	3
2.	Objectif.....	3
3.	Analyse .....	3
3.1	Contexte .....	3
3.2	Procédure .....	3
4.	Analgésiques opioïdes : introduction.....	4
4.1	Fabrication des analgésiques opioïdes .....	6
5.	Opioïdes forts .....	6
5.1	Utilisation et consommateurs .....	6
5.2	Situation en matière d'approvisionnement .....	7
5.3	Génériques .....	7
5.4	Substitution thérapeutique .....	9
5.5	Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	11
5.6	Couverture de stock moyenne.....	11
5.7	Conclusions .....	11
6.	Opioïdes faibles .....	11
6.1	Utilisation et consommateurs .....	11
6.2	Situation en matière d'approvisionnement .....	13
6.3	Génériques .....	13
6.4	Substitution thérapeutique .....	14
6.5	Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	15
6.6	Couverture de stock moyenne.....	16
6.7	Conclusions .....	16
7.	Récapitulatif.....	17

## 1 Résumé

Dans le cadre de ce rapport, tous les analgésiques composés de principes actifs dont les effets physiologiques sont similaires à ceux des opiacés ont été analysés sous l'angle de leur nécessité médicale et du risque de sous-apvisionnement. Sont concernés les médicaments de codes ATC N02A et N07BC dans l'indication du traitement de la douleur. Les traitements de substitution indiqués en cas de dépendance aux opiacés n'ont pas été explicitement pris en compte dans ce rapport, car ils appellent une évaluation différente en ce qui concerne les possibilités de substitution. Sur la base des résultats de l'analyse, il est prévu de soumettre les codes ATC figurant dans le tableau 1 à l'obligation de notifier.

Tableau 1 : Aperçu des codes ATC pour lesquels l'obligation de notifier est recommandée

Code ATC	Principe actif
N02AA08	Dihydrocodéine (excepté antitussifs)
N02AB02	Péthidine
N02AF02	Nalbuphine
N02AX01	Tilidine
N02AJ06	Codéine avec paracétamol
N02AX02	Tramadol
N02AJ13	Tramadol avec paracétamol
N02AX06	Tapentadol

Par ailleurs, la **buprénorphine (code ATC N02AE01)** et la **lévométhadone (code ATC N07BC05)** seront **soumises aussi bien à l'obligation de notifier qu'à l'obligation de stocker.**

## 2. Objectif

L'approvisionnement en analgésiques opioïdes (codes ATC N02A et N07BC) est évalué dans le cadre du mandat de l'AEP visant à garantir l'approvisionnement en biens et services vitaux.

## 3. Analyse

### 3.1 Contexte

À ce jour, sont soumises à l'obligation de notifier et à l'obligation de stocker les préparations commercialisées contenant les principes actifs suivants : morphine (N02AA01), hydromorphone (N02AA03), oxycodone (N02AA05), oxycodone avec naloxone (N02AA55), péthidine (N02AB02), fentanyl (N02AB03) et méthadone (N07BC02). Les médicaments parentéraux à base de fentanyl sont pour la plupart regroupés sous le code ATC N01AH, et les formes parentérales de cette catégorie sont soumises à l'obligation de notifier. Le risque, en Suisse, de sous-apvisionnement en médicaments à base de fentanyl de code ATC N01AH a déjà été analysé dans le cadre du rapport de 2016 sur les anesthésiques, raison pour laquelle ces préparations ne sont pas prises en considération ici.

Le présent rapport n'aborde pas non plus les tendances en matière d'utilisation de dispositifs médicaux actifs à des fins antalgiques. Les traitements de substitution indiqués en cas de dépendance aux opiacés n'ont pas été explicitement pris en compte dans ce rapport, car ils requièrent une évaluation différente de celle appliquée aux thérapies de la douleur en ce qui concerne les possibilités de substitution. La diamorphine (N07BC06), qui n'a pas d'indication antalgique, n'est donc pas mentionnée dans ce rapport.

### 3.2 Procédure

L'ensemble des principes actifs de codes ATC N02A et N07BC ayant une indication analgésique ont été passés en revue sous l'angle de leur nécessité médicale (*medical need*) et du risque de sous-apvisionnement. La sécurité de l'approvisionnement des produits examinés a été évaluée sur la base des critères ci-dessous et de la matrice de risque développée en vue d'une analyse systématique du risque de sous-apvisionnement en médicaments.

- Analyse du marché sur la base des chiffres IQVIA de janvier 2020 (reflétant les 12 derniers mois)

- Nécessité médicale (évaluée sur la base des recommandations thérapeutiques, ou *guidelines*, et de l'avis des experts des sociétés de médecine)
- Regroupement des médicaments dans les catégories des opioïdes forts et des opioïdes faibles
- Possibilités de substitution (évaluées par les experts des sociétés de médecine)
- Chaîne d'approvisionnement (informations des fabricants)

Le risque de sous-approvisionnement révélé par la matrice de risque a été discuté et évalué au sein de la section Médicaments du domaine Produits thérapeutiques. Les sociétés de médecine suivantes ont partagé leur expertise médicale et participé à l'évaluation de la nécessité médicale des médicaments analysés :

- Société suisse d'anesthésiologie et de réanimation
- Société suisse de médecine interne générale
- Société suisse d'oncologie médicale

Les parts de marché des principes actifs opioïdes ont été calculées en fonction de leur efficacité analgésique par rapport à celle de la morphine.

L'analyse de risque vise à permettre une extension et une adaptation du champ de l'obligation de notifier et de l'obligation de stocker s'agissant des opioïdes (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Aperçu des codes ATC des analgésiques opioïdes déjà soumis à l'obligation de notifier et à l'obligation de stocker

Code ATC	Principe actif
N02AA01	Morphine
N02AA03	Hydromorphone
N02AA05	Oxycodone
N02AA55	Oxycodone avec naloxone
N02AB03	Fentanyl
N07BC02	Méthadone
N02AB02	Péthidine

## 4. Analgésiques opioïdes : introduction

Ce rapport porte sur les opioïdes commercialisés utilisés à des fins analgésiques que sont la morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, l'oxycodone avec naloxone, le fentanyl (excepté les formes parentérales, traitées dans le rapport sur les anesthésiques), la buprénorphine, la méthadone, la lévométhadone, la péthidine, la tilidine, le tapentadol, la nalbuphine, le tramadol, le tramadol avec paracétamol, la dihydrocodéine et la codéine avec paracétamol. Ces principes actifs sont classés N02A et N07BC selon la classification ATC.

Les opioïdes ont pour propriété de se lier aux récepteurs opioïdes, sur lesquels ils exercent une action soit agoniste (activatrice), soit antagoniste (inhibitrice). Il existe trois sous-types de récepteurs opioïdes : mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) et delta ( $\delta$ ). L'activité analgésique se déploie principalement par l'effet agoniste au niveau présynaptique sur les récepteurs  $\mu$  et, dans une moindre mesure, sur les récepteurs  $\kappa$ . En clair, l'activation des récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\kappa$  inhibe la transmission neuronale du stimulus douloureux au système nerveux central.

La puissance analgésique des opioïdes est généralement exprimée par rapport à celle de la morphine, qui correspond à la valeur de référence 1. La naloxone, par exemple, qui est un antagoniste pur des récepteurs opioïdes et qui n'exerce par conséquent aucun effet analgésique, a une puissance analgésique de 0. Si l'activation des récepteurs opioïdes  $\mu$  induit l'analgésie, elle a également des effets indésirables, dont le plus dangereux est la dépression respiratoire. Étant donné que l'analgésie et la dépression respiratoire sont des phénomènes qui ne peuvent pas être dissociés<sup>1</sup>, il convient d'évaluer de manière consciencieuse le rapport bénéfice/risque pour chaque patient suivant un traitement à base d'opioïdes. La buprénorphine et la nalbuphine, des antagonistes partiels des récepteurs opioïdes  $\mu$ , sont des principes actifs dont le profil d'effets indésirables est plus favorable pour ce qui est de la dépression respiratoire. À haute concentration, ils exercent une action antagoniste (inhibitrice) sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ , ce qui évite un renforcement de l'effet dépressur respiratoire lié à l'augmentation du dosage (effet dit plafond des antagonistes partiels des récepteurs opioïdes  $\mu$ ). De manière générale,

<sup>1</sup> Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, Thieme, 2<sup>e</sup> éd., 2008.

la relation dose-effet des opioïdes varie fortement d'un individu à l'autre. C'est pourquoi la juste dose doit être déterminée au cas par cas, en particulier s'agissant des opioïdes forts<sup>2</sup>.

Outre le risque de dépression respiratoire, les opioïdes présentent un potentiel addictif élevé, raison pour laquelle certains d'entre eux tombent sous le coup de la loi sur les stupéfiants (RS 812.121) ; l'ordonnance du DFI sur les tableaux des stupéfiants, les substances psychotropes, les précurseurs et les adjuvants précise les substances qui sont considérées comme des stupéfiants au sens de la loi<sup>3</sup>. La frontière est ténue entre les opioïdes qui sont soumis à la loi sur les stupéfiants et ceux qui ne le sont pas. Le tramadol, par exemple, qui ne tombe pas sous le coup de la loi, a un profil d'effets similaire à celui du tapentadol, qui est, lui, considéré comme un stupéfiant. L'obligation de notifier et l'obligation de stocker s'appliquent actuellement à tous les opioïdes soumis à la loi sur les stupéfiants, excepté la buprénorphine, la lévométhadone, le tapentadol et la tilidine.

Si la plupart des opioïdes sont indiqués en cas de **douleurs modérées à sévères**, on distingue, dans la pratique, les opioïdes faibles (efficacité inférieure à celle de la morphine) des opioïdes forts (efficacité équivalente ou supérieure à celle de la morphine). À ces deux catégories d'agonistes s'ajoutent en outre les antagonistes des récepteurs opioïdes, qui n'exercent, eux, aucun effet analgésique (cf. tableau 3).

Tableau 3 : Aperçu de la puissance et des mécanismes d'action des opioïdes<sup>4</sup>. Les principes actifs en caractères gras font l'objet d'une analyse dans le cadre de ce rapport.

Agonistes		Antagonistes
faibles	forts	
<b>Dihydrocodéine</b>	<b>Morphine</b>	Naloxone
<b>Péthidine</b>	<b>Hydromorphone</b>	Naltrexone
<b>*Nalbuphine</b>	<b>Oxycodone</b>	
<b>Tilidine</b>	<b>Fentanyl</b>	
<b>Codéine</b>	<b>*Buprénorphine</b>	
<b>Tramadol</b>	<b>Méthadone</b>	
<b>Tapentadol</b>	<b>Lévométhadone</b>	

\*Antagonistes partiels des récepteurs opioïdes  $\mu$

Les antagonistes opioïdes n'ont pas d'effet analgésique et sont avant tout administrés en complément d'autres opioïdes pour traiter la constipation induite par les opioïdes et pour réduire les risques d'abus. Ils sont en outre utilisés comme antidote en cas de surdosage d'opioïdes. Les antagonistes des récepteurs opioïdes indiqués comme antidote (code ATC V03AB15) ne sont évoqués qu'à titre marginal dans ce rapport.

Les deux graphiques ci-dessous indiquent la répartition des ventes d'emballages et de principes actifs selon le ratio d'équivalence par rapport à la morphine.

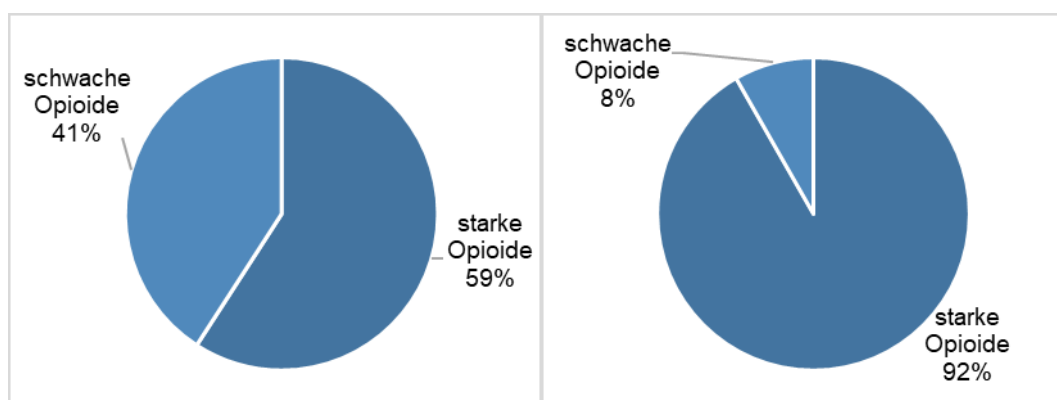


Figure 1 : Parts de marché des opioïdes forts et des opioïdes faibles sur la base du nombre d'emballages vendus (droite) et du volume des ventes de principes actifs (gauche)

<sup>2</sup> Tonner & Hein, Pharmakotherapie in der Anästhesie und der Intensivmedizin, Springer, 2011.

<sup>3</sup> [www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/listen\\_neu.html#-658345186](http://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/listen_neu.html#-658345186) (03.12.2020)

<sup>4</sup> Adapté sur la base de l'ouvrage Tonner & Hein, Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin, Springer, 2011.

## 4.1 Fabrication des analgésiques opioïdes

Certains analgésiques opioïdes sont produits à partir de métabolites secondaires d'origine végétale (alcaloïdes), qui, aujourd'hui encore, sont extraits de composants du pavot somnifère *Papaver somniferum*. Ces alcaloïdes sont soit extraits du latex séché de la plante (opium traditionnel), soit de la plante tout entière (paille de pavot)<sup>5</sup>. La morphine et la codéine comptent parmi les principes actifs extraits directement du pavot somnifère. D'autres analgésiques opioïdes sont des dérivés semi-synthétiques d'alcaloïdes du pavot somnifère modifiés chimiquement : la diamorphine, l'hydromorphone et la dihydrocodéine sont des dérivés semi-synthétiques de la morphine, tandis que l'oxycodone et la buprénorphine sont des dérivés semi-synthétiques de la thébaïne. Enfin, le fentanyl, la méthadone, la lévométhadone, la péthidine, la tilidine, le tapentadol, la nalbuphine et le tramadol sont des principes actifs obtenus à partir de procédés de synthèse totale et ne nécessitent donc pas d'alcaloïdes de pavot somnifère pour leur fabrication<sup>6</sup>.

Alors que la plupart des opiacés illégaux proviennent de l'Afghanistan, de nombreux pays cultivent du pavot somnifère de manière légale, afin d'en extraire des alcaloïdes pour la production d'analgésiques opioïdes ou d'antitussifs (codéine et noscapine). Les trois principaux producteurs de pavot somnifère cultivé légalement sont l'Australie, l'Espagne et la Turquie<sup>7</sup>.

## 5. Opioïdes forts

### 5.1 Utilisation et consommateurs

Le groupe des opioïdes forts comprend la morphine, l'hydromorphone, le fentanyl, l'oxycodone, la méthadone, la lévométhadone et la buprénorphine ; à noter que la lévométhadone est l'énantiomère lévogyre pharmacologiquement actif de la méthadone racémique. Tous les opioïdes forts sont utilisés pour soulager les **douleurs modérées à sévères**. Le traitement à base d'opioïdes forts s'effectue généralement selon le principe de l'association d'une médication de base (opioïde à libération prolongée administré à intervalles fixes) et d'une médication de réserve (opioïde à libération immédiate pour traiter les pics de douleur). Les opioïdes font l'objet d'une utilisation différenciée selon que les douleurs à traiter sont d'origine cancéreuse ou non. En cas de douleurs cancéreuses, le traitement par opioïde s'inscrit sur le long terme. En l'absence de cancer, l'indication d'un traitement par opioïdes doit régulièrement être réévaluée, et l'application réservée, dans la mesure du possible, aux cas de douleurs sévères<sup>8</sup>. Les opioïdes sont incontournables pour traiter les douleurs induites par un cancer, un grave traumatisme, une ischémie touchant un organe de même que pour soulager les douleurs postopératoires. Dans le domaine des soins palliatifs, les opioïdes (à savoir essentiellement la morphine et, dans une moindre mesure, l'hydromorphone) sont indispensables pour la prise en charge symptomatique de la dyspnée aiguë<sup>9</sup>, car ils permettent une diminution du travail respiratoire et, partant, une meilleure oxygénation du sang<sup>10</sup>. Les opioïdes sont aussi utilisés en soins intensifs pour leur effet bénéfique sur la respiration chez les patients atteints du COVID-19 sous ventilateur.

Le risque de dépendance psychique est modéré dès lors que l'utilisation des opioïdes est conforme aux indications thérapeutiques et adaptée à la douleur ressentie. L'administration prolongée d'opioïdes entraîne une dépendance physique et nécessite une diminution par paliers du dosage avant l'arrêt du traitement. Le nombre de patients traités par opioïdes forts a connu une nette augmentation ces dix dernières années. En 2016, pas moins de 1,8 % de la population en Suisse (soit 153 000 personnes) suivait un traitement de ce type<sup>11</sup>. **Les opioïdes forts font l'objet d'une priorisation élevée par les médecins.**

Les différents principes actifs sont substituables, moyennant un ajustement du dosage en fonction de l'équianalgésie de l'opioïde choisi (rotation des opioïdes). Les voies d'administration suivantes sont utilisées pour les opioïdes : orale, intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire, transdermique et rectale. Sous réserve de certaines précautions, les patients souffrant d'une insuffisance rénale peuvent être

---

<sup>5</sup> Legal Opium Production for Medical Use in Mexico : Options, Practicalities and Challenges, Mexico Unido Contra la Delincuencia, 2019.

<sup>6</sup> Pubchem Database : [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) (07.12.2020).

<sup>7</sup> Legal Opium Production for Medical Use in Mexico : Options, Practicalities and Challenges, Mexico Unido Contra la Delincuencia, 2019.

<sup>8</sup> [www.awmf.org/leitlinien/detail/III/145-003.html](https://www.awmf.org/leitlinien/detail/III/145-003.html)

<sup>9</sup> Prise de position de la Société suisse de médecine interne générale (29.10.2020).

<sup>10</sup> [www.aerzteblatt.de/archiv/145226/Atemnot-und-Husten-bei-Palliativpatienten](https://www.aerzteblatt.de/archiv/145226/Atemnot-und-Husten-bei-Palliativpatienten) (04.12.2020).

<sup>11</sup> [www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/medikamentenmissbrauch/opioidhaltige-schmerzmittel.html](https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/medikamentenmissbrauch/opioidhaltige-schmerzmittel.html) (13.05.2020).

traités par fentanyl, méthadone ou buprénorphine<sup>12</sup>. L'hydromorphone<sup>13</sup> est aussi souvent administrée à ces patients – même si les données à ce sujet ne sont pas univoques – tandis qu'elle est privilégiée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

La méthadone, la lévométhadone, la buprénorphine et la morphine sont utilisées en tant que traitement de substitution pour les personnes dépendantes aux opiacés. À l'heure actuelle, 18 000 personnes suivent un traitement de substitution par méthadone ou buprénorphine, et quelque 1 600 personnes un traitement par diacétylmorphine (héroïne, commercialisée comme médicament sous le nom de diaphine)<sup>14</sup>. La diacétylmorphine est utilisée uniquement en tant que traitement de substitution et n'est pas prescrite à des fins antalgiques (l'indication comme traitement de substitution pour les personnes dépendantes aux opiacés n'est pas analysée dans le cadre de ce rapport).

## 5.2 Situation en matière d'approvisionnement

Le groupe des opioïdes forts comprend les produits figurant dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : Aperçu des produits dans le groupe des opioïdes forts, par voie d'administration

Code ATC	Principe actif	Nombre de produits par voie d'administration				
		orale	parentérale	buccale	transdermique	rectale
N02AA01	Morphine	8	6			
N02AA03	Hydromorphone	4	2			
N02AA05	Oxycodone	7	1			
N02AA55	Oxycodone avec naloxone	4				
N02AB03	Fentanyl			2	5	
N02AE01	Buprénorphine		1	1	2	
N07BC02	Méthadone	4	2			1
N07BC05	Lévométhadone	1				

Substitution : afin de tenir compte de l'utilisation des formes galéniques dans la pratique, les opioïdes forts ont été subdivisés en quatre sous-groupes lors de l'analyse :

- formes orales et suppositoires
- formes parentérales
- patchs transdermiques
- comprimés buccaux

Si la plupart des opioïdes forts sont administrés par voie orale, les formes parentérales, buccales et transdermiques sont elles aussi indispensables pour le traitement de la douleur.

## 5.3 Génériques

Aucun générique n'existe pour les médicaments du groupe des opioïdes forts, excepté pour Targin® (oxycodone associée à la naxolone). De manière générale, les opioïdes forts peuvent être remplacés par d'autres médicaments contenant un principe actif similaire et disponibles sous une forme comparable (cf. tableau 5). Les formes galéniques pour lesquelles il n'existe pas de possibilité de substitution à base du même principe actif sont mises en évidence **en gras**. Trouver un principe actif adapté qui soit disponible dans la forme galénique souhaitée n'est pas toujours chose facile, notamment pour les formes liquides administrées par voie orale (formes solubles incluses). L'indisponibilité de ce type de formes implique un travail supplémentaire pour le personnel soignant, avec un risque de répercussions négatives sur la qualité du traitement du patient.

<sup>12</sup> Mallappallil M, Sabu J, Friedman EA, Salifu M. What Do We Know about Opioids and the Kidney ? Int J Mol Sci 2017;18 : pii : E223.

<sup>13</sup> Paramanandam G, Prommer E, Schwenke DC. Adverse effects in hospice patients with chronic kidney disease receiving hydromorphone. J Palliat Med. 2011;14(9):1029-1033.

<sup>14</sup> [www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/suchtberatung-therapie/substitutionsgestuetzte-behandlung.html](http://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/suchtberatung-therapie/substitutionsgestuetzte-behandlung.html) (03.08.2020).

Tableau 5 : Aperçu des médicaments substituables

Forme galénique détaillée	Nom du produit (dosage)
Morphine solide à libération prolongée (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M-retard Helvepharm (10, 30, 60, 100, 200 mg)</li> <li>• MST®-Continus® comprimés (10, 30, 60, 100, 200 mg)</li> <li>• Sevre-Long® (30, 60, 120, 200 mg)</li> <li>• Kapanol (20, 50, 100 mg)</li> </ul>
<b>Morphine liquide à libération prolongée (voie orale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MST®-Continus® suspension (20, 30, 60, 100 mg)*</b></li> </ul>
<b>Morphine solide à libération immédiate (voie orale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sevredol® comprimés filmés (10, 20 mg)</b></li> </ul>
Morphine liquide à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphini HCl Streuli® gouttes (1, 10, 20 mg/ml)</li> <li>• Häns Morphini guttae 2 % FH (20 mg/ml)</li> </ul>
Morphine injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphin HCl Amino (10, 20 mg/ml)</li> <li>• Morphin HCl « Bichsel » (0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 10, 20, 40 mg/ml)</li> <li>• Morphin HCl Streuli® (10 mg/ml)</li> <li>• Morphin Sulfate Sintetica (50 mg/ml)</li> <li>• Morphin HCl Sintetica (1, 10 mg/ml)</li> </ul>
<b>Morphine pour perfusion (voie parentérale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Morphin Sulfate Sintetica (1 mg/ml)</b></li> </ul>
Hydromorphone solide à libération prolongée (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jurnista® (4, 8, 16, 32 mg)</li> <li>• Palladon® Retard (4, 8, 16, 24 mg)</li> </ul>
<b>Hydromorphone solide à libération immédiate (voie orale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Palladon® capsules (1.3, 2.6 mg)</b></li> </ul>
<b>Hydromorphone liquide à libération immédiate (voie orale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hydromorphoni HCl Streuli gouttes (1 mg/ml)</b></li> </ul>
<b>Hydromorphone injectable (voie parentérale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Palladon® INJECT (2, 10, 20, 50 mg)</b></li> </ul>
<b>Hydromorphone pour perfusion (voie parentérale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hydromorphon Sintetica solution pour perfusion (0.2 mg/ml)</b></li> </ul>
Oxycodone solide à libération prolongée (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxycodon Sandoz® (5, 10, 20, 40, 80 mg)</li> <li>• Oxycodone Streuli® comprimés retard (5, 10, 20, 40, 80 mg)</li> <li>• Oxycodon-Mepha (5, 10, 20, 40, 80 mg)</li> <li>• Uno Retard (10, 20, 40, 80 mg)**</li> </ul>
Oxycodone solide à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxynorm® capsules (5, 10, 20 mg)</li> <li>• Oxynorm® comprimés orodispersibles (5, 10, 20 mg)</li> </ul>
<b>Oxycodone liquide à libération immédiate (voie orale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxynorm® solution buvable (10 mg/ml)</b></li> </ul>
<b>Oxycodone injectable (voie parentérale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxynorm® Inject (10, 50 mg/ml)</b></li> </ul>
Oxycodone avec naloxone solide à libération prolongée (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxycodon-Naloxon-Mepha Depotabs® (5, 10, 20, 40 mg)</li> <li>• Targin® (5, 10, 20, 40, 60, 80 mg)</li> <li>• Oxycodone-Naloxone Sandoz® (5, 10, 20, 40 mg)</li> <li>• Oxycodon Naloxon Spirig HC® (5, 10, 20, 40 mg)</li> </ul>
Fentanyl solide (voie buccale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actiq® comprimés buccaux (0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.2, 1.6 mg)</li> <li>• Effentora® comprimés buccaux (0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 mg)</li> </ul>
Fentanyl sous forme de patch matriciel (voie transdermique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fentanyl Helvepharm TTS (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</li> <li>• Durogesic® Matrix (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</li> <li>• Fentanyl Mepha Patch matriciel (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</li> <li>• Fentanyl Sandoz® MAT (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</li> <li>• Fentanyl Spirig HC® Dispositif transdermique (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</li> </ul>
<b>Buprénorphine solide (voie buccale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Temgesic® comprimés sublinguaux (0.2, 0.4 mg)</b></li> </ul>
<b>Buprénorphine injectable (voie parentérale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Temgesic® solution injectable (0.3 mg/ml)</b></li> </ul>



Buprénorphine sous forme de patch matriciel (voie transdermique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transtec® (35, 52.5, 70 mcg/h)</li> <li>• Buprenorphin-Mepha Patch transdermique (35, 52.5, 70 mcg/h)</li> </ul>
Méthadone solide à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketalgin® comprimés (1, 5, 10, 20, 40 mg)</li> <li>• Méthadone Streuli® comprimés (5, 10 mg)</li> </ul>
Méthadone et Levométhadone liquide à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketalgin® solution (1, 10 mg/ml)</li> <li>• Méthadone Streuli® gouttes (10 mg/ml)</li> <li>• L-Polamidon® solution buvable (5 mg/ml)***</li> </ul>
<b>Méthadone sous forme de suppositoire (voie rectale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ketalgin® suppositoires</b> (10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 mg)</li> </ul>
Méthadone injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methadon Sintetica (10 mg/ml)</li> <li>• Méthadone Streuli® solution injectable (10 mg/ml)</li> </ul>

\*médicament entre-temps retiré du marché

\*\*l'autorisation de mise sur le marché pour la préparation Uno a entre-temps été transférée à Mepha

\*\*\*peut être remplacé par la méthadone sous forme de solution buvable

## 5.4 Substitution thérapeutique

Les différents principes actifs sont substituables, moyennant un ajustement du dosage en fonction de l'équianalgésie de l'opioïde choisi. Les formes galéniques à libération prolongée, les perfusions ou les patchs transdermiques peuvent être utilisés pour le traitement des douleurs modérées à sévères prolongées. Les pics de douleur peuvent être pris en charge dans le cadre d'un traitement antalgique chronique à l'aide de comprimés ou capsules pour l'administration par voie orale, de suppositoires, d'injections, ou de comprimés buccaux. Les médicaments sous forme orale figurent dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Produits autorisés pour l'administration par voie orale, par principe actif

Forme galénique	Produits
<b>Morphine</b>	
Morphine pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M-retard Helvepharm</li> <li>• MST®-Continus® comprimés</li> <li>• MST®-Continus® suspension</li> <li>• Sevre-Long®</li> <li>• Kapanol</li> <li>• Sevredol® comprimés filmés</li> <li>• Morphini HCl Streuli® gouttes</li> <li>• Häns Morphini guttae 2 % FH</li> </ul>
<b>Hydromorphone</b>	
Hydromorphone pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Journista®</li> <li>• Palladon® Retard</li> <li>• Palladon® capsules</li> <li>• Hydromorphoni HCl Streuli® gouttes</li> </ul>

<b>Oxycodone</b>	
Oxycodone pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxycodon Sandoz®</li> <li>• Oxycodone Streuli® comprimés retard</li> <li>• Oxycodon-Mepha</li> <li>• Unox Retard</li> <li>• Oxynorm® capsules</li> <li>• Oxynorm® solution</li> <li>• Oxynorm® comprimés orodispersibles</li> </ul>
<b>Oxycodone avec naloxone</b>	
Oxycodone avec naloxone pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxycodon-Naloxon-Mepha Depotabs®</li> <li>• Targin®</li> <li>• Oxycodone-Naloxone Sandoz®</li> <li>• Oxycodon Naloxon Spirig HC®</li> </ul>
<b>Méthadone</b>	
Méthadone pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketalgin® comprimés</li> <li>• Méthadone Streuli® comprimés</li> <li>• Ketalgin® solution</li> <li>• Méthadone Streuli® gouttes</li> </ul>
<b>Lévométhadone</b>	
Lévométhadone à libération immédiate pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L-Polamidon® solution buvable</li> </ul>

La méthadone est le seul principe actif commercialisé sous forme de suppositoire (Ketalgin® suppositoires). Les médicaments sous forme parentérale figurent dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Produits autorisés pour l'administration par voie parentérale, par principe actif

<b>Forme galénique</b>	<b>Produits</b>
<b>Morphine</b>	
Morphine pour voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphin HCl Amino</li> <li>• Morphin HCl « Bichsel »</li> <li>• Morphini HCl Streuli®</li> <li>• Morphin Sulfate Sintetica solution injectable</li> <li>• Morphin HCl Sintetica</li> <li>• Morphin Sulfate Sintetica solution pour perfusion</li> </ul>
<b>Hydromorphone</b>	
Hydromorphone pour voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palladon® INJECT</li> <li>• Hydromorphon HCl solution pour perfusion</li> </ul>
<b>Oxycodone</b>	
Oxycodone pour voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxynorm® Inject</li> </ul>
<b>Buprénorphine</b>	
Buprénorphine pour voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temgesic® solution injectable</li> </ul>
<b>Méthadone</b>	
Méthadone pour voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methadon Sintetica</li> <li>• Méthadone Streuli® solution injectable</li> </ul>

Les médicaments pour l'administration par voie buccale figurent dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Produits autorisés pour l'administration par voie buccale, par principe actif

<b>Forme galénique</b>	<b>Produits</b>
<b>Fentanyl</b>	

Fentanyl pour voie buccale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actiq® comprimés buccaux</li> <li>• Effentora® comprimés buccaux</li> </ul>
<b>Buprénorphine</b>	
Buprénorphine pour voie buccale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temgesic® comprimés sublinguaux</li> </ul>

Les médicaments pour l'administration par voie transdermique figurent dans le tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 : Produits autorisés pour l'administration par voie transdermique, par principe actif

Forme galénique	Produits
<b>Fentanyl</b>	
Fentanyl sous forme de patch matriciel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fentanyl Helvepharm TTS</li> <li>• Durogesic® Matrix</li> <li>• Fentanyl-Mepha Patch matriciel</li> <li>• Fentanyl Sandoz® MAT</li> <li>• Fentanyl Spirig HC® Dispositif transdermique</li> </ul>
<b>Buprénorphine</b>	
Buprénorphine sous forme de patch matriciel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transtec®</li> <li>• Buprenorphin-Mepha Patch transdermique</li> </ul>

## 5.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants et a conclu à un risque de sous-approvisionnement moyen. Les données détaillées prises en considération dans l'analyse sont confidentielles.

## 5.6 Couverture de stock moyenne

La couverture de stock moyenne des fabricants d'opioïdes forts est de 17 mois et demi. Les couvertures de stock exactes sont connues, mais elles sont confidentielles.

## 5.7 Conclusions

Les opioïdes forts présentent généralement un risque de sous-approvisionnement moyen et une nécessité médicale élevée. Les réserves obligatoires actuelles sont cependant très souvent sollicitées, notamment lors de perturbations de l'approvisionnement, et permettent de compléter en partie l'offre sur le marché. Vu le rôle crucial des opioïdes forts dans le traitement des douleurs, décision a été prise de recommander de **soumettre tous les principes actifs de cette catégorie à l'obligation de notifier et à l'obligation de stocker**. La morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, le fentanyl, l'oxycodone avec naloxone et la méthadone sont déjà soumis à ces obligations. **La recommandation formulée se traduira donc par l'ajout de la buprénorphine et la lévométhadone aux listes des principes actifs devant être notifiés et stockés.**

## 6. Opioïdes faibles

### 6.1 Utilisation et consommateurs

Le groupe des opioïdes faibles comprend la péthidine, la tilidine, le tapentadol, le tramadol, le tramadol avec paracétamol, la dihydrocodéine et la codéine avec paracétamol. Outre leur effet agoniste sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ , le tramadol et le tapentadol ont également des propriétés sérotoninergiques et noradrénergiques, qui se traduisent par une action similaire à celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Du point de vue physiopathologique, le tramadol<sup>15</sup> et le tapentadol<sup>16</sup> se prêtent de ce fait aussi au traitement des douleurs neuropathiques<sup>17</sup>, même s'il existe peu de preuves cliniques

<sup>15</sup> Colloca L, Ludman T, Bouhassira D et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17002.doi:10.1038/nrdp.2017.2.

<sup>16</sup> Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, Rauschkolb C. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy : results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 2011;27(1):151.162.

<sup>17</sup> Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, Thieme, 2<sup>e</sup> éd., 2008.

de leur efficacité. Les antidépresseurs tricycliques sont nettement plus adaptés pour ce type d'indication<sup>18</sup>. Les médicaments de la catégorie des antiépileptiques et des antiarythmiques conviennent, eux aussi, au traitement des douleurs neuropathiques<sup>19</sup>.

Comme les opioïdes forts, les opioïdes faibles sont indiqués pour le traitement des **douleurs modérées à sévères**. Étant donné que l'échelle analgésique de l'OMS<sup>20</sup>, qui fait office de référence internationale, place les opioïdes faibles sur un palier distinct, entre les analgésiques non opiacés et les opioïdes forts, il a été décidé de conserver la différenciation entre les deux types d'opioïdes dans l'évaluation de la nécessité médicale et de qualifier la gravité de la pathologie comme moyenne et permettant la survie. Il convient à cet égard de préciser que de nombreux experts dans le traitement des douleurs cancéreuses recourent directement aux opioïdes forts lorsque les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne démontrent pas une efficacité suffisante<sup>21</sup>.

Dans le cadre de l'évaluation de l'urgence du traitement, les opioïdes faibles ont été considérés comme relevant d'un traitement chronique. Le nombre de patients traités par des opioïdes faibles a été estimé à plus de 50 000 sur la base du nombre d'emballages achetés en 2020 (1,4 million d'unités). **La priorisation de cette catégorie de médicaments par les médecins est élevée.**

Les principes actifs du groupe des opioïdes faibles sont avant tout administrés par voie orale, dans des formes galéniques pour lesquelles il existe plusieurs génériques et alternatives thérapeutiques. Ils existent en plusieurs vitesses de libération (libération immédiate ou prolongée) et peuvent être utilisés en médication de base et en médication de réserve.

La péthidine, principe actif qui entre dans la composition de quatre des sept médicaments commercialisés sous forme parentérale, est souvent administrée dans le cadre de l'analgésie postopératoire. La nalbuphine et le tramadol sont également commercialisés sous forme parentérale. Par ailleurs, ils peuvent être remplacés sur le plan thérapeutique par des formes parentérales d'opioïdes forts.

Sous réserve de certaines précautions, les patients souffrant d'une insuffisance rénale peuvent être traités par tramadol<sup>22</sup>. Tous les opioïdes faibles étant métabolisés par le système cytochrome P450 (CYP450), il n'existe pas, à ce jour, de recommandation à valeur générale pour une utilisation en cas d'atteinte hépatique. Il convient d'en tenir compte en particulier lors du traitement des nourrissons ou des enfants, qui ne disposent pas encore d'un système métabolique pleinement développé.

La codéine et la dihydrocodéine sont métabolisées en morphine par le CYP2D6, et le tramadol subit une bioactivation en métabolites actifs par le CYP2D6. En cas d'activité de métabolisation rapide et, surtout, ultrarapide du CYP2D6, les trois principes actifs peuvent entraîner des dépressions respiratoires mortelles (la population caucasienne comprend 1 à 7 % de métaboliseurs rapides et 1 à 4 % de métaboliseurs ultrarapides, mais ce dernier chiffre atteint 30 % dans la population éthiopienne). Il convient notamment de penser à cette variable chez la mère allaitante, la mère et le nourrisson étant susceptibles d'être des métaboliseurs ultrarapides<sup>23,24</sup>.

---

<sup>18</sup> Prise de position de la Société suisse d'anesthésiologie et de réanimation (26.10.2020).

<sup>19</sup> Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, Thieme, 2<sup>e</sup> éd., 2008.

<sup>20</sup> <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=WHO-Stufenschema> (22.07.2021)

<sup>21</sup> Prise de position de la Société suisse d'anesthésiologie et de réanimation (26.10.2020).

<sup>22</sup> [www.stgag.ch/fachbereiche/kliniken-fuer-innere-medizin/klinik-fuer-innere-medizin-am-kantonsspital-frauenfeld/nephrologie/informationen-fuer-aerzte-und-zuweiser/analgetika-bei-niereninsuffizienz/](http://www.stgag.ch/fachbereiche/kliniken-fuer-innere-medizin/klinik-fuer-innere-medizin-am-kantonsspital-frauenfeld/nephrologie/informationen-fuer-aerzte-und-zuweiser/analgetika-bei-niereninsuffizienz/) (20.08.2020)

<sup>23</sup> [www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-25-2013/genetischer-polymorphismus-ist-gefaehrlich-fuer-kinder](http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-25-2013/genetischer-polymorphismus-ist-gefaehrlich-fuer-kinder), 20.08.2020.

<sup>24</sup> [www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/08/07/opioide-in-der-stillzeit-was-apotheker-wissen-sollten](http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/08/07/opioide-in-der-stillzeit-was-apotheker-wissen-sollten), 25.11.2020.

## 6.2 Situation en matière d'approvisionnement

Le groupe des opioïdes faibles comprend les produits figurant dans le tableau 10 ci-dessous :

Tableau 10 : Aperçu des produits dans le groupe des opioïdes faibles, par voie d'administration

Code ATC	Principe actif	Nombre de produits par voie d'administration				
		orale	parenté-rale	buccale	transder-mique	rectale
N02AA08	Dihydrocodéine	1				
N02AB02	Péthidine		4			
N02AF02	Nalbuphine		1			
N02AJ06	Codéine avec paracé-tamol	2				
N02AX01	Tilidine	1				
N02AX02	Tramadol	13	2			2
N02AJ13	Tramadol avec paracé-tamol	4				
N02AX06	Tapentadol	3				

Substitution : afin de tenir compte de l'utilisation des formes galéniques dans la pratique, les opioïdes faibles ont été subdivisés en deux sous-groupes lors de l'analyse : formes orales et suppositoires, d'une part, et formes parentérales, d'autre part.

Les parts de marché ont été calculées sur la base du volume des ventes, en fonction de l'équivalent morphinique.

## 6.3 Génériques

La plupart des opioïdes faibles peuvent être remplacés par d'autres médicaments contenant un principe actif similaire et disponibles sous une forme comparable (cf. tableau 11). Le tapentadol (Palexia®) étant protégé par brevet, il n'existe pas de générique pour ce principe actif. Les formes galéniques pour lesquelles il n'existe pas de possibilité de substitution à base du même principe actif sont mises en évidence **en gras**. En cas de substitution par un générique, il est nécessaire de trouver un principe actif adapté qui soit disponible dans la forme galénique souhaitée. Ce n'est pas toujours chose facile, notamment pour les formes galéniques liquides administrées par voie orale. L'indisponibilité de ce type de formes implique un travail supplémentaire pour le personnel soignant, avec un risque de répercussions négatives sur la qualité du traitement du patient.

Tableau 11 : Aperçu des médicaments substituables

Forme galénique détaillée	Nom du produit (dosage)
<b>Dihydrocodéine solide à li-bération prolongée (voie orale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Codicotin®</b> (60, 90, 60, 120 mg)</li> </ul>
Péthidine injectable (voie pa-rentérale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Péthidine HCl « Bichsel » (50 mg/ml)</li> <li>• Pethidin HCl Amino (50 mg/ml)</li> <li>• Pethidin HCl Sintetica (50 mg/ml)</li> <li>• Péthidine Streuli® (50 mg/ml)</li> </ul>
<b>Nalbuphine injectable (voie parentérale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nalbuphin OrPha solution injectable</b> (10 mg/ml)</li> </ul>
<b>Codéine avec paracétamol solide à libération immédiate (voie orale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Co-Dafalgan® comprimés filmés</b> (30 mg)</li> </ul>
<b>Codéine avec paracétamol liquide à libération immé-diate (voie orale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Co-Dafalgan® comprimés effervescents</b> (30 mg)</li> </ul>
Tilidine liquide à libération im-médiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Valoron®</b> (100 mg/ml)</li> </ul>

Tramadol solide à libération prolongée (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® retard comprimés (50, 100, 150, 200 mg)</li> <li>• Tramadol Helvepharm retard (100, 150, 200 mg)</li> <li>• Tramactil® Uno comprimés à libération modifiée (100, 200 mg)</li> <li>• Tramadol retard Zentiva® (100, 150, 200 mg)</li> <li>• Tramadol-Mepha retard Depotabs (50, 100, 150, 200 mg)</li> <li>• Tramadol Sandoz® retard (100, 150, 200 mg)</li> </ul>
Tramadol solide à libération immédiate pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® capsules (50 mg)</li> <li>• Tramadol Helvepharm capsules (50 mg)</li> <li>• Tramadol-Mepha capsules (50 mg)</li> <li>• Tramadol Sandoz® capsules (50 mg)</li> </ul>
Tramadol liquide à libération immédiate pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® gouttes (100 mg/ml)</li> <li>• Tramadol Helvepharm gouttes (100 mg/ml)</li> <li>• Tramadol-Mepha gouttes (100 mg/ml)</li> <li>• Tramadol Sandoz® gouttes (100 mg/ml)</li> </ul>
Tramadol sous forme de suppositoire (voie rectale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® suppositoires (100 mg)</li> <li>• Tramadol-Mepha suppositoires (100 mg)</li> </ul>
Tramadol sous forme injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol-Mepha solution injectable (50 mg/ml)</li> <li>• Tramal® solution injectable (50 mg/ml)</li> </ul>
Tramadol avec paracétamol solide à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol-Paracétamol-Mepha Lactab® (37.5, 75 mg)</li> <li>• Zaldiar® (37.5 mg)</li> <li>• Tramadol-Paracétamol Sandoz® (37.5 mg)</li> <li>• Tramadol plus Spirig HC® (37.5 mg)</li> </ul>
<b>Tapentadol solide à libération prolongée pour voie orale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Palexia® retard</b> (25, 50, 100, 150, 200, 250 mg)</li> </ul>
<b>Tapentadol solide à libération immédiate (voie orale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Palexia®</b> (50, 75 mg)</li> </ul>
<b>Tapentadol liquide à libération immédiate (voie orale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Palexia® solution buvable</b> (4, 20 mg/ml)</li> </ul>

## 6.4 Substitution thérapeutique

Les principes actifs des opioïdes faibles, qui sont avant tout administrés par voie orale, sont substituables moyennant une prise en compte préalable des besoins des patients. Le tramadol existe également sous forme de suppositoire. Par ailleurs, il existe quelques préparations parentérales, principalement à base de péthidine. La péthidine est souvent utilisée hors indication (*off label use*) pour le traitement du frisson postopératoire, symptôme qui peut toutefois également être pris en charge par l'administration hors indication de clonidine.

Trois principes actifs substituables se partagent le marché des formes parentérales d'opioïdes faibles : la péthidine, la nalbuphine et le tramadol. Ces derniers peuvent également être remplacés sur le plan thérapeutique par des formes parentérales d'opioïdes forts (morphine, hydromorphone, oxycodone, buprénorphine et méthadone).

Les produits sous formes orales figurent dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 : Produits autorisés pour l'administration par voie orale, par principe actif

Forme galénique	Produit
<b>Dihydrocodéine</b>	
Dihydrocodéine pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Codicontin®</li> </ul>
<b>Codéine avec paracétamol</b>	
Codéine avec paracétamol à libération immédiate pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Co-Dafalgan® comprimés effervescents</li> <li>• Co-Dafalgan® comprimés filmés</li> </ul>
<b>Tilidine</b>	
Tilidine à libération immédiate pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoron®</li> </ul>

<b>Tramadol</b>	
Tramadol pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® retard comprimés</li> <li>• Tramactil® Uno comprimés à libération modifiée</li> <li>• Tramadol retard Zentiva®</li> <li>• Tramadol-Mepha retard Depotabs</li> <li>• Tramadol Sandoz® retard</li> <li>• Tramal® capsules</li> <li>• Tramadol Helvepharm capsules</li> <li>• Tramadol-Mepha capsules</li> <li>• Tramadol Sandoz® capsules</li> <li>• Tramal® gouttes</li> <li>• Tramadol Helvepharm gouttes</li> <li>• Tramadol-Mepha gouttes</li> <li>• Tramadol Sandoz® gouttes</li> </ul>
<b>Tramadol avec paracétamol</b>	
Tramadol avec paracétamol à libération immédiate pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol-Paracetamol-Mepha Lactab®</li> <li>• Zaldiar®</li> <li>• Tramadol-Paracetamol Sandoz®</li> <li>• Tramadol plus Spirig HC®</li> </ul>
<b>Tapentadol</b>	
Tapentadol pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palexia® retard</li> <li>• Palexia®</li> <li>• Palexia® solution buvable</li> </ul>

Seuls les médicaments à base de tramadol existent sous forme de suppositoire (cf. tableau 13). Cette forme galénique ne représente qu'une part marginale des ventes d'opioïdes faibles.

Tableau 13 : Produits autorisés pour l'administration par voie rectale, par principe actif

Forme galénique	Produit
<b>Tramadol</b>	
Tramadol pour voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® suppositoires</li> <li>• Tramadol-Mepha suppositoires</li> </ul>

Les médicaments disponibles sous forme parentérale figurent dans le tableau 14 ci-dessous.

Tableau 14 : Produits autorisés pour l'administration par voie parentérale, par principe actif

Forme galénique	Produit
<b>Péthidine</b>	
Péthidine injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Péthidine HCl « Bichsel »</li> <li>• Pethidin HCl Amino</li> <li>• Pethidin HCl Sintetica</li> <li>• Péthidine Streuli®</li> </ul>
<b>Nalbuphine</b>	
Nalbuphine injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nalbuphin OrPha solution injectable</li> </ul>
<b>Tramadol</b>	
Tramadol injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol-Mepha solution injectable</li> <li>• Tramal® solution injectable</li> </ul>

## 6.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants et a conclu à un risque de sous-apvisionnement faible à moyen. Les données détaillées prises en considération dans l'analyse sont confidentielles.

## 6.6 Couverture de stock moyenne

La couverture de stock moyenne des fabricants d'opioïdes faibles est de 22 mois et demi. Les couvertures de stock exactes sont connues, mais elles sont confidentielles.

## 6.7 Conclusions

Les opioïdes faibles présentent un risque de sous-approvisionnement faible à moyen et une nécessité médicale moyenne. Selon les critères de la matrice de risque, la dihydrocodéine, la péthidine, la nalbuphine, l'association de codéine et de paracétamol ainsi que certaines formes commercialisées de médicaments à base de tapentadol devraient être soumises à l'obligation de notifier. En revanche, l'obligation de notifier et l'obligation de stocker ne s'imposeraient pas pour la tilidine, le tramadol et l'association de tramadol et de paracétamol. Néanmoins, en raison de la large part de marché de ces principes actifs, d'une part, et des médicaments à base de tramadol faisant l'objet d'un co-marketing, d'autre part, proposition est faite de soumettre **tous les opioïdes faibles à l'obligation de notifier**. La mise en œuvre de cette recommandation entraînera la suppression du stockage obligatoire pour la péthidine (qui sera uniquement soumise à l'obligation de notifier).



## 7. Récapitulatif

La section Médicaments recommande :

- de soumettre l'ensemble des opioïdes forts à l'**obligation de notifier** et à l'**obligation de stocker**, en ajoutant les substances suivantes aux listes des principes actifs soumis à ces obligations :

buprénorphine (code ATC N02AE01)  
lévométhadone (code ATC N07BC05)

- de **supprimer le stockage obligatoire** pour le principe actif suivant, classé dans la catégorie des opioïdes faibles :

péthidine (code ATC N02AB02)

- de soumettre tous les opioïdes faibles (cf. tableau 15) à l'**obligation de notifier** :

Tableau 15 : Liste des codes ATC5 des opioïdes faibles soumis à l'obligation de notifier

Code ATC	Principe actif
N02AA08	Dihydrocodéine (excepté antitussifs)
N02AB02	Péthidine
N02AF02	Nalbuphine
N02AX01	Tilidine
N02AJ06	Codéine avec paracétamol
N02AX02	Tramadol
N02AJ13	Tramadol avec paracétamol
N02AX06	Tapentadol