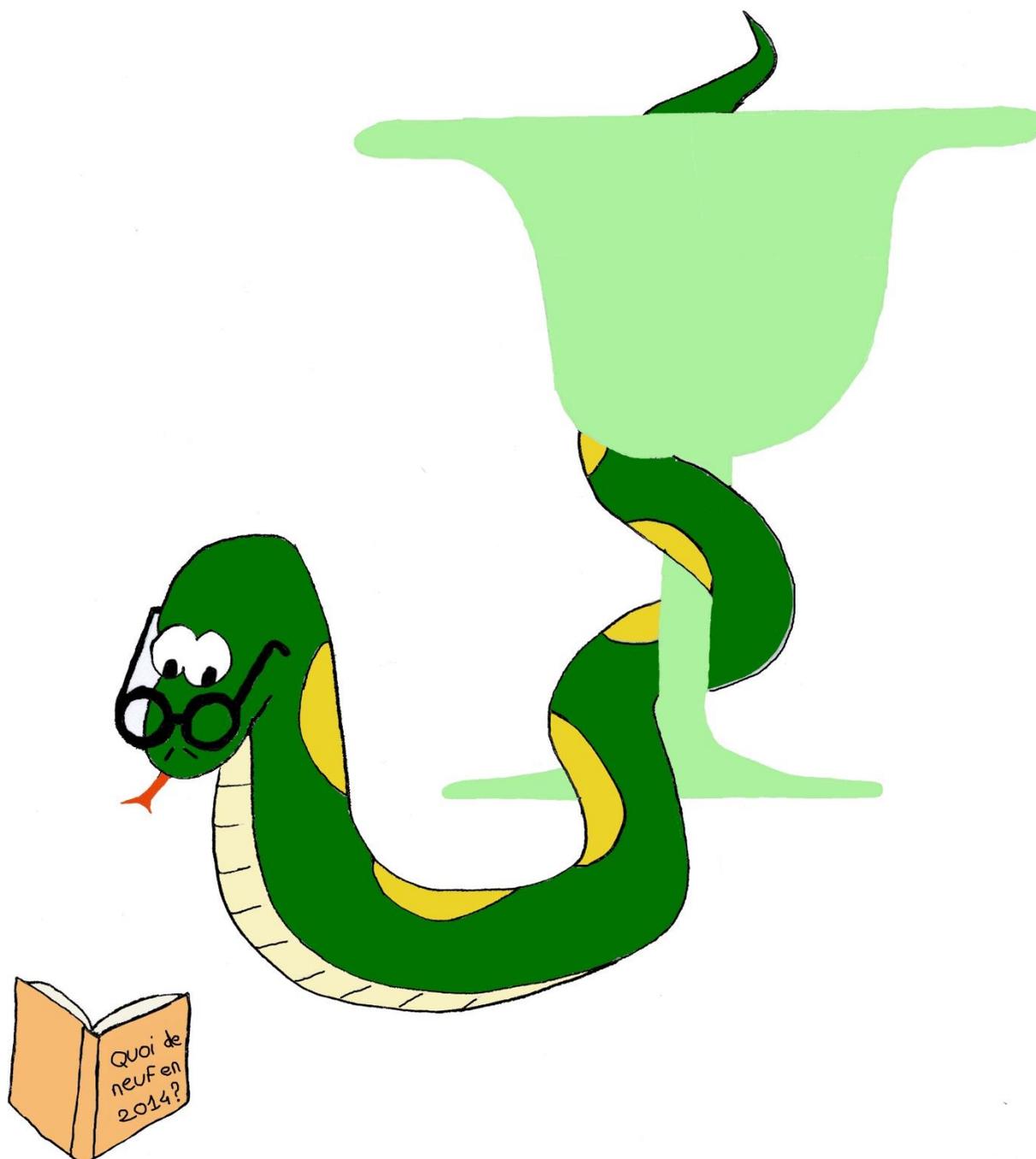


Quoi de Neuf en 2014 ?



Quoi de Neuf en 2014?

Rédacteurs

Dr Christophe ROBERGE	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
Dr Sophie FEDRIZZI	Pharmacien	Centre Régional de Pharmacovigilance Caen
Dr Mathieu COLOMBE	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
Dr Valérie AUCLAIR	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
Dr Cécile GABRIEL-BORDENAVE	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
Dr Josiane STARACE	Pharmacien honoraire	
Dr Françoise GUILLOT	Pharmacien honoraire	
Simon RODIER	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Anaïs REICHLING	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Julie DELVOYE	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Claire CHATRON	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Léa HAMEL SENEAL	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Florian LE CAIGNEC	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Clémentine DUPUIS	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Nadia GUYOCHET	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Alexis LANDRY	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen

Elaboré pour la commission du médicament de l'E.P.S.M. de Caen et présenté dans le cadre des formations de l'UTIP Normandie (ex E.P.U. Pharma Basse-Normandie)

Quoi de Neuf est un ouvrage de synthèse sur l'actualité thérapeutique de l'année écoulée réalisé annuellement depuis 1987 à l'initiative de Josiane STARACE, Pharmacien Praticien Hospitalier.

Nous remercions Clémentine DUPUIS pour cette couverture !

Malgré le soin extrêmement attentif apporté à l'analyse des informations scientifiques et à la relecture de cet ouvrage, une erreur ou une coquille ont pu s'y glisser. Selon l'usage, nous déclinons toute responsabilité et remercions par avance les lecteurs de bien vouloir nous signaler une éventuelle erreur.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

SOMMAIRE

NOUVEAUX PRINCIPES ACTIFS	4
CANCEROLOGIE	4
CARDIOLOGIE	5
DERMATOLOGIE.....	5
GASTRO-ENTEROLOGIE.....	6
HEMATOLOGIE	7
INFECTIOLOGIE	8
NEUROLOGIE	12
PNEUMOLOGIE	13
RADIOPHARMACIE.....	14
UROLOGIE	14
DIVERS	15
ANTIRETROVIRAUX EN 2015	16
SORTIE DE RESERVE HOSPITALIERE	18
CHANGEMENTS D'INDICATIONS ET DE POSOLOGIES	20
RESTRICTIONS D'INDICATIONS.....	20
EXTENSIONS D'INDICATIONS.....	21
MODIFICATIONS DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.....	31
MODIFICATION POSOLOGIQUE OU DE LA VOIE D'ADMINISTRATION	33
RAPPELS DE BONNE PRATIQUE	34
DIVERS	36
NOUVELLES FORMES / NOUVEAUX DOSAGES	36
NOUVELLES ASSOCIATIONS.....	39
NOUVEAUX CONDITIONNEMENTS	40
CHANGEMENT DE NOMS.....	41
NOUVELLES COPIES.....	42
PHARMACOVIGILANCE	44
EFFETS IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANES	44
EFFETS CARDIOVASCULAIRES	45
EFFETS DIGESTIFS	48
EFFETS GYNECOLOGIQUES, FERTILITE ET GROSSESSE	49
EFFETS HEMATOLOGIQUES ET SUR L'HEMOSTASE.....	50
EFFETS METABOLIQUES	50
EFFETS NEUROLOGIQUES	51
EFFETS OCULAIRES.....	52
EFFETS OSTEOMUSCULAIRES.....	52
EFFETS PSYCHIQUES.....	53
EFFETS PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES	53
EFFETS RENAUX ET UROLOGIQUES	54
TUMEURS/CANCERS	54
SURDOSAGES/INTOXICATIONS	54
MESUSAGES, ERREURS	54
DIVERS	55
DES RETRAITS DU MARCHE	56
ET DES RETOURS	58
INDEX	59
SOURCES DOCUMENTAIRES	64
ABREVIATIONS STANDARDISEES	65

NOUVEAUX PRINCIPES ACTIFS

CANCEROLOGIE

- **KADCYLA 100 ET 160 MG PDRE PERF IV**

Trastuzumab-Emtansine

Liste I A l'hôpital

Lab. Roche

Prescription réservée oncologues

Indiqué en monothérapie chez l'adulte atteint **d'un cancer du sein HER 2 positif métastatique ou localement avancé non résecable**, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant sa fin.

Il allie spécificité antitumorale en se fixant sur le récepteur HER 2 et activité cytotoxique en inhibant les microtubules, au sein des cellules malignes surexprimant le récepteur HER 2.

La dose recommandée est 3,6mg/Kg de poids corporel en perfusion IV toutes les 3 semaines. Les patients doivent être traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Les effets indésirables les plus fréquents sont thrombocytopenie, augmentation des enzymes hépatiques, nausées et infections.

Cons : 4°C

ASMR II (importante) en monothérapie comparée à l'association lapatinib (TYVERB) + capecitabine (XELODA) en termes de survie sans progression, de survie globale et de tolérance.

[HAS][P sept]

- **XTANDI 40 MG CAPSULE MOLLE**

Enzalutamide

Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Astellas Pharma

Prescription initiale hospitalière annuelle

réservée oncologues - Renouvellement non restreint

Antiandrogène non stéroïdien, indiqué dans le **cancer métastatique de la prostate résistant à la castration** ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel

La dose recommandée est de **160 mg en une seule prise quotidienne** avec ou sans nourriture.

En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effets indésirables intolérables, il convient de suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 ou 80 mg).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite

à 80 mg en une prise quotidienne.

Principaux EI : diarrhée, bouffées de chaleur, anémie, douleurs musculaires, céphalées.

ASMR III (modérée) comme l'abiraterone (ZYTIGA) – Alternative à celle-ci en raison d'un profil d'EI différent.

[ANSM nov 2013][P mai][HAS]

- **GIOTRIF 20, 30, 40 ET 50 MG CP**

Afatinib

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab. Boehringer France

Prescription réservée oncologues

Inhibiteur de tyrosines kinases anti-EGFR et anti HER-2, indiqué en monothérapie dans le traitement de l'adulte naïf d'inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR atteint d'un **cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, qui présente une ou des mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR**. Le statut mutationnel de l'EGFR doit être établi avant le début du traitement.

La posologie recommandée est de 40 mg une fois par jour SANS nourriture (au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après un repas).

Le profil d'EI est le même que pour les autres inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR : diarrhée et atteintes cutanéomuqueuses chez la plupart des patients ; puis des EI oculaires, hépatiques, pneumopathies interstitielles, quelques insuffisances cardiaques...

C'est un substrat de la PgP

ASMR V (aucune) pas d'avantage clinique démontré dans cette indication par rapport aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib TARCEVA et gefitinib INRESSA)

[HAS fev 2014][P janv 2015]

CARDIOLOGIE

- **CLEVIPREX 0.5 MG/ML, EMULSION INJ PERF IV**

Clevidipine

Liste I

A l'hôpital

Lab. The Medicines Company

Antihypertenseur, inhibiteur calcique appartenant à la famille des dihydropyridines indiqué pour la **réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte peri opératoire**.

Posologie : 2mg/h jusqu'à obtention de l'objectif tensionnel.

L'émulsion lipidique expose à des réactions d'hypersensibilité en cas d'allergie au soja, à l'œuf ou aux cacahuètes.

Cons : 4°C

ASMR V (aucune) par rapport aux deux comparateurs cliniquement pertinents, nitroprussiate de sodium ou nicardipine, pour la réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire.

[P juil][HAS]

DERMATOLOGIE

- **PICATO 150µG/G ET 500 µG/G GEL TOPIQUE**

Mebutate d'ingenol

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab. Leo pharma

Ester diterpénique extrait du latex de l'euphorbe des jardins (*Euphorbia peplus*). Indiqué dans le traitement topique de la **kératose actinique sans hyperkératose ni hypertrophie chez l'adulte**.

Posologie : un tube de gel **150 µg/g** une fois/j sur la zone atteinte pendant 3 jours consécutifs, pour le **visage et le cuir chevelu**. Un tube de gel **500 µg/g** une fois/j sur la zone atteinte pendant 2 jours consécutifs, pour le **tronc et les membres**.

EI : réactions cutanées étendues, troubles oculaires et péri-oculaires si application près des yeux, embryotoxique.

Cons : 4°C

NB : Après utilisation, le tube doit être jeté et les mains lavées à l'eau et au savon.

ASMR V (aucune) en l'absence de donnée comparative par rapport à la cryothérapie à l'azote liquide (traitement de référence) et aux traitements médicamenteux des kératoses actiniques.

[HAS][VP fev][P juin]

- **EFFALA 8 MG EPLATRE MEDICAMENTEUX DE 4CM²**

Acide 5-aminolevulinique

Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Galderma international

Cytotoxique photosensibilisant, indiqué dans les **kératoses actiniques légères du visage et du cuir chevelu** dont le diamètre n'excède pas 1,8cm. Alternative à la crème ;

Posologie : jusqu'à 6 emplâtres par séance de thérapie photodynamique ; 4 heures après la pose, ôter l'emplâtre et exposer à la lumière rouge.

ASMR IV (mineure) en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.

[P mars]

GASTRO-ENTEROLOGIE

- **ALOXI 250µG SOL INJ IV**

Palonosetron

Liste I A l'hôpital

Lab. Helsinn Birex Pharmaceuticals

Antiémétique, antagoniste des récepteurs 5HT₃ de la sérotonine, indiqué chez l'adulte dans la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses modérément et hautement émétisantes. Les 3 essais versus autres sétrons (ondansetron, dolasetron) ont montré sa non-infériorité.

Il s'utilise à la posologie de 250µg en administration unique sous forme de bolus IV, 30 minutes environ avant le début de la chimiothérapie.

Son profil d'effets indésirables est commun aux autres sétrons, principalement constitué de céphalées, bouffées de chaleur, hoquets, vertiges, vision trouble, convulsions, troubles extrapyramidaux, troubles cardiaques dont allongement de l'espace QT, constipation et élévation des transaminases.

ASMR IV (mineure) en termes d'efficacité par rapport à l'ondansetron, en prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses **modérément émétisantes**.

ASMR V (aucune) par rapport à l'ondansetron en prévention de nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anti-cancéreuses **hautement émétisantes**.

[P janv][HAS]

- **ENTYVIO 300 MG PDRE PERF IV**

Vedolizumab

Liste I A l'hôpital, rétrocéderable

Lab. Takeda France

Prescription réservée hépato-gastro-entérologues et internistes

Anticorps monoclonal humanisé antagoniste spécifique de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Il bloque l'interaction entre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et une molécule d'adhérence exprimée sur les cellules endothéliales vasculaires de l'intestin dont la fonction est de diriger les lymphocytes lors de leur entrée dans les tissus lymphoïdes muqueux. Cette action empêche la domiciliation et la migration des lymphocytes dans l'intestin et limite l'inflammation.

Indiqué dans le traitement des adultes atteints de **rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn active modérée à sévère, présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α** (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).

ASMR IV (mineur) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

ASMR V (absence) chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

[IL juil][HAS]

- **ORPHACOL 50 ET 250 MG GELULE**

Acide cholique

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable

Lab Cell Therapies Research et Services (CTRS)

Prescription réservée gastro-entérologues et hépatologues

Médicament orphelin

Indiqué dans le traitement du **déficit enzymatique lors de la synthèse d'acides biliaires** de type 1 ou 2 dès l'âge de 1 mois (une centaine de cas dans l'UE), maladie très rare.

Ce déficit enzymatique entraîne l'accumulation de métabolites anormaux responsables de cholestase grave puis d'une insuffisance hépato cellulaire évolutive irréversible presque toujours létale en l'absence de traitement.

L'apport d'acide cholique exogène va permettre un rétablissement du flux biliaire qui va entraîner la sécrétion et l'élimination biliaire des métabolites toxiques. Il va également permettre par rétrocontrôle négatif une diminution de la production des métabolites toxiques. La correction de la malabsorption intestinale des graisses et des vitamines liposolubles va permettre une amélioration de la croissance de l'enfant. La posologie est à adapter en fonction du profil chromatographique des acides biliaires sanguins et/ou urinaires. Les gélules peuvent être ouvertes.

Une surveillance est nécessaire tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois les 3 années suivantes et enfin annuellement.

CIA avec le phénobarbital (antagonisme)

ASMR I (majeure) en l'absence d'alternative thérapeutique autre que la greffe hépatique pour ces déficits héréditaires à l'évolution létale dans les premières années en l'absence de traitement.

[HAS][P nov]

HEMATOLOGIE

- **BOSULIF 100 ET 500 MG CP**

Bosutinib

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab. Pfizer

PIH semestrielle et renouvellement réservés hématologues et oncologues

Médicament orphelin

Nouvel **Inhibiteur de Tyrosine Kinase (TKI) anti bcr-abl**, transcrit anormal à l'origine de **la Leucémie Myéloïde Chronique**) (LMC). Il est indiqué en situation d'échec d'un ou plusieurs TKI et lorsque le traitement de 1^{ère} ligne (imatinib) et de 2^{ème} ligne (nilotinib, dasatinib) sont considérés comme inappropriés.

Les patients ont tous subi des effets indésirables, jugés graves dans 2/3 des cas. Le profil d'EI est celui des autres TKI, avec des troubles hématologiques, hémorragies gastro-intestinales, infections, œdèmes et épanchements sévères, troubles cardiovasculaires et réactions cutanées. Il provoque également des diarrhées, des vomissements et des troubles hépatobiliaires fréquents.

Il expose à de nombreuses interactions, étant substrat du CYP 450 3A4 et de la PgP.

Une surveillance régulière de la fonction hépatique et de l'intervalle QT est recommandée.

ASMR V (aucune) compte tenu des données limitées à une étude de phase I/II non comparative,

[P janv][HAS]

- **IMBRUVICA 140 MG GELULES**

Ibrutinib Liste I A l'hôpital, rétrocédable
 Lab Janssen Cilag Prescription réservée hématologues

Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) impliquée dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B. Indiqué chez l'adulte en cas de **lymphome à cellules du manteau (LCM)** en rechute ou réfractaire, ou d'une **leucémie lymphoïde chronique (LLC)** ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.

Posologie :

- pour le traitement du LCM, 560 mg (soit 4 gélules) une fois par jour ;
- pour le traitement de la LLC, 420 mg (soit 3 gélules) une fois par jour.

EI: troubles digestifs, infection des voies respiratoires supérieures, neutropénie.

IAM : avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4

ASMR indéterminée

[THE][VP dec]

- **ZYDELIG 100 ET 150 MG CP**

Idelalisib Liste I A l'hôpital, rétrocédable (post-ATU)
 Lab. Gilead Sciences Prescription réservée hématologues
 Médicament orphelin

Antinéoplasique, inhibiteur sélectif de PI3K-delta actif par voie orale, indiqué dans :

- la **leucémie lymphoïde chronique**, en association au rituximab ;
- le **lymphome folliculaire réfractaire** à deux lignes de traitement antérieur, en monothérapie.

Posologie : 150mg, par voie orale, 2 fois /j jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Surveillance hépatique : ALAT, ASAT et bilirubine totale toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois.

ASMR indéterminée

[VP oct]

- **NOVOEIGHT 250, 500, 1000, 1500, 2000, 3000 UI PDRE PERF IV**

Turoctocog alfa Liste I A l'hôpital, rétrocédable
 Lab Novo Nordisk PIH réservée médecins expérimentés dans le traitement de l'hémophilie

Concentré de facteur VIII de coagulation humaine recombinant, indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

La vitesse d'injection est de 1 à 2 ml/min et déterminée en fonction du niveau de confort du patient.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres facteurs VIII

[P mai][HAS]

INFECTIOLOGIE

- **SOVALDI 400 MG CP**

Sofosbuvir Liste I A l'hôpital, rétrocédable
 Lab. Gilead Sciences Prescription réservée gastroentérologues, hépatologues, internistes, infectiologues

Antiviral actif contre le **virus de l'hépatite C (VHC)**, appartenant à une nouvelle classe thérapeutique (analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C, inhibiteur de la polymérase NS5B), ayant une action directe pan-génotypique (actif sur tous les génotypes du VHC : 1, 2, 3, 4, 5 et 6).

Il s'administre en **prise unique journalière**, en association à la ribavirine seule en cas de génotype 2 ou 3 ou en association à l'interféron pégylé (PEG) + ribavirine (RBV) pour les génotypes 1, 3, 4, 5 ou 6. Il s'agit d'un **traitement de l'hépatite C chronique de l'adulte** permettant chez certains patients une prise en charge sans interféron et avec une durée de traitement réduite (12 à 24 semaines versus 24 à 48 semaines avec les traitements actuels).

IAM : avec les inducteurs de la glycoprotéine P (rifampicine, millepertuis) responsables de sous-doses
Posologie recommandée : 400 mg une fois/j pendant le repas.

Ne pas écraser ni croquer en raison du gout amer du principe actif.

ASMR II (importante) en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine, dans la prise en charge de l'ensemble des adultes infectés par le VHC, excepté pour les patients de génotype 3 naïfs de traitement antiviral.

ASMR III (modérée) dans la prise en charge des adultes infectés par un VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral.

[HAS][VP fev][P oct]

- **HARVONI 90/400 MG CP**

Ledipasvir / Sofosbuvir

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab Gilead Sciences

Prescription réservée gastro-entérologues, hépatologues, internistes et infectiologues

Antiviral actif contre le **VHC** systémique analogue nucléotidique à action directe, inhibiteur NS5A et NS5B du VHC. L'utilisation de l'association a été étudiée pour les génotypes de 1, 3 et 4

Indiqué dans le traitement des adultes atteints de **VHC chronique** et :

- présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC)
- OU sur liste d'attente pour une transplantation hépatique
- OU ayant subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par VHC
- OU ayant subi une transplantation rénale.

Posologie : 1 comprimé à 90 mg/400 mg /j pendant 12 semaines +/- ribavirine.

EI : fatigue, céphalées.

IAM : le ledipasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp et peut augmenter l'absorption intestinale des substrats de ces transporteurs. Par ailleurs, le ledipasvir et le sofosbuvir sont des substrats du transporteur de médicaments P-gp et de la BCRP. Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine ou la phénytoïne) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du ledipasvir et du sofosbuvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de l'association. Ils ne doivent pas être administrés avec ce médicament.

ASMR indéterminée

[THE]

- **DAKLINZA 30 ET 60 MG CP**

Daclatasvir

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Bristol-Myers Squibb

Prescription réservée gastroentérologues, hépatologues, internistes, infectiologues

Antiviral à action directe, inhibiteur de la protéine non-structurale 5A (NS5A), indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de **l'infection chronique par le VHC**. Son efficacité a été démontrée contre les génotypes 1 à 4 du virus de l'hépatite C.

Posologie : 60 mg 1fois/j pendant 12 à 24 semaines, en association.

- Sofosbuvir en présence d'un génotype VHC 1 ou 4, chez des patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée
- Sofosbuvir et ribavirine, en présence d'un génotype 3, chez des patients avec cirrhose compensée et/ou en cas d'échec à un traitement Peg-IFN α et Ribavirine* en présence d'un génotype 4
 - pour les patients de <75kg : 1000 mg de ribavirine
 - pour les patients de >75kg : 1200 mg de ribavirine

CI : inducteurs puissants du CYP 3A4 et du transporteur de la glycoprotéine P (phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, rifampicine...), millepertuis

Précaution d'emploi : contraception efficace jusqu'à 5 semaines après la fin du traitement

ASMR IV (mineure) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4.
[VP oct][HAS]

- **OLYSIO 150 MG GELULE**

Simeprevir

Lab. Janssen Cilag

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Prescription réservée gastroentérologues, hépatologues, internistes, infectiologues

Antiviral à action directe, inhibiteur spécifique de la sérine protéase NS3/4A du **VHC**, essentielle pour la réplication virale indiqué **en association** avec d'autres médicaments (peg-interféron alfa, ribavirine, sofosbuvir) dans le traitement de **l'hépatite C chronique de génotype 1 et 4 chez l'adulte**.

Lorsqu'un traitement par simeprevir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine est envisagé chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a, les patients doivent être testés à la recherche du polymorphisme NS3 Q80K avant l'instauration du traitement.

Posologie : **1 gélule /j pendant 12 semaines**, à prendre **pendant les repas**.

ASMR IV (mineure) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4.
[VP juin][THE juin][HAS]

- **MABELIO 500 MG PDRE PERF IV**

Ceftobiprole

Lab. Basilea Medical

Liste I A l'hôpital

Antibiotique bactéricide de la famille des **céphalosporines**, présentant une activité sur :

- Les bactéries Gram+ (*Staphylococcus aureus* dont les souches résistantes à la méticilline, *Streptococcus spp*, *Streptococcus pneumoniae* dont les souches résistantes aux pénicillines et à la ceftriaxone) ;
- Les bactéries Gram- (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae et parainfluenzae*) non sécrétant de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).

Indiqué chez l'adulte (>18 ans) dans le traitement des infections suivantes :

- **Pneumonies nosocomiales (PN) à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)**
- **Pneumonies communautaires (PC)**

Dose recommandée : 500 mg, en perfusion IV de 2 heures toutes les 8 heures. Pour la PC, le passage à un antibiotique oral adapté peut être envisagé après au moins 3 jours de traitement.

ASMR V (aucune) par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

SMR insuffisant dans la prise en charge des Pneumonies Communautaires
[HAS]

- **TIVICAY 50 MG CP**

Dolutegravir

Lab. Viiv Healthcare

Liste I En ville et à l'hôpital, rétrocédable

PIH annuelle

Inhibe l'intégrase du VIH en se liant à son site actif et bloque l'étape de transfert de brin lors de l'intégration de l'ADN rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH. Indiqué en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection / VIH, chez l'adulte et l'adolescent **> 12ans**.

La posologie est adaptée en fonction du profil virologique du patient et la prise d'autres médicaments.

La posologie recommandée est de **50 mg 1 fois/j**. Doit être administré à raison de **50 mg 2 fois/j** en cas de prise concomitante avec certains médicaments inducteurs du CYP 3A4 ou de la Pgp, comme

l'efavirenz, la nevirapine, l'association tipranavir/ritonavir ou la rifampicine.

Chez l'adulte infecté par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, la décision d'utiliser le dolutegravir doit être basée sur le profil de résistance aux inhibiteurs d'intégrase. Dans cette population, l'administration concomitante de dolutegravir et de certains médicaments (efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine) doit être évitée.

Il peut être pris **avec ou sans nourriture**. En présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, il doit être préférentiellement pris avec de la nourriture pour augmenter l'exposition (en particulier chez les patients porteurs de mutations Q148).

EI psychiques, cutanés et hépatiques

ASMR III (modérée) chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutegravir.

ASMR IV (mineure) chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase.

[VP avr][HAS][P juin] cf. page 16, Antirétroviraux en 2015

- **STRIBILD 150/150/200/245 MG CP**

*Elvitegravir Cobicistat,
Emtricitabine, Tenofovir*

Liste I En ville et à l'hôpital, rétrocédable
PIH annuelle

Lab. Gilead Sciences

Trithérapie contre l'infection par le VIH-1 constituée de l'association fixe de 4 molécules :

- une nouvelle molécule de la classe des inhibiteurs d'intégrase, l'elvitegravir (EVG)
- un nouveau potentialisateur pharmacocinétique (dépourvu d'activité antirétrovirale), le cobicistat (COBI), permettant d'augmenter la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination d'elvitegravir et de l'utiliser en **une prise unique quotidienne**.
- 2 inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) : l'emtricitabine et le tenofovir, déjà commercialisés en France depuis plusieurs années.

Indiqué pour le traitement de **l'infection par le VIH-1 chez l'adulte naïf de tout traitement antirétroviral et infecté par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation** connue pour être associée à une résistance aux antirétroviraux contenus dans cette association.

Chez les patients naïfs, en raison de la simplicité d'utilisation (1 cp/j, **avec de la nourriture**) et de la démonstration d'une efficacité comparable à celle des traitements de référence, avec une bonne tolérance à court et moyen terme, cette association représente une alternative satisfaisante sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et d'une bonne observance. Ces 2 derniers éléments associés aux possibles interactions liées au cobicistat, devraient limiter son usage en 1^{ère} intention.

Cette association est proposée comme une nouvelle modalité thérapeutique en alternative à la trithérapie ISENTRESS + TRUVADA, lorsqu'une stratégie de traitement avec inhibiteur d'intégrase est envisagée, uniquement chez le patient adulte naïf de traitement antirétroviral.

ASMR V (aucune) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral

[HAS][VP mars][THE avril][P mai] cf. page 16, Antirétroviraux en 2015

- **ZUTECTRA 500 UI/ML SOL INJ SC EN SER PREREMPLIE DE 1ML**

*Immunoglobuline humaine G + A
de l'hépatite B*

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Biotest

Nouvelle immunothérapie indiquée pour prévenir une réinfection par le virus de l'**hépatite B chez l'adulte** négatif pour l'ADN du VHB, 6 mois au moins après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par le virus de l'hépatite B.

L'utilisation concomitante d'agents virostatiques adéquats doit être envisagée, si nécessaire, comme prophylaxie standard de la réinfection par le virus de l'hépatite B.

La voie d'administration sous-cutanée permet d'envisager un traitement à domicile après un apprentissage du patient ou du soignant.

Posologie :

- Poids corporel < 75kg : 500 UI par semaine, soit 1ml (1 seringue préremplie).
- Poids corporel supérieur ou égal à 75kg : 1000 UI par semaine, soit 2 fois 1mL (2 seringues préremplies).

Cons : 4°C. Avant utilisation, la seringue doit être amenée à température ambiante.

ASMR IV (mineure) ; contrairement à l'autre immunoglobuline humaine de l'hépatite B disponible, IVheBex 5000 UI/ 10 ml administrée par voie intraveineuse, ZUTECTRA sous-cutané, qui peut être auto administré, ne peut être utilisé qu'au moins 6 mois après la greffe (l'efficacité de ZUTECTRA n'a pas été étudiée chez des patients greffés depuis moins de 6 mois).

[VP sept][HAS]

NEUROLOGIE

- **SELINCRO 18 MG CP**

Nalmefene

Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Lundbeck

Remb 30%

Antagoniste de récepteurs opioïdes, chimiquement proche de la naltrexone/REVIA, indiqué pour **réduire la consommation d'alcool** chez l'adulte ayant une dépendance à l'alcool à risque élevé, persistant 2 semaines après l'évaluation initiale. Les patients ne doivent pas présenter de symptômes physiques de sevrage et ne doivent pas avoir besoin d'un sevrage immédiat. La **dose maximale est d'1 cp /j**, pendant ou en dehors des repas. Le comprimé doit être pris **lorsque le patient en ressent le besoin**, de préférence avant le moment où il anticipe une consommation d'alcool. Si le patient a commencé à boire de l'alcool, le comprimé devra être pris dès que possible.

C'est un modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différente sur les récepteurs μ , delta et kappa (activité antagoniste sur μ et delta ; et agoniste partielle sur kappa).

Lors des essais cliniques, le nalmefene n'a pas été comparé aux médicaments de référence, acamprosate et naltrexone. Son efficacité, **évaluée contre placebo**, montre une faible diminution du nombre de journées de consommation élevée d'alcool et une quantité d'alcool ingérée par jour plus faible que sous placebo. Cependant, entre un tiers et la moitié des patients ont arrêté prématurément leur traitement, ce qui affaiblit le niveau de preuve. Ces arrêts étaient pour certains dus aux effets indésirables, avec principalement des insomnies, des vomissements et des vertiges. 10% de ces effets indésirables étaient jugés graves. Avaler le comprimé entier sans l'écraser ni le diviser.

Conditionnement ambigu qui expose à la prise d'une dose double (DCI et dosage sur la portion de 2 cp).

ASMR IV (mineure) par rapport à une prise en charge psychosociale seule.

[P janv et dec][HAS][VP sept]

- **FYCOMPA 2, 4, 6, 8, 10 OU 12 MG CP**

Perampanel

Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Eisai

Antiépileptique, antagoniste des récepteurs AMPA du glutamate. Indiqué **en association** dans le traitement des **crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire** chez des patients épileptiques âgés de **12 ans et plus**.

Posologie : 1 fois/j avant le coucher avec ou sans nourriture. Ne pas croquer ni écraser.

Le traitement doit être instauré à la dose de 2 mg/j qui peut être augmentée par palier d'au moins 2 semaines de 2 mg/j (1 semaine si le perampanel est associé à des inducteurs enzymatiques)

jusqu'à une posologie maximale de 12 mg/j.

EI : irritabilité, agressivité, troubles de la vigilance et de la coordination, prise de poids.

IAM : à la dose de 12 mg/j, peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

ASMR V (aucune) en l'absence d'étude comparative avec d'autres antiépileptiques utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie partielles.

[P mars][HAS]

- **TECFIDERA 120 ET 240 MG GELULE DE MICRO CP GASTRO RESISTANTS**

Dimethylfumarate

Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Biogen France SAS

Prescription réservée neurologues

Indiqué dans le traitement de la **sclérose en plaques de forme rémittente récurrente**. Il agit par activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2. Il augmente ainsi l'expression des gènes antioxydants NRF2 dépendants. La dose initiale est de 120 mg deux fois/j. Après 7 jours de traitement, la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg deux fois/j, à prendre au moment des repas.

Ne pas écraser, ouvrir, dissoudre, sucer ou mâcher la gélule ou son contenu.

Effets indésirables : gastrointestinaux, bouffées congestives, lymphopénies parfois graves.

ASMR V (aucune) en l'absence d'études comparative directe avec les IFN- β ou l'acétate de glatiramère

[HAS][P nov]

- **AUBAGIO 14 MG CP**

Teriflunomide

Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Genzyme S.A.S

Prescription réservée neurologues

Immunomodulateur, métabolite actif prédominant du leflunomide/ARAVA, indiqué pour le **traitement de fond à visée préventive de l'adulte atteint d'une forme rémittente de sclérose en plaques (SEP-RR)**.

Posologie : 14 mg/j

EI : grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, paresthésies, diarrhée, augmentation des ALAT, nausées et alopecie. Un dosage des enzymes hépatiques doit être effectué à l'instauration du traitement puis à intervalles réguliers.

CI : grossesse. Une contraception efficace devra être instaurée pendant et après le traitement jusqu'à l'obtention de concentrations plasmatiques inférieures à 0.02 mg/L.

Demi-vie d'élimination longue (19 jours) susceptible de créer des IAM longtemps après son arrêt.

IAM nombreuses à prévoir (inhibe le CYP 2C8 et induit le CYP 1A2).

ASMR V (aucune) en l'absence d'études comparative directe avec les IFN- β ou l'acétate de glatiramère

[HAS][P nov]

PNEUMOLOGIE

- **ADEMPAS 0.5, 1, 1.5, 2 ET 2.5 MG CP**

Riociguat

Liste I A l'hôpital

Lab. Bayer Santé

Prescription réservée cardiologues, pneumologues et internistes

Médicament orphelin

Le riociguat rétablit la voie NO-sGC-GMPc et aboutit à une production intracellulaire accrue de GMPc. Il est indiqué :

- Chez l'adulte présentant une **hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)** inopérable ou une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort (patients en classe fonctionnelle OMS II à III).
- Chez l'adulte en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline présentant une **hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)** en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable ou associée à une connectivite.

La dose initiale recommandée est de 1 mg trois fois par jour pendant 2 semaines en respectant un intervalle d'environ 6 à 8 heures entre chaque prise. Elle sera ensuite augmentée de 0,5 mg trois fois par jour toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour. Chez certains patients présentant une HTAP, la dose de 1,5 mg trois fois par jour peut suffire.

La riociguat est métabolisé par le CYP 1A1 notamment qui intervient dans la formation du métabolite principal du riociguat dans le foie et les poumons. Attention car ce CYP est induit par des hydrocarbures aromatiques polycycliques, présents par exemple dans la fumée de cigarette. Le riociguat est également métabolisé par le CYP3A4.

ASMR IV (mineure) dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique en classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, en l'absence d'alternative thérapeutique.

ASMR V (aucune) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III, par rapport aux traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles

[THE avr][HAS]

RADIOPHARMACIE

- **XOFIGO 1000 KBQ/ML SOL PERF IV**

Dichlorure de radium

Liste I A l'hôpital

Lab Bayer Santé

Médicament **radiopharmaceutique**, contenant une substance radioactive, le dichlorure de radium-223. Sa fraction active se comporte comme le calcium et cible sélectivement l'os et plus spécifiquement les régions touchées par des métastases osseuses en formant des complexes avec l'hydroxyapatite minérale osseuse.

Indiqué dans le **traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.**

ASMR IV (mineure) par rapport au placebo. En l'absence de données, la place de XOFIGO dans la séquence chronologique vis-à-vis de l'acétate d'abiraterone ZYTIGA chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser.

[HAS]

UROLOGIE

- **SPEDRA 50, 100 ET 200 MG CP**

Avanafil

Liste I En ville

Lab. Menarini

Non remb

Vasodilatateur, inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5, indiqué dans le **dysfonctionnement érectile** chez l'homme adulte.

La dose recommandée est de 100mg environ 30 minutes avant l'activité sexuelle.

Le profil d'effets indésirables, lié à la vasodilatation, est constitué principalement de céphalées, bouffées de chaleur et flushs fréquents, troubles cardiovasculaires parfois graves, troubles digestifs et neurosensoriels.

Substrat du CYP 3A4, il existe un potentiel élevé d'IAM.

ASMR V (aucune)

[P fev et juin][THE avr]

- **CARMYNE 40MG/5ML SOL INJ IV**

Carmin indigo

Liste I Réservé à l'hôpital

Lab Serb

Agent de diagnostic indiqué pour la **détection per-opératoire des complications urétérales de la chirurgie abdomino pelvienne**. Utilisé depuis de nombreuses années sous le nom de Carmin d'indigo 0,8% sans AMM.

L'indigotine, administrée par voie intraveineuse, provoque une coloration bleu foncé des urines dans un délai de 5 à 15 minutes suivant l'injection. Cette coloration permet de visualiser les voies urinaires et de détecter d'éventuelles lésions. Ce test a de bonnes performances diagnostiques (sensibilité de 96% et spécificité de 99%).

ASMR III (modérée) dans la détection peropératoire des complications urétérales de la chirurgie abdomino-pelvienne.

[*THE avr*][*HAS*]

ANTIRETROVIRAUX

FAMILLE THERAPEUTIQUE	DCI <i>sigle</i>	SPECIALITE	MOMENT DES PRISES <i>par rapport aux repas</i>	PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES <i>surveillance biologique</i>
INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE				
INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES (INTI)	Zidovudine <i>AZT</i>	RETROVIR[®]	Indifférent 2 prises / J	Myopathies, paresthésies <i>NFS, CPK</i>
	Didanosine <i>ddl</i>	VIDEX[®]	- gél : au moins 2 h après - cp et sol buv : au moins 30 min avant 1 ou 2 prises / J	Neuropathies périphériques, pancréatites, hépatotoxicité <i>NFS, amylasémie, lipasémie, transaminases</i>
	Stavudine <i>d4T</i>	ZERIT[®]	A jeun de préférence 2 prises / J	Neuropathies périphériques, pancréatites, hépatotoxicité, lipodystrophies <i>NFS, amylasémie, lipasémie, transaminases, bilirubine</i>
	Lamivudine <i>3TC</i>	EPIVIR[®]	Indifférent 1 prise / J	Hépatotoxicité, pancréatites <i>NFS, transaminases, amylasémie, lipasémie</i>
	Abacavir <i>ABC</i>	ZIAGEN[®]	Indifférent 1 ou 2 prises / J	Hypersensibilité, allongement espace QT <i>Administration de doses test, typage HLA B570</i>
	Emtricitabine <i>FTC</i>	EMTRIVA[®]	Indifférent 1 prise / J	Céphalées, troubles digestifs <i>NFS, CPK, glycémie, triglycéridémie</i>
INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE (INtTI)	Ténofovir <i>TDF</i>	VIREAD[®]	Au cours du repas 1 prise / J	Troubles digestifs, asthénie, céphalées, tubulopathie rénale (Sd de Fanconi) <i>clairance rénale</i>
INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES (INNTI)	Névirapine <i>NVP</i>	VIRAMUNE[®]	Indifférent 1 prise / J avec cp LP 2 prises / J avec cp et sol buv.	Toxicité cutanée, hépatotoxicité <i>transaminases, γGT</i>
	Efavirenz <i>EFV</i>	SUSTIVA[®]	Au coucher à jeun 1 prise / J	Toxicité cutanée, troubles neuropsychiques, tératogénicité
	Etravirine <i>EVR</i>	INTELENCE[®]	Après un repas 2 prises / J	Toxicité cutanée, troubles digestifs
	Rilpivirine <i>RPV</i>	EDURANT[®]	Au cours du repas 1 prise / J	Hématotoxicité, dyslipidémies, insomnies, céphalées, vertiges <i>NFS, bilan lipidique</i>
INHIBITEURS DE LA PROTEASE VIRALE (IP) = ANTIPROTEASES				
ANTIPROTEASES	Indinavir IDV (protéger de l'humidité)	CRIVIXAN[®]	1 h avant ou 2 h après un repas 2 prises / J Boire au moins 1,5 l / J	Lithiases urinaires, hyperbilirubinémie <i>NFS, transaminases, bilirubine, glycémie</i>
	Saquinavir SQV	INVIRASE[®]	Au cours d'un vrai repas ou dans les 2 h qui suivent 2 prises / J	Neuropathies périphériques, allongement espace QT <i>NFS, transaminases, CPK, glycémie, ECG à J0 et J10</i>
	Fosamprenavir FPV	TELZIR[®]	Cp : indifférent Susp buvable : - Adultes : à jeun - Enfants : avec de la nourriture 2 prises / J	Diarrhées, hypercholestérolémie, céphalées, vertiges <i>Bilan lipidique</i>
	Atazanavir ATV	REYATAZ[®]	Au cours d'un repas 1 prise / J	Lipodystrophies, hyperbilirubinémie, lithiases urinaires, ictères, céphalées, rash, B.A.V (bloc auriculo-ventriculaire)
	Tipranavir TPV	APTIVUS[®]	Au cours d'un repas 2 prises / J	Céphalées, nausées, diarrhées, éruptions cutanées
	Darunavir DRV	PREZISTA[®]	Au cours d'un repas 1 ou 2 prises / J	Nausées, diarrhées, céphalées, hypertriglycéridémie

POTENTIALISATEURS D'INHIBITEURS DE LA PROTEASE (IP) OU DE L'INTEGRASE DU HIV				
POTENTIALISATEUR des IP	Ritonavir RTV	NORVIR ®	Au cours d'un vrai repas (prise avec l'IP)	Neuropathies périphériques, paresthésies péri-buccales
POTENTIALISATEUR des inhibiteurs de l'intégrase	Cobicistat	(TYBOST®) non commercialisé	Seulement dans l'association STRIBILD®	cf. effets indésirables STRIBILD®
INHIBITEURS DE L'INTEGRASE (INI)				
INI	Raltégravir RAL	ISENTRESS ®	Indifférent 2 prises / J	Effets neuropsychiques, troubles digestifs, vertiges
	Dolutégravir DTG	TIVICAY ®	Indifférent 2 prises / J	Céphalées, nausées, diarrhées, prurits
	Elvitégravir	(VITEKTA®) non commercialisé	Au cours du repas Seulement dans l'association STRIBILD®	Cf effets indésirables STRIBILD®
INHIBITEUR DU RECEPTEUR CCR-5				
	Maraviroc MVC	CELENTRI ®	Indifférent 2 prises / J	Hépatotoxicité, asthénie, anémie, rash <i>Transaminases, NFS</i>
INHIBITEUR DE LA FUSION				
	Enfuvirtide T-20	FUZEON ®	2 injections SC / J	Réactions au site d'injection insomnies, céphalées, perte de poids
LES ASSOCIATIONS				
INTI	Lamivudine + zidovudine	COMBIVIR ®	Indifférent 2 prises / J	<i>cf. dci</i>
	Abacavir + lamivudine	KIVEXA ®	Indifférent 1 prise / J	<i>cf. dci</i>
	Abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR ®	Indifférent 2 prises / J	<i>cf. dci</i>
INTI + INtTI	Emtricitabine + ténofovir	TRUVADA ®	Au cours d'un repas (même léger) 1 prise / J	<i>cf. dci</i>
INTI + INtTI + INNTI	Emtricitabine + ténofovir + efavirenz	ATRIPLA ®	Le soir au coucher à jeun 1 prise / J	<i>cf. dci</i>
	Emtricitabine + ténofovir + rilpivirine	EVIPLERA ®	Au cours d'un repas 1 prise / J	<i>cf. dci</i>
ANTIPROTEASES	Lopinavir + ritonavir	KALETRA ®	Au cours d'un repas 2, parfois 1 prise / J	Pancréatite, hyperlipidémie élévation transaminases, γ GT
INHIBITEUR DE L'INTEGRASE + POTENTIALISATEUR + INTI + INtTI	Elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir	STRIBILD ®	Au cours d'un repas 1 prise / J	Hypophosphatémie, céphalées, vertiges, diarrhées, vomissements, rash, asthénie

Trithérapies de 1^{ère} intention :

Au moins 3 antirétroviraux de 2 classes pharmacologiques différentes : 2 inhibiteurs nucléosidiques (INTI) (ou nucléotidiques (INtTI)) de la transcriptase inverse, avec soit 1 inhibiteur non nucléosidique (INNTI), soit au moins 1 inhibiteur de la protéase (IP) du HIV.

	INTI / INtTI	INNTI	IP/ritonavir(r)	INI
2 INTI + 1 INNTI (a)+(c), (a)+(d), (b)+(c)	a) Ténofovir + Emtricitabine ou b) Abacavir + Lamivudine	c) Efavirenz ou d) Rilpivirine	e) Atazanavir / r ou f) Darunavir / r	g) Dolutégravir ou
2 INTI + 1 IP/r (a)+(e), (a)+(f), (b)+(e)				h) Raltégravir ou
2 INTI + 1 INI (a)+(g), (a)+(h), (a)+(i), (b)+(g)				i) Elvitégravir/c (c = cobicistat)

Sources : Vidal Hoptimal, Revue Prescrire Fev 2014, Rapport Morlat 2013 (actualisation 2014) : Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH.

SORTIE DE RESERVE HOSPITALIERE

- **EURARTESIM 320 MG / 40 MG CP**

Piperaquine/Artemimol Liste I Remb 65%
Lab. Sigma-Tau France

Indiqué dans le traitement de première intention du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson ≥ 6 mois et ≥ 5 Kg.

La posologie doit être adaptée en **fonction du poids corporel**. Le traitement sera administré en **1 prise/j à heure fixe pendant 3 jours**. Chaque dose sera prise au moins **3 heures après le dernier repas**. Les patients ne doivent consommer **aucun aliment pendant les 3 heures suivant** la prise d'une dose.

Pour les patients incapables d'avaler les comprimés, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être utilisé immédiatement après la préparation.

Les patients ne doivent pas recevoir plus de 2 cures sur une période de 12 mois, avec au moins 2 mois d'intervalle entre les 2 cures.

EI : toux, pyrexie, syndrome grippal, diarrhée, vomissements, anorexie et toxicité cardiaque avec allongement de l'intervalle QT.

IAM : contre-indiqué avec les médicaments allongeant l'intervalle QT.

Cons. : 30°C max, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

ASMR V (aucune) par rapport à RIAMET malgré un schéma d'administration plus simple.

[VP juin][QdN en 2012]

- **RIAMET 20 MG / 120 MG CP**

Artemether/lumefantrine Liste I Remb à 65%
Lab Novartis Pharma

Indiqué dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson ≥ 5 kg

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, il doit être pris au cours d'un repas ou avec une boisson lactée. Pour les jeunes enfants et les nourrissons, les comprimés pourront être écrasés.

Posologie :

- chez l'adulte et l'enfant > 12 ans, et pesant plus de 35 kg, la dose totale sera administrée en 6 prises de 4 comprimés (soit 24 comprimés) réparties sur une durée totale de 60 heures selon le schéma suivant : 4 comprimés à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 heures.

- chez l'enfant et le nourrisson de 5 à 35 kg, la dose totale recommandée est de 6 prises de 1 à 3 comprimés en fonction du poids corporel.

ASMR IV (mineure) dans la prise en charge de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

[VP sept][QdN en 2007]

- **TAFINLAR 50 ET 75 MG GELULES**

Dabrafenib Liste I Remb 100%
Lab. GSK Prescription hospitalière réservée oncologues

Indiqué dans la prise en charge du **mélanome non résecable ou métastatique** porteur d'une mutation BRAF V600.

ASMR V (aucune) par rapport au vemurafenib dans la prise en charge actuelle du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

[QdN en 2013]

- **INLYTA 1, 3, 5 ET 7 MG CP**

Axitinib

Liste I Prescription hospitalière réservée oncologues

Lab. Pfizer

Inhibiteur de tyrosine kinase, indiqué chez l'adulte atteint d'un **cancer du rein métastaté, et en échec de l'interféron alpha ou du sunitinib**.

Mise à disposition des dosages de 1, 3, 5 et 7mg en ville (dont deux nouveaux dosages : 3 et 7mg). Les nouveaux dosages permettent d'améliorer l'administration en cas d'adaptation posologique.

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux du sorafenib avec peut-être moins d'alopecie, de troubles cutanés et d'hémorragies mais plus d'hypertension artérielle, d'hypothyroïdie et de thromboses veineuses.

ASMR IV (mineure) par rapport au sorafenib (NEXAVAR)

[P avr][QdN en 2012][IL sept][VP sept]

- **ERIVEDGE 150 MG GELULES**

Vismodegib

Liste I Remb 100%

Lab. Roche

Prescription hospitalière réservée oncologues

Indiqué dans le traitement de l'adulte atteint de **carcinome basocellulaire métastatique symptomatique ou localement avancé** pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

Posologie : 150 mg/j

ASMR IV (mineure)

[P juil][QdN en 2013]

CHANGEMENTS D'INDICATIONS ET DE POSOLOGIES

RESTRICTIONS D'INDICATIONS

CANCEROLOGIE

- **VERCYTE 25 MG CP**

Pipobroman

Désormais indiqué dans le traitement de la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) chez **les patients intolérants et réfractaires à l'hydroxycarbamide (HYDREA)** en raison du fait qu'il peut entraîner la survenue de cancer et de leucémie à long terme, et ce d'autant que la durée du traitement est longue. Ceci a été ajouté dans la rubrique mises en garde et précautions d'emploi du RCP.

⇒ **Arrêt de commercialisation en septembre 2014 suite à l'arrêt de fabrication du principe actif**
[ANSM avr]

GASTRO-ENTEROLOGIE

- **MOTILIUM ET PERIDYS 10 MG CP ET SUSP BUV**

Domperidone

Pour minimiser les risques cardiaques, de nouvelles mesures sont mises en place et notamment la restriction :

- des indications au seul "soulagement des symptômes de type nausées et vomissements" ;
- des doses : la **dose maximale quotidienne est de 30 mg chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, et de 0,75 mg/kg chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant (< 12 ans) et l'adolescent de moins de 35 kg ;**
- de la durée du traitement qui **ne doit généralement pas dépasser une semaine.**

De plus, de **nouvelles contre-indications** ont été ajoutées : insuffisance hépatique modérée ou sévère, affections qui peuvent modifier la conduction cardiaque, affections cardiaques sous-jacentes, prise concomitante de certains médicaments (qui allongent l'intervalle QT, inhibiteurs du CYP 3A4).

[ANSM fev, mars et sept] cf. pharmacovigilance QdN 2010, 2011 et 2013

METABOLISME

- **SPASMAG 423,5 MG GELULES**

Sulfate de magnesium + Saccharomyces cerevisiae

Désormais l'âge minimum est de **12 ans** et sa posologie a été modifiée à raison de **2 à 6 gélules/j**
[VP fev]

REANIMATION

- **HYPERHES, ISOVOL, PLASMOHES, RESTORVOL, VOLUVEN**

Solutés d'HydroxyEthylAmidon (HEA)

En raison d'une augmentation du risque des effets indésirables rénaux et hépatiques des solutés d'HEA, l'EMA et l'ANSM ont restreint leurs indications, avec utilisation uniquement dans le **traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës, lorsque les cristaalloïdes seuls ne suffisent pas.** Leur posologie doit être la plus faible possible, sur une courte durée, avec une surveillance de la fonction rénale et arrêt dès les premiers signes d'atteinte rénale.

Nombreuses CI : patients atteints de sepsis, patients brûlés, patients de réanimation en unité de soins intensifs, insuffisance hépatique.

[ANSM nov 2013, oct 2014] cf. pharmacovigilance QdN en 2013

RHUMATOLOGIE

- **THIOLCHICOSIDE 4 MG CP ET GELULES, 4 MG /2 ML SOL INJ IM**

Thiocolchicoside

Suite à de nouvelles données précliniques indiquant un risque potentiel de **génotoxicité**, il doit être uniquement utilisé dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologies rachidiennes aiguës chez l'adulte et l'adolescent > 16ans.

Durée du traitement limitée à **7 jours consécutifs** pour la voie orale avec une dose maximale recommandée de **8mg x 2 /j** et à **5 jours consécutifs** pour la voie injectable (IM) avec une dose maximale recommandée de 4mg toutes les 12 heures, soit **8 mg au total/j**

Contre indiqué pendant la grossesse, au cours de l'allaitement, ou chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace.

[ANSM avr][P mai] cf. pharmacovigilance

- **ART, ZONDAR ET GENERIQUES**

Diacerein

Désormais **CI** chez les personnes âgées de **plus de 65 ans**. En cas de diarrhées ou d'élévation des enzymes hépatiques ou de symptômes d'atteinte hépatique, le traitement doit être arrêté.

Il est recommandé de contrôler et surveiller la fonction hépatique avant l'initiation du traitement et pendant toute sa durée, et d'initier le traitement à une dose réduite de moitié, soit 50 mg une fois par jour au dîner pendant les 2 à 4 premières semaines de traitement.

[VP dec] cf. pharmacovigilance QdN en 2012

EXTENSIONS D'INDICATIONS

CANCEROLOGIE :

- **INNOHEP 10000 UI /0,5 ML 14000 UI /0,7 ML 18000 UI /0,9 ML, SOL INJ SC**

Tinzaparine

Désormais indiqué dans le traitement prolongé de la **maladie thromboembolique veineuse** symptomatique et prévention de ses récurrences, chez les patients atteints d'un **cancer** en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.

Posologie : 175 UI anti Xa/kg une fois/j

ASMR V (aucune) : pas d'étude directe chez les patients atteints d'un cancer (analyses en sous-groupe) et niveau de preuve de son efficacité par rapport aux AVK moindre que celui de la dalteparine.

[HAS][P juil]

- **TYVERB 250 MG CP**

Lapatinib

Désormais indiqué dans le traitement du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2, en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec récepteurs hormonaux négatifs, **en progression après un traitement antérieur par trastuzumab en association à une chimiothérapie.**

Posologie : 1000 mg en 1 prise /j

ASMR V (aucune), traitement de 3ème ligne ou plus

[HAS][P Sept]

- **NEXAVAR 200 MG CP**

Sorafenib

Désormais indiqué dans le traitement du **carcinome thyroïdien différencié**, en progression, localement avancé ou métastatique.

[ANSM avr, juin]

- **ZALTRAP 25 MG/ML SOL PERF IV – FL DE 100 ET 200MG**

Aflibercept

Liste I A l'hôpital

Lab. Sanofi-Aventis

Prescription réservée oncologues

Nouvelle forme et nouveau dosage pour cet **anticorps monoclonal** qui reconnaît et neutralise le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) indiqué, en association avec la chimiothérapie irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (FOLFIRI), chez l'adulte atteint d'un **cancer colorectal métastatique** résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine

Posologie: 4mg/kg de poids corporel, administré par perfusion intraveineuse de 1 heure, suivi du protocole FOLFIRI. A répéter toutes les 2 semaines.

Cons : 4°C, à l'abri de la lumière.

Déjà commercialisé dans une autre indication sous un autre nom : ELEYA

ASMR V (aucune)

[VP fev][HAS][P avr]

CARDIOLOGIE

- **ZOCOR 20 ET 40 MG CP**

Simvastatine

Extension d'indication chez **l'enfant et l'adolescent de 10 à 17 ans** pour le traitement des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes. Les autres statines ont aussi l'indication.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres statines

[HAS]

- **COROTROPE 10 MG /10 ML SOL INJ**

Milrinone

Stimulant cardiaque inhibiteur de la phosphodiesterase dont l'indication a été étendue **en pédiatrie** dans le traitement à court terme (jusqu'à 35h) :

- de l'insuffisance cardiaque congestive sévère ne répondant pas aux traitements au long cours conventionnels (glucosides, diurétiques, vasodilatateurs et/ou IEC) ;
- de l'insuffisance cardiaque, incluant les états de bas débit cardiaque, après une chirurgie cardiaque.

[VP avr]

DERMATOLOGIE

- **XOLAIR 150 MG SOL INJ SC SERINGUE PRE-REMPLE 1ML**

Omalizumab

Dispose d'une nouvelle indication en traitement additionnel de **l'urticaire chronique** spontanée chez l'adulte et l'adolescent de **plus de 12 ans** présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques H1. Il était indiqué dans le traitement de l'asthme chez l'adulte et l'enfant ≥ 6 ans.

La dose recommandée est de 300 mg en SC toutes les 4 semaines

[VP Avr]

- **MIRVASO 3,3 MG/G GEL – EN VILLE – NR**

Brimonidine

Agoniste des récepteurs alpha 2 adrénergiques hautement sélectif qui agit par vasoconstriction cutanée directe. Indiqué dans le traitement symptomatique de **l'érythème facial associé à la rosacée chez l'adulte**. Molécule déjà indiquée dans le glaucome sous forme de collyre (ALPHAGAN)

Ne pas appliquer sur une peau irritée ou des plaies ouvertes. Ne pas utiliser avec d'autres médicaments pour application locale destinés au traitement des lésions inflammatoires associées à la rosacée ou des cosmétiques. Pour appliquer d'autres produits il est nécessaire d'attendre son absorption totale.

Posologie : 1 fois par 24 heures, 1g de gel divisé en 5 pois sur les 5 parties du visage.

[VP avr][P nov]

ENDOCRINOLOGIE

- **GALVUS 50 MG CP**

Vildagliptine

Cet hypoglycémiant oral, inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 est désormais indiqué dans le **diabète de type 2 en association** avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, ou avec l'insuline (avec ou sans metformine).

ASMR V (aucune)

[P mars][HAS]

- **ONGLYZA 5 MG CP**

Saxagliptine

Désormais indiqué dans le **diabète de type 2** :

- en **monothérapie** en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine (indication non remboursée)
- en **trithérapie** associée à la metformine et à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant.

ASMR V (aucune)

[P mars][HAS]

GASTRO-ENTEROLOGIE

- **HUMIRA 40 MG SOL INJ SC SERINGUE OU STYLO PREREMPLI**

Adalimumab

Extensions d'indication :

- à la **maladie de Crohn modérée de l'adulte** qui n'a pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lequel ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- à la **maladie de Crohn active, sévère, chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans**, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Posologie :

- poids < 40 Kg : 40 mg puis 20 mg toutes les 2 semaines
- poids > 40 Kg : doses doublées

PIH annuelle restreinte aux gastro-entérologues, internistes, pédiatres. Renouvellement en ville par les mêmes spécialistes. Médicament d'exception

ASMR V (aucune) par rapport à l'infliximab REMICADE (absence d'étude comparative). Commodité d'emploi par rapport à l'infliximab qui nécessite des perf IV à l'hôpital.

[P fev][VP mars][HAS]

- **SIMPONI 50 ET 100 MG (NOUVEAU DOSAGE) SOL INJ SC SERINGUE OU STYLO PREREMPLIS**

Golimumab

Immunodépresseur anti-TNF alpha désormais indiqué dans la **rectocolite hémorragique active**, modérée à sévère, chez l'adulte qui n'a pas répondu à un traitement conventionnel (corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine) ou chez qui ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Posologie :

- dose initiale de 200 mg suivie de 100 mg à la semaine 2
- dose d'entretien : 50 mg toutes les 4 semaines pour les moins de 80 Kg ou 100 mg toutes les 4 semaines pour les plus de 80 Kg

ASMR V (aucune) par rapport aux autres anti-TNF α (infliximab REMICADE et adalimumab HUMIRA) dans la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, réfractaire aux traitements conventionnels

[P oct][HAS][VP juin]

HEMATOLOGIE

- **EXJADE 125, 250 ET 500 MG CP**

Deferasirox

Désormais indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer **chez les patients ≥ 10 ans présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par deferoxamine est contre indiqué ou inadapté.**

[HAS]

- **ROACTEMRA 20 MG/ML SOL PERF IV**

Tocilizumab

Dispose déjà d'une AMM dans la polyarthrite rhumatoïde active et l'arthrite juvénile idiopathique systémique. Une RTU lui a été accordée dans la **maladie de Castleman inflammatoire** (à CRP élevée) non associée au virus HHV8 (syndrome myéloprolifératif rare ne concernant qu'une dizaine de patients/an).

Posologie : 8mg/kg en perfusion intra veineuse toutes les deux semaines, sans dépasser 800mg pour les patients présentant un poids > 100kg

[VP avr]

- **CERUBIDINE 20 MG PDRE PERF IV**

Daunorubicine

Désormais indiquée dans les **leucémies aiguës lymphoïdes** et **leucémies aiguës myéloïdes** chez l'**enfant**, dans le cadre de polychimiothérapies.

ASMR V (aucune) dans la prise en charge des LAL et LAM de l'enfant.

[HAS]

IMMUNOLOGIE

- **REMICADE 100 MG PDRE PERF IV**

Infliximab

Possède désormais une **RTU dans le traitement de la maladie de Takayasu** afin d'encadrer son utilisation. Cette maladie est une artérite inflammatoire des vaisseaux de gros calibre qui atteint avec prédilection l'aorte et ses principales branches.

Posologie recommandée 3 à 5 mg/kg en IV sur 2h, sous surveillance médicale étroite (comme AMM).

[ANSM oct]

INFECTIOLOGIE

- **VIREAD 123, 163 ET 204MG CP ET 33MG/G GRANULES**

Tenofovir

Nouveaux dosages et nouvelles formes pour le tenofovir – analogue nucléotidique –, désormais indiqué **dès 2 ans** en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le

VIH-1 présentant une résistance aux INTI (Inhibiteurs Nucléo(sidiques)/(tidiques) de la Transcriptase Inverse) ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicaments de 1^{ère} intention.

Nouvelle posologie : 1 fois/j, selon l'âge et le poids, **avec de la nourriture** - 1c mesure = 1g

Une attention particulière sera portée aux effets indésirables, **principalement rénaux et osseux**.

ASMR V (aucune) dans la prise en charge des patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans infectés par le VIH-1 et prétraités par antirétroviraux (2^e intention)

[P janv et sept][THE sept] cf. page 16, Antirétroviraux en 2015

- **INTELENCE 100 ET 200 MG CP, 25 MG CP SECABLE**

Etravirine

Nouveau dosage et nouvelle AMM désormais étendue au traitement de l'infection par le VIH-1 **chez l'enfant à partir de 6 ans**, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres antirétroviraux.

NB : les comprimés peuvent être difficiles à avaler ; mauvais goût en cas de dispersion dans l'eau.

ASMR III (modérée) en association au ritonavir et à un traitement antirétroviral optimisé, en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités à partir de 6 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule.

[VP fev et mars][P juin] cf. page 16, Antirétroviraux en 2015

- **PREZISTA 75, 150, 300 ET 600 MG CP ET 100 MG/ML SUSP BUV**

Darunavir

Désormais indiqué chez l'enfant ≥ 3 ans pesant au moins 15 Kg en 2^{ème} ligne (2 prises /j en association avec du ritonavir).

- **PREZISTA 400 ET 800 MG CP ET 100 MG/ML SUSP BUV**

Darunavir

Désormais indiqué en **pédiatrie**, à la posologie de 800 mg/jour **en association avec 100 mg de ritonavir**, chez l'**adolescent âgé de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 Kg** :

- naïf de traitement antirétroviral (nouvelle indication).
- préalablement exposé à des médicaments antirétroviraux mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l (**modification du schéma posologique en une prise de 800 mg/j**).

[HAS][P fev et mai] cf. page 16, Antirétroviraux en 2015

- **REYATAZ 150, 200 ET 300 MG GELULE**

Atazanavir

Cet inhibiteur des protéases est désormais indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adolescent et l'enfant ≥ 6 ans. Il devra être co-administré avec le ritonavir à faibles doses et d'autres antirétroviraux.

[HAS] cf. page 16, Antirétroviraux en 2015

- **ISENTRESS 25 MG CP A CROQUER ET 100 MG CP A CROQUER SECABLES**

Raltegravir

Nouvelle forme galénique et nouveaux dosages pour cet inhibiteur de l'intégrase, adaptés au traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'enfant de **2 à 11 ans** (posologie en fonction du poids corporel). Les formulations n'étant pas bioéquivalentes, il ne faut pas remplacer les comprimés à croquer par le comprimé à 400mg.

[VP juin][THE juin][P juin] cf. page 16, Antirétroviraux en 2015

- **PEGASYS 90, 135 ET 180 µG SOL INJ SC EN SERINGUES PREREMPLIES GRADUEES ET STYLOS PREREMPLIS (1 DOSE) POUR LES DOSAGES A 135 ET 180 µG**

Peginterferon alpha-2a

Immunomodulateur désormais indiqué en association avec la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'enfant âgé de **≥ 5 ans** et l'adolescent naïf de traitement ayant un ARN-VHC sérique positif. Nouvelle posologie : 20 à 180 µg par semaine selon la surface corporelle
PEGASYS 90µg, nouveau dosage, permet d'ajuster la posologie lors de réactions indésirables modérées ou sévères. Il est aussi adapté à l'administration chez l'enfant et l'adolescent pour lesquels la posologie dépend de la surface corporelle.

N.B : les seringues préremplies graduées permettent une adaptation de la posologie.

ASMR V (aucune) par rapport aux spécialités VIRAFERONPEG.

[P mars][VP oct][HAS]

NEUROLOGIE

- **NEUPRO 1, 2 ET 3 MG DISPOSITIF TRANSDERMIQUE**

Rotigotine

Nouveaux dosages pour le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique **très sévère**. Dose maximale 3 mg / j.

A conserver à une température < 25°C et non plus au réfrigérateur.

ASMR IV (modérée) dans la prise en charge des patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère, comme le ropinirole SIFROL

[ANSM dec][HAS]

- **TYSABRI SOL PERF IV**

Natalizumab

Désormais indiqué en monothérapie chez l'adulte (18 ans et plus) présentant une forme très active de sclérose en plaques malgré un traitement par interféron bêta ou acétate de glatiramère (COPAXONE)
Risque mortel de leuco encéphalopathie multifocale progressive.

[P mars et dec]

- **ZONEGRAN 25, 50 OU 100 MG, GELULES**

Zonisamide

Antiépileptique inhibiteur de l'anhydrase carbonique apparenté aux sulfamides, comme le topiramate. Peut être utilisé seul ou en association pour prévenir les crises d'épilepsie partielles chez l'adulte.

Indiqué chez l'enfant à **partir de 6 ans, uniquement en association**.

Effets métaboliques et rénaux graves. La posologie est à adapter en fonction de la réponse clinique, après une phase de titration de 8 semaines.

ASMR V (aucune) en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

[P juin][HAS]

- **LEMTRADA 12 MG SOL PERF IV**

Alemtuzumab

Cette molécule était commercialisée sous le nom de MABCAMPATH jusqu'en 2012 [suppression de l'AMM à la demande du laboratoire]. Aujourd'hui elle est utilisée en ATU sous le nom de CAMPATH 30MG/ML SOL INJ pour le traitement de la LLC chronique à cellules B pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

Cette nouvelle présentation utilise un autre dosage dans une nouvelle indication, chez l'adulte atteint d'une **forme active de sclérose en plaques récurrente-rémittente**. C'est un anticorps monoclonal antilymphocytaire anti-CD52.

Posologie : cycle de traitement initial : 12 mg/j pendant 5 jours consécutifs. Deuxième cycle de traitement (12 mois après le cycle initial) : 12 mg/j pendant 3 jours consécutifs.

Cons : 4°C

[P dec]

OPHTALMOLOGIE

- **LUCENTIS 10 MG/ML SOL INJ INTRA-VITREENNE**

Ranibizumab

Extension d'indication dans la **baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte**. Le traitement sera initié avec une injection unique.

Surveillance recommandée tous les mois au cours des deux premiers mois de traitement et au moins 1 fois tous les 3 mois au cours de la première année.

ASMR III (modérée) par rapport à la thérapie photodynamique utilisant la verteporfine VISUDYNE

[VP mai][HAS]

- **EYLEA 40 MG/ML SOL INJ INTRA-VITREENNE**

Aflibercept

Désormais indiqué chez l'adulte dans le **traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine**.

Posologie : 2 mg (0,05 mL) avec un intervalle d'un mois minimum entre deux injections. En l'absence d'amélioration après 3 injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

En raison d'un effet tératogène chez l'animal, une contraception est nécessaire chez les femmes en âge de procréer pendant et 3 mois après la dernière injection.

ASMR V (aucune) par rapport au ranibizumab LUCENTIS.

[HAS][P oct]

ADDICTOLOGIE

- **LIORESAL 10 MG CP SEC ET BACLOFENE ZENTIVA 10 MG CP**

Baclofene

Cet analogue du GABA possède désormais une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) avec remboursement SS dans :

- **l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage des patients dépendants à l'alcool**
- **la réduction majeure de la consommation d'alcool** jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'OMS chez les patients alcoolo-dépendants à haut risque.

Il pourra être prescrit en 2^{ème} intention, aux patients majeurs et dépendants, après échec des autres traitements et accompagné d'une prise en charge psycho-sociale nécessaire dans cette pathologie multifactorielle.

Débuter le traitement à une posologie de 5 mg 3 fois/j, puis l'augmenter très progressivement jusqu'à l'obtention d'une éventuelle réponse clinique, tout en évaluant régulièrement la tolérance et l'efficacité du produit et en adaptant, si besoin, la progression de la posologie.

A partir de 180 mg/j (120 mg/j au-delà de 65 ans), un avis collégial au sein d'un centre de soins

d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie devra être sollicité.

Dose max : 300 mg/j (30 cp)

EI à hautes doses : troubles neuropsychiques parfois graves, syndrome de sevrage en cas d'arrêt brusque avec états confusionnels et hallucinations.

[VP mars][ANSM fev][P dec] cf. pharmacovigilance

RADIOLOGIE:

• LIPIODOL ULTRAFLUIDE 480 MG/ML SOL INJ

Esters éthyliques d'acide gras

Désormais indiqué dans le **diagnostic des lésions hépatiques**.

En cas de suspicion forte de carcinome hépato cellulaire associée à une échographie normale ou devant une image douteuse, le diagnostic de tumeur ne doit pas être écarté. Une IRM doit alors être réalisée, en cas de contre-indication à l'IRM, une injection de LIPIODOL associée à un acte de tomодensitométrie peut être réalisée.

[VP avr][HAS]

RHUMATOLOGIE

• ILARIS 150 MG PDRE SOL INJ SC

Canakinumab

Désormais indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active **chez l'enfant ≥ 2 ans**, en cas de réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques, en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Nouvelle posologie : 4 mg/kg chez l'enfant pesant au moins 7,5 Kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg), toutes les 4 semaines. Cette posologie est supérieure à celle préconisée dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine. cf. QdN en 2013

ASMR III (modérée) comme le tocilizumab ROACTEMRA

Par ailleurs, est nouvellement indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrite goutteuse pour les patients chez qui les AINS, la colchicine et les corticoïdes sont contre-indiqués ou mal tolérés ⇒ **indication non remboursée** (SMR insuffisant).

[HAS][P mars et sept]

• CIMZIA 200 MG SOL INJ SC EN SERINGUE PREREMPLIE

Certolizumab pegol

Cet anti-TNF α déjà indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde peut être désormais utilisé dans le traitement :

- **de la spondylarthrite axiale sévère de l'adulte, incluant la Spondylarthrite Ankylosante (SA),**
- **de la spondylarthrite axiale sans signes radiologiques de SA,**
- **du rhumatisme psoriasique actif** en association au méthotrexate ou en monothérapie si intolérance au méthotrexate.

La dose initiale (dose de charge) recommandée est de 400 mg à S0, S2, S4, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines à partir de S6 pouvant être modifiée à 400 mg toutes les 4 semaines à partir de S8.

ASMR V (aucune) dans toutes ces indications, par rapport aux thérapeutiques existantes (pas d'étude comparative)

[VP janv][P juil][HAS]

- **STELARA 45 ET 90 MG, SOL INJ SC EN SERINGUE PREREMPLIE**

Ustekinumab

Cet anticorps monoclonal anti-interleukine est désormais indiqué seul ou en association avec le methotrexate dans le traitement du **rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte** lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique a été inadéquate.

Même posologie et même schéma d'administration que dans l'indication du psoriasis. La dose de 90 mg est utilisée chez les patients dont le poids est supérieur à 100 Kg.

ASMR V (aucune) par rapport aux anti-TNF α

[P Juin][HAS] cf. pharmacovigilance

- **ROACTEMRA 20 MG/ML SOL PERF IV**

Tocilizumab

Nouvelle indication **pédiatrique** pour cet anticorps monoclonal anti-interleukine-6: en association au methotrexate pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire **chez l'enfant \geq 2 ans**, ayant présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par methotrexate. Il peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au methotrexate, ou lorsque la poursuite du traitement par methotrexate est inadaptée. Posologie :

- 8 mg/kg toutes les 4 semaines pour les patients \geq 30 Kg ;
- 10 mg/kg toutes les 4 semaines pour les patients de < 30 Kg.

ASMR V (aucune) en l'absence de comparaison aux autres biothérapies (adalimumab et etanercept)

[HAS][P oct]

UROLOGIE

- **BOTOX 50, 100, 200 UNITES ALLERGAN PDRE SOL INJ**

Toxine botulinique de type A

Désormais indiqué dans le traitement de l'**hyperactivité vésicale idiopathique** chez l'adulte, associée à des symptômes incluant :

- 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenterie sur 3 jours ;
- fréquence urinaire définie par un nombre de mictions supérieur ou égal à 8 /j ;
- pas de réponse aux anticholinergiques ou en cas d'intolérance au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie.

Une nouvelle injection peut être envisagée quand le bénéfice clinique de la précédente s'estompe (durée moyenne de l'effet observée dans les études avec 100 U: environ 24 semaines), et en respectant un intervalle minimum de 3 mois. Ce traitement médicamenteux par injection dans le détrusor doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire associant urologue et gynécologue-obstétricien.

[ANSM juin]

VACCINS

- **PREVENAR 13 SUSP INJ IM**

Vaccin antipneumococcique polyosidique conjugué à 13 valences

Désormais autorisé en prévention des infections invasives, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez l'enfant et l'adolescent de **6 semaines à 17 ans** et chez l'adulte \geq 18 ans et la personne âgée.

Après 2 ans, cette vaccination est indiquée pour les patients avec facteurs de risque.

Il est plus immunogène que le vaccin non conjugué à 23 valences (Pneumo 23)

ASMR IV (mineure) en raison de l'émergence de nouveaux sérotypes non vaccinaux et de la nécessité d'associer PREVENAR au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué pour augmenter la couverture sérotypique.

[HAS][VP juin][P juil]

- **IXIARO SUSP INJ IM**

Virus de l'encéphalite japonaise inactivé

Maintenant indiqué pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise chez l'adolescent, **l'enfant et le nourrisson de plus de 2 mois**. Le HCSP recommande de vacciner les personnes âgées de 2 mois et plus dans les circonstances suivantes :

- séjour avec exposition en milieu extérieur, dans une région endémique, plus particulièrement dans les zones rurales ;
- expatriation dans un pays situé dans la zone de circulation du virus ;
- toute autre situation jugée à risque par le médecin vaccinateur.

L'importance des mesures individuelles de protection contre les piqures de moustiques (répulsifs cutanés, vêtements imprégnés d'insecticide et moustiquaires imprégnées d'insecticide) est rappelée.

N.B. : en dessous de 3 ans, injecter des demi doses.

ASMR II (importante) en l'absence d'alternative ayant une AMM et en dépit de données d'immunogénicité particulièrement limitées en zone non endémique.

[Actualités en Pharmacologie Clinique][HAS][P sept]

MALADIES RARES

- **BERINERT 500 UI / 10 ML PDRE SOL INJ**

Inhibiteur de C1 estérase humaine

Désormais indiqué en prévention des poussées aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) de type I et II **avant une intervention**. Un autre médicament à base d'inhibiteur de C1-estérase a aussi l'AMM dans cette indication : CINRYZE.

ASMR V (aucune)

[HAS]

- **KINERET 100 MG SOL INJ SC SERINGUE PREREMPLIE**

Anakinra

Désormais indiqué à partir de l'âge de 8 mois (au moins 10 Kg) dans le traitement des **syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)** notamment :

- le syndrome familial auto-inflammatoire au froid ;
- le syndrome de Muckle-Wells ;
- le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire, la maladie systémique inflammatoire à début néonatal.

Posologie : dose initiale de 1-2 mg/Kg/j. Après 1 à 2 mois, en cas de syndromes associés à la cryopyrine sévères, la dose d'entretien est généralement de 3 à 4 mg/Kg/j augmentée à 8 mg/Kg/jour au maximum.

Cons : + 4°C, peut être sorti pendant 12 heures à température ambiante pour l'usage ambulatoire.

Attention, les seringues sont actuellement inadaptées car elles ne comportent aucune graduation, ce qui expose à un risque de surdoses.

ASMR II (important) comme canakinumab ILARIS (indiqué lui à partir de 2 ans) malgré les limites méthodologiques des études disponibles, de sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique, de l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients âgés de moins de 2 ans et malgré la nécessité d'injections quotidiennes.

[P oct][HAS]

• **CRESTOR CP, EZETROL CP, INEGY CP**

Rosuvastatine, Ezetimibe

Pour toute initiation de traitement (c'est-à-dire dès lors que le patient ne s'est pas vu délivrer de la rosuvastatine depuis 6 mois), le médecin prescripteur doit établir une **demande d'accord préalable au service du contrôle médical**, soit en ligne sur son compte professionnel de santé sécurisé "espace pro", soit en complétant le formulaire "demande d'accord préalable médicaments hypocholestérolémiants".

Le service du contrôle médical examine la demande conformément au logigramme d'aide à la décision fondé sur la fiche de bon usage du médicament de la HAS de **Février 2012 (pour la rosuvastatine)** et de **novembre 2009 (pour l'ezetimibe)**.

L'absence de réponse par l'organisme d'assurance maladie dans un délai de quinze jours suivant la date de réception de la demande dûment complétée vaut accord de prise en charge.

En cas de refus, la décision est notifiée à l'assuré par l'organisme d'assurance maladie. Elle mentionne les voies et délais de recours qui lui sont applicables. Le professionnel de santé à l'origine de la demande en est informé.

La décision opposée lors de l'instauration du traitement vaut pour l'intégralité du traitement sous rosuvastatine. En cas de refus de prise en charge, la mention "non remboursable" doit donc être indiquée par le médecin sur chaque prescription ultérieure.

[LEGIFRANCE JO du 23/09/2014]

• **FER INJECTABLE : VENOFER, FERRISTAT, FERINJECT, FER SANDOZ, FER MYLAN, FER ACTIVIS**

Fer

A la suite de la réévaluation au niveau européen du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de fer pour injection IV et en raison du risque grave d'hypersensibilité, leur dispensation et administration ne se fera **qu'en milieu hospitalier**. Le traitement sera administré en présence d'un personnel formé et de matériel de réanimation et le patient devra être étroitement surveillé au moins 30 minutes après chaque perfusion.

[VP janv] [ANSM janv]

• **ASCABIOL LOTION**

Benzoate de benzyle

Disponible uniquement à l'hôpital et rétrocédable.

[P mars][IL déc]

• **STAGID 700 MG CP SECABLE**

Metformine

Suite à l'approvisionnement perturbé : recommandations lors de son remplacement par une alternative thérapeutique. Prendre en compte la **différence des sels de metformine**. En effet, STAGID contient de l'émbonate de metformine et GLUCOPHAGE (et ses génériques) du chlorhydrate de metformine. Il n'existe pas d'équivalence entre ces deux formes.

Le médecin doit donc adapter la posologie de l'antidiabétique oral choisi en fonction de l'état clinique du patient, son bilan biologique et la quantité de metformine base correspondante :

STAGID 700 MG	GLUCOPHAGE 500 MG	GLUCOPHAGE 800 MG	GLUCOPHAGE 1000 MG
280 MG de metformine base	390 MG	662,9 MG	780 MG

[VP mai][ANSM mai]

- **SIGMACILLINA 1,2 MUI SUSP INJ**

Benzathine benzylpenicilline

Penicilline G de longue durée d'action, utilisée en 1ère intention dans la **prévention du rhumatisme articulaire aigu et le traitement des tréponématoses, tels que la syphilis et le pian**. En janvier 2014, la firme Sanofi Aventis a arrêté la commercialisation de la spécialité EXTENCILLINE. Pour maintenir l'accès à ce médicament, l'ANSM a autorisé l'importation d'une spécialité initialement destinée au marché italien.

Disponible uniquement dans les PUI et rétrocédable aux patients ambulatoires. Elle se présente sous forme de suspension injectable prête à l'emploi en seringue pré remplie, sous un seul dosage (1,2 MUI) Elle contient un excipient, le parahydrobenzoate, ce qui, outre la présence de pénicilline, expose à des allergies.

Cons : 4°C

Fin 2014 le laboratoire SANDOZ a obtenu une AMM pour sa benzathine pénicilline à 0,6, 1,2 et 2,4 MUI

[ANSM fev]

- **VALDOXAN 25 MG**

Agomelatine

L'ANSM recommande aux prescripteurs de prendre en compte la nouvelle contre-indication chez les patients ≥ 75 ans et souligne l'importance de **surveiller la fonction hépatique**.

[ANSM sept] cf. pharmacovigilance QdN 2012 et 2013

- **METHADONE AP-HP GELULE**

Methadone chlorhydrate

La durée maximale de prescription passe de 14j à **28j**.

[ANSM oct][VP oct]

- **LAMALINE GELULES ET SUPPOSITOIRES**

Paracetamol, poudre d'opium, caféine

Désormais sur **liste I**.

[P nov]

- **SORIATANE 10 ET 25 MG CP**

Acitretine

L'ANSM met en place les mesures suivantes :

- un renforcement du Programme de Prévention de la Grossesse

- des nouvelles conditions de prescription du SORIATANE : **la prescription initiale est réservée aux dermatologues, elle peut être renouvelée par tout médecin dans la limite d'un an** au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise

[ANSM fev][VP fev]

- **VICTRELIS 200 MG CP**

Boceprevir

Disponible uniquement à **l'hôpital et rétrocédable**.

[IL dec]

- **ZOPHREN SOL INJ IV**

Ondansetron

Désormais la dose initiale recommandée pour les **patients de 75 ans et plus** est de **8 mg**. Elle peut être suivie par deux autres injections IV de 8 mg en perfusion **d'au moins 15 minutes administrées à au moins 4h d'intervalle**. Chez les patients âgés de 65 ans et plus toutes les injections doivent être **diluées dans 50 à 100 mL de NaCl 0,9%**. Ces informations ne sont pas mentionnées dans la notice.

[P fev][ANSM]

- **CERVARIX SUSP INJ IM**

Vaccin antipapillomavirus

Modification récente de son AMM autorisant son administration en **2 doses espacées de 6 mois** (au lieu de 3 doses à M0, M1 et M6) ce qui a amené le HCSP à émettre de nouvelles recommandations vaccinales :

- les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus doivent être vaccinées selon un schéma à 2 doses espacées de 6 mois ;
- une 3^e dose doit être administrée 5 mois après la 2^e dose pour les jeunes filles de 11 à 14 ans révolus ayant déjà initié leur vaccination avec Cervarix et ayant reçu 2 doses dans un délai inférieur à 5 mois ;
- si les deux premières doses ont été administrées avec un délai supérieur ou égal à 5 mois, ces jeunes filles sont considérées comme complètement vaccinées ;
- le schéma à 3 doses est maintenu pour les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus.

[VP mars]

- **ENGERIX B ET GENHEVAC B SUSP INJ**

Vaccin antihepatite B

Dans certains cas particuliers où l'obtention très rapide d'une protection vaccinale contre l'hépatite B est souhaitable, le HCSP recommande le **schéma vaccinal accéléré** comportant des injections à J0, J7-J10, J21, à la place du schéma vaccinal habituel à J0, M1, M2, **avec un rappel à 12 mois**.

Les populations adultes non préalablement vaccinées, n'ayant pas de marqueur de l'hépatite B, et devant être rapidement protégées sont les suivantes :

- personnes en situation de départ imminent en zone d'endémie moyenne ou élevée ;
- personnes détenues ;
- patients en attente de greffe de foie ;
- étudiants en études médicales ou paramédicales s'ils doivent être protégés ;

[VP mars][HCSP]

- **VITAMINE K1 2 MG / 0,2 ML NOURISSONS SOL BUV ET INJ**

Vitamine K₁ = phytomenadione

Dans le cadre de la prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né, des changements du schéma posologique interviennent :

- Pour les nouveau-nés à terme, en bonne santé et sans risque particulier, traités par voie orale, dans le cadre d'un **allaitement maternel exclusif** ; le schéma repose sur **deux doses dans les 7 jours suivant la naissance** (1^{ère} dose à J1, 2^{ème} dose entre J4 et J7) puis sur **une seule dose supplémentaire recommandée un mois après la naissance**. Anciennement, il fallait administrer 1 dose par semaine jusqu'à la fin de l'allaitement maternel exclusif.
- Pour les nouveau-nés à terme, mais à risque hémorragique et les prématurés ; la posologie doit être établie selon les paramètres de la coagulation, que l'allaitement soit maternel ou artificiel.

[ANSM et VP sept]

- **ESMYA 5 MG CP**

Ulipristal

Nouveau libellé de posologie chez les femmes souffrant de fibromes utérins : "1 cp/j, pendant une durée maximum de 3 mois. **Ce traitement peut être répété une fois.** Le second traitement doit commencer le plus tôt possible au cours de la deuxième menstruation après la fin du premier cycle de traitement. En raison de l'absence de données de sécurité à long terme, la durée de traitement ne doit pas dépasser deux cycles de traitement de 3 mois".

Nouveau libellé des effets indésirables : "la sécurité de deux cycles de traitements a été évaluée chez 131 femmes souffrant de fibromes utérins dans une étude de phase III et a démontré un profil de sécurité analogue à celui observé pendant un seul cycle de traitement".

[P sept]

- **PERIOLIMEL N4E / OLIMEL N7, N7E, N9 ET N9E**

Nutrition parentérale lipides/acides aminés/glucose

Le débit maximal de perfusion par heure de ces produits de nutrition parentérale a été revu afin de se conformer aux nouvelles recommandations applicables pour les enfants de 2 à 11 ans. Dans ce groupe d'âge, le facteur limitant pour le débit maximal de perfusion est la composante lipidique. Ainsi le débit maximal de perfusion sera de **0,13 g de lipide/Kg par heure**.

Un débit élevé de lipides peut potentiellement augmenter les risques d'effets indésirables (syndrome de surcharge graisseuse, septicémie ou hypertriglycémie).

[ANSM fev]

RAPPELS DE BONNE PRATIQUE

- **METOCLOPRAMIDE TOUTE FORMES**

Metoclopramide

En raison du risque neurologique et pour les présentations encore disponibles sur le marché, la prescription doit être établie :

- pour une durée courte, inférieure à **5 jours**
- aux doses et intervalles de prises recommandés afin de diminuer le risque de survenue d'effets indésirables notamment neurologiques, **Dose max : 30 mg/j chez l'adulte**

Les injections intraveineuses doivent être administrées sous forme de bolus lent (**au moins 3 minutes**) afin de diminuer le risque de survenue des effets indésirables incluant les effets cardiovasculaires.

Chez l'enfant, il est réservé en seconde intention :

- au traitement des nausées et vomissements post-opératoires, par voie IV uniquement
- à la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie
- **Dose max : 0,5 mg/kg/j chez l'enfant**

Il est contre indiqué chez l'enfant de moins d'1 an. A noter que la solution buvable de PRIMPERAN à 0,1% est présentée avec une nouvelle seringue doseuse graduée en mg, permettant une administration précise de la dose, mais sans bouchon de sécurité

[VP mars] [ANSM avr] [P juin et nov] cf. pharmacovigilance QdN 2007, 2009, 2010 et 2011

- **FURADANTINE 50 MG GELULE**

Nitrofurantoïne

En raison du risque immunoallergique, la prescription est réservée aux filles à partir de 6 ans et aux femmes, en traitement **curatif** :

- lorsque la cystite est documentée due à des germes sensibles (durée de traitement entre 5 et 7j) ;
- lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale ;
- lorsque l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence - traitement probabiliste – selon ses antécédents.

Les traitements répétés doivent être évités et l'utilisation en traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes n'est pas autorisée.

La nitrofurantoïne n'est pas indiquée chez l'homme.

[IL mars][ANSM avr] cf. pharmacovigilance

- **INVIRASE 200 MG GELULE, 500 MG CP**

Saquinavir

Lors de l'instauration d'un traitement chez les patients naïfs de traitement antirétroviral, en plus de l'ECG avant le début du traitement, un ECG doit être dorénavant fait après environ **10 jours** de traitement, au moment où l'allongement de l'intervalle QTc atteint son maximum.

Le traitement doit continuer à être instauré à dose réduite, 500mg deux fois/j pendant les 7 premiers jours avant de passer à la dose standard de 1000 mg deux fois/j associé au ritonavir 100 mg deux fois/j et d'autres antirétroviraux.

[ANSM mai]

DIVERS

(NOUVELLES FORMES/NOUVEAUX DOSAGES, CHANGEMENT COMPOSITION, NOUVELLES ASSOCIATIONS, CHANGEMENT DE NOMS, NOUVELLES COPIES, NOUVEAUX CONDITIONNEMENTS, DEREMBOURSEMENTS)

Ce chapitre n'est pas exhaustif de l'année écoulée mais constitue une sélection d'informations.

NOUVELLES FORMES / NOUVEAUX DOSAGES

- **ABILIFY MAINTENA 300 ET 400 MG, PDRE SUSP INJ A LIBERATION PROLONGEE IM**

Aripiprazole

Forme injectable à action prolongée de l'antipsychotique aripiprazole, indiquée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez l'adulte stabilisé sous aripiprazole oral. La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 400mg quelle que soit la dose d'équilibre d'aripiprazole oral. Une supplémentation orale est à poursuivre 14j après la 1^{ère} injection. Il est administré une fois par mois en une seule injection. En cas d'effets indésirables à cette dose, réduire la dose à 300mg.

[HAS avr]

- **ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0.5MG/5ML ET 1MG/5ML, SOL INJ EN SERINGUE PRE-REMPLE**

Atropine

Nouveaux dosages **en seringue pré remplie**. A ce jour, le sulfate d'atropine est disponible sous forme de solution injectable en ampoules de 1mL dosées à 0.25, 0.50 et 1mg.

[HAS avr]

- **HERCEPTIN 600MG/5ML, SOL INJ SC**

Trastuzumab

Nouvelle forme et nouveau dosage. Dans le traitement du cancer du sein métastatique et cancer du sein précoce chez l'adulte HER2 positif. La dose n'est plus adaptée au poids mais devient standard à 600mg par injection toutes les 3 semaines (sans dose de charge). Injection en SC pendant 2 à 5 minutes.

EI graves, infectieux et cardiaques plus fréquents qu'avec la forme IV à 150mg

ASMR V (aucune)

[HAS avr][P déc]

- **FORMODUAL NEXTHALER ET INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µG/DOSE, PDRE POUR INHALATION.**

Beclomethasone/Formoterol

Nouvelle forme galénique de cette association fixe avec dispositif d'inhalation multidose autodéclenché par l'inspiration, permettant la délivrance du produit indépendamment du débit inspiratoire. Posologie : 1 à 2 inhalations 2 fois/j chez l'adulte.

[VP sept][P nov]

- **MONOPROST COLLYRE 50µG/ML**

Latanoprost

En unidoses **sans conservateur**. Peut entraîner un brunissement irréversible de l'iris.

[LIO janv]

- **MISOONE 400µG CP**

Misoprostol

Permet, contrairement au GYMISO 200µg, la prise d'un seul comprimé en cas d'IMG.
Administration séquentielle avec la mifepristone au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée
Réservé à l'usage professionnel des médecins et centres habilités

[P janv][THE avr]

- **AVAXIM 80 U SUSP INJ IM**

Vaccin anti hepatitis A

Vaccin **pédiatrique** autorisé chez l'enfant de 1 à 15 ans, comme HAVRIX.

[P fev]

- **MYCOSTER 10MG/G SHAMPOOING**

Ciclopirox

Traitement de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu de l'adulte.

Il peut être proposé en première intention, en alternative aux autres antifongiques topiques (KETODERM 2% sachets-dose, SEBIPROX 1.5% shampooing). Il n'a pas démontré d'avantage clinique par rapport à ces médicaments.

[HAS avr]

- **APROKAM 50MG POUDRE SOL INJ INTRA CAMERULAIRE**

Cefuroxime

Nouveau dosage indiqué dans l'antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après chirurgie de la cataracte.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation des antibactériens incluant celles sur l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire.

[HAS avr]

- **BROMAZEPAM ARROW 1.5MG CP**

Bromazepam

Nouveau dosage à côté du dosage à 6mg

[HAS avr][P nov]

- **VENLAFAXINE ABBOTT 150 ET 225MG CP LP**

Venlafaxine

A côté des dosages 37,5 et 75mg

[HAS avr]

- **PHEBURANE 483MG/G GRANULES ENROBES**

Phenylbutyrate de sodium

Nouvelle formulation et nouveau dosage, développés dans le but de masquer l'odeur et le goût d'AMMONAPS, qui contient le même principe actif. Le dispositif doseur est plus précis.

A l'AMM en traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée par déficit enzymatique, dans toutes leurs formes (néonatale ou de révélation tardive) avec antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.

A l'hôpital - rétrocedable

[HAS avr][P nov]

- **INOVELON 40MG/ML SUSP BUV**

Rufinamide

Flacon de 460 mL de suspension buvable + deux seringues orales de 20 mL graduées par intervalle de 0.5 mL + adaptateur, à côté des comprimés.

Indiqué comme **antiépileptique** dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients > 4 ans.

Posologie : 2 fois/j lors des repas. Agiter la suspension avant administration.

[P mai]

- **RECIVIT 133, 267, 400, 533, 800 µG CP SUBLINGUAL**

Fentanyl

Nouveaux dosages pour cet analgésique opioïde indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

[HAS][P nov]

- **ADASUVE 9.1MG, PDRE POUR INHALATION BUCCALE - DISPOSITIF UNIDOSE**

Loxapine

Indiqué dans le **contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez l'adulte souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.**

Posologie : la dose initiale recommandée est de 9.1mg ; une seconde dose peut être administrée après 2 heures. Il ne faut pas administrer plus de deux doses.

Doit être administré uniquement en milieu hospitalier sous surveillance.

Un traitement par bronchodilatateur bêta-agoniste d'action rapide doit être disponible pour traiter d'éventuels effets secondaires respiratoires graves (bronchospasme).

ASMR V (aucune) dans la prise en charge du contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez l'adulte souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

[HAS mai][P déc]

- **JAYDESS 6µG/J DISP INTRA-UTERIN**

Levonorgestrel

Nouveau dosage de levonorgestrel pour un dispositif intra-utérin, utilisable pour une durée maximale de 3 ans. Fait suite à MIRENA 14µg/j, qui est utilisable **pour une durée de 5 ans.**

[VP juin][P nov]

- **HEMANGIOL 3.75MG/ML SOL BUV**

Propranolol

Nouvelle forme galénique adaptée aux nourrissons et enfants.

[HAS]

- **COLCHICINE OPOCALCIUM 1 MG CP**

Colchicine

Devient sécable

[P juil]

- **CREON 5000U GRANULES GASTRO-RESISTANT**

Pancreatine

En complément des gélules dosées à 12 000 U, 25 000 U et 40 000 U.

[THE oct]

- **NORADRENALINE RENAUDIN 0,5MG/ML ET 1MG/ML SOL PERF IV**

Noradrenaline

Attention au risque de confusion avec les autres spécialités contenant de la noradrénaline non diluée (2mg/mL) et toute autre spécialité sous forme de flacon verre de volume similaire.

[ANSM oct]

- **UVESTEROL D 5000UI/ML SOL BUV ET UVESTEROL VITAMINE A,D,E,C**

Ergocalciferol

Afin de limiter le risque de malaise et de fausse route chez le nouveau-né et le nourrisson, UVESTEROL D 1500UI/mL devient UVESTEROL D 5000UI/mL. **Le volume d'administration est diminué**, entraînant le changement des pipettes graduées et le remplacement des flacons de 20 mL par des flacons de 10 mL. Les indications et les posologies restent inchangées. Il est recommandé de l'administrer avant la tétée ou le biberon contre l'intérieur de la joue à l'aide de la pipette, ou dilué dans 2 mL de lait ou d'eau avec une tétine.

[ANSM nov]

NOUVELLES ASSOCIATIONS

- **CILOXADEx 3MG ET 1MG/ML SUSP POUR INSTILLATION AURICULAIRE**

Ciprofloxacin/dexamethasone

Association fixe d'une fluoroquinolone et d'un corticoïde indiquée dans le traitement des otorrhées sur aérateurs transtympaniques et des otites aiguës externes chez l'adulte et l'enfant.

[VP juil]

- **FLUTIFORM 50µG/5µG ET 125 µG/5 µG/DOSE SUSP POUR INHALATION**

Fluticasone/formoterol

Indiqué en **traitement continu de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent > 12 ans**

Posologie : ajustée à la dose minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Avec FLUTIFORM 50µg/5µg/dose, la posologie recommandée est de 2 inhalations matin et soir

[VP fev][P avril]

- **NATRIXAM 1,5MG/5 OU 10MG CP A LIBERATION MODIFIEE**

Indapamide/amlodipine

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

[VP sept]

- **ULTIBRO BREEZHALER 85µG/43µG, PDRE POUR INHALATION EN GELULE**

Maleate d'indacatrol/bromure de glycopyrronium

Association de 2 principes actifs bronchodilatateurs de longue durée d'action, l'indacatérol (bêta-2 agoniste) et le bromure de glycopyrronium (anticholinergique), disponibles séparément.

Le dispositif utilisé ne nécessite pas de coordination mains-poumons.

Indiqué en traitement symptomatique des adultes atteints de BPCO.

Posologie : une gélule une fois/j.

[HAS mai][P sept]

- **VONCENTO 250UI/600UI, 500UI/1200UI ET 1000UI/2400UI PDRE SOL INJ**

Facteur VIII + facteur von Willebrand

Indiqué en prophylaxie et en traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A, et dans la prévention et le traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué.

[HAS avr]

- **ZANEA 10MG/0.25MG/G GEL**

Clindamycine/Tretinoïne

Indiqué dans le traitement topique de l'acné vulgaire en présence de papules et de pustules chez des patients >12 ans

Posologie : 1 application/j sur le visage. La durée de traitement est de 12 semaines maximum.

Chez les femmes en âge de procréer une contraception efficace doit être instaurée pendant toute la durée du traitement et un mois après son arrêt. Il est rappelé que ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse en raison des propriétés tératogènes de la trétinoïne.

[VP dec]

NOUVEAUX CONDITIONNEMENTS

- **KANEURON 5.4 % SOL BUVABLE EN GOUTTE – FL DE 30 ML**

Phenobarbital

Mise à disposition d'un nouveau modèle de pipette, graduée uniquement en «équivalent goutte» contrairement à l'ancien dispositif qui comportait deux types de graduation : mL et gouttes. Les prescriptions doivent donc se faire uniquement en "équivalent goutte". Le conditionnement sans bouchon de sécurité reste dangereux.

[ANSM avr][P oct]

- **LUCENTIS 10MG/ML SOL INJ INTRA-VITREENNE EN SERINGUE PREREMPLIE DE 0,165 ML**

Ranibizumab

S'ajoute aux flacons de 0.23mL déjà commercialisé. Le volume extractible d'une seringue est de 0,1mL : il correspond à une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0.5mg = 0.05ml

En conséquence, le volume extractible ne doit pas être utilisé en totalité.

Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection.

[VP juin]

- **JOSACINE 125MG/5ML, 250MG/5ML ET 500MG/5ML GRANULES SUSP BUV**

Josamycine

Afin de promouvoir le bon usage du médicament, de nouveaux modèles de pipettes (nouvelles graduations) seront mis à disposition pour les enfants à partir de 2 kg.

Ce changement fait suite à des cas de surdosage rapportant des troubles gastro-intestinaux chez le nouveau-né prématuré de moins de 2 kg.

[ANSM sept]

CHANGEMENT DE NOMS

ANCIENNE DENOMINATION	D.C.I.	NOUVELLE DENOMINATION
ZIKIALE GE CP	<i>Levonorgestrel 150µg + Ethinylestradiol 30µg</i>	LEVONORGESTREL ETHINYLESTRADIOL MYLAN
EDENELLE CP	<i>Gestodene 60µg + Ethinylestradiol 15µg</i>	GESTODENE ETHINYLESTRADIOL MYLAN 60µg/15µg
EFEZIAL GE CP	<i>Gestodene 75µg + Ethinylestradiol 20 ou 30µg</i>	GESTODENE ETHINYLESTRADIOL MYLAN 75µg/20 ou 30µg
VAGOSTABYL CP	<i>Aubepine, Calcium, Magnésium, Melisse</i>	OMEZELIS
PRORACYL CP	<i>Propylthiouracile 50 mg</i>	PROPYLEX
RAFTON Gélules gastro résistantes	<i>Budesonide 3 mg</i>	MIKICORT
NAAXIA unidoses et flacons	<i>Acide spaglumique</i>	NAABAK
FLUIMUCIL 5G/25ML sol perf IV	<i>Acetylcysteine 5 G</i>	HIDONAC 5G/25ML
VIRUCALM	<i>Aciclovir</i>	HERPESEDERMYL
ADVIL CP SUSP BUV, GEL	<i>Ibuprofene</i>	ADVILMED
NUROFEN CAPSULES MOLLES	<i>Ibuprofene 400 mg</i>	NUROFEN CAPS
ISOTRETINOINE TEVA CAPSULES MOLLES	<i>Isotretinoïne 5, 10, 20 et 40mg</i>	ACNETRAIT

NOUVELLES COPIES

SPECIALITES	PRESENTATION	D.C.I.	PRINCEPS
ADOPORT 0.5, 1, ET 5 MG	Gélules	<i>Tacrolimus</i>	PROGRAF
BIOCADEXTRO 1MG/ML ENFANT SANS SUCRE	Sirop	<i>Dextromethorphan</i>	CLARIX
BRILIVO 500 ET 1000MG	Cp eff	<i>Paracetamol</i>	DOLIPRANE
CYRDANAX 20MG/ML	Pdre perf IV	<i>Dexrazoxane</i>	CARDIOXANE 500 MG
ECOBEC 250µG/DOSE	Sol inhalation flacon pressurisé	<i>Dipropionate de beclomethasone</i>	BECOTIDE
FINHAIR GÉ 1MG	Cp	<i>Finasteride</i>	PROPECIA
FLECTOREFFIGEL et VOLTARENSPE 1% - NR	Gel	<i>Diclofenac</i>	VOLTARENE
FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHA NE ADULTES SANS SUCRE –NR-	Sirop	<i>Dextromethorphan</i>	CLARIX
FLUSTIMEX	sachets	<i>Paracetamol 500mg Chlorphenamine 4mg Vit C 200mg</i>	HUMEX RHUME ACTIFED ETATS GRIPPAUX
IBEFETUM 5%	Gel	<i>Ibuprofene</i>	ADVIL 5% GEL.
IFIRMACOMBI	Cp	<i>Irbesartan Hydrochlorothiazide</i>	COAPROVEL
MEDIKINET 5, 10, 20, 30 ET 40MG *	Gélule à LM	<i>Methylphenidate</i>	RITALINE LP
MIFEE 200MG	Cp	<i>Mifepristone</i>	MIFEGYNE
MYCOSKIN GE 1%	Crème	<i>Ciclopirox</i>	MYCOSTER
MYLEUGYNE 1%	Crème	<i>Econazole</i>	PEVARYL 1%

* le dosage à 5mg n'est pas disponible dans les gammes RITALINE LP et QUASYM LP

SPECIALITES	PRESENTATION	D.C.I.	PRINCEPS
MODIXIS 75MG	Sachet poudre	<i>Acide acetylsalicylique</i>	KARDEGIC 75MG
NEXIUM CONTROL - NR -	Cp	<i>Esomeprazole</i>	INEXIUM
ONEZYP 15 ET 20 MG	Cp orodispersible	<i>Olanzapine</i>	ZYPREXA VELOTAB 15 ET 20MG
OPTIMIZETTE 75µG DIAMILLA 75µG CLAREAL 0,075MG DESOPOP 75µG	Cp	<i>Desogestrel</i>	CERAZETTE
OROFLUCO GE 150MG	Gélule	<i>Fluconazole</i>	TRIFLUCAN
SURBRONC TOUX SECHE - NR -	Sachet sol buv 15mg/5ml	<i>Dextromethorphan</i>	CLARIX
TETMODIS 25MG	Cp	<i>Tetrabenazine</i>	XENAZINE
TOLUCOMBI 40 et 80MG/12.5MG, 80MG/25MG	Cp	<i>Telmisartan + hydrochlorothiazide</i>	PRITORPLUS, MICARDISPLUS
TOLURA 40 ET 80MG	Cp	<i>Telmisartan</i>	MICARDIS
TRANSIPEGLIB NR	Pdre sol buv	<i>Macrogol 3350</i>	TRANSIPEG 5.9G
TROSPIPHARM GE 20MG	Cp	<i>Trospium</i>	CERIS

PHARMACOVIGILANCE

EFFETS IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANES

Des irritations cutanées ont été décrites avec des **crèmes émoullientes** dites aqueuses dans une étude menée chez des enfants consultant en dermatologie. Chez ces enfants, des rougeurs, des sensations de brûlure, de démangeaisons, de picotements, sans gravité, sont apparues dans les 20 minutes qui suivent l'application de crème émoulliente renfermant majoritairement du **laurylsulfate de sodium**. D'autres composants peuvent causer ou contribuer à l'irritation : le chlorocrésol, l'alcool cétoestéarylique ou les parabens (*Prescrire mars 2014*).

Malgré les restrictions d'utilisation de la **nitrofurantoïne** (FURADANTINE) en raison d'un risque potentiel immunoallergique (hépatique et pulmonaire) grave, la persistance de son utilisation hors-AMM ou avec des durées de prescription supérieures à celles autorisées est observée - cf. *QdN 2006, 2011 (ANSM 1^{er} avril 2014)*. cf. *Rappels de bonne pratique page 32*

La réévaluation du rapport bénéfice/risque (B/R) de l'**ambroxol** (SURBRONC...) a été demandée en raison de nombreux cas de réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques et des réactions cutanées graves notamment chez des enfants < 18 ans voire < 6 ans. La réévaluation est étendue à la **bromhexine** (BISOLVON) dont l'ambroxol est un métabolite (*ANSM 10 avril 2014*). Le comité européen pédiatrique a été sollicité afin d'obtenir son opinion sur les indications pédiatriques (*ANSM 15 septembre 2014*).

Une hyperpigmentation a été observée chez des patients traités par **peginterferon-alfa** (VIRAFERONPEG). Une hyperpigmentation de la muqueuse buccale a été notée avec des macules brunes sur la face interne de la joue, le palais et la langue. Certains patients ont vu apparaître une striure longitudinale brune des ongles ou des pigmentations du visage. L'évolution des lésions a été le plus souvent favorable à l'arrêt de l'interféron. Les patients les plus touchés avaient une peau sombre et s'étaient exposés au soleil sans protection (*Prescrire juin 2014*).

L'analyse des données de pharmacovigilance de l'**etifoxine** (STRESAM) montre un risque de survenue d'effets indésirables pouvant être graves et devant conduire à l'arrêt du traitement avec des toxidermies sévères (DRESS, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson), des réactions allergiques et des troubles hépatiques. Des cas de somnolence ont été observés chez des patients en surdosage. De nouvelles données de pharmacodynamie montrent que l'activité anxiolytique de l'etifoxine s'exerce par son action sur le récepteur GABA_A - cf. *QdN 2012 (ANSM 28 juillet 2014)*.

Une réaction d'évolution fatale est survenue chez un patient de 71 ans au cours de la 1^{ère} perfusion d'**ofatumumab** (ARZERRA) dans le cadre de sa Leucémie Lymphoïde Chronique. L'ANSM rappelle que les patients doivent recevoir une prémédication entre 30 minutes à 2h avant chaque perfusion d'ofatumumab associant du paracétamol, un antihistaminique PO ou IV et une corticothérapie IV. En cas de réactions sévères, la perfusion doit être immédiatement stoppée (*ANSM 30 juillet 2014*).

Les mesures visant à réduire le risque de photosensibilité lors de l'utilisation de gels de **ketoprofène** (KETUM et génériques) (se laver les mains après application, ne pas s'exposer au soleil ou aux UVA en solarium, port de vêtement, risque de réaction croisée avec l'octocrylène, contre-indication si antécédent de photosensibilité, si hypersensibilité à AINS ou fénofibrate, si peau lésée) ont été rappelées aux professionnels de santé conformément à la communication semestrielle prévue. **A chaque délivrance de ketoprofène, le pharmacien doit s'assurer de la distribution du document d'information rédigé à destination des patients** – cf. *QdN 2009 à 2012 (ANSM 13 août 2014)*.

Le dernier bilan de pharmacovigilance de l'**ustekinumab** (STELARA) fait état de troubles cutanés graves (20% des cas) représentés majoritairement par des poussées de psoriasis (ou inefficacités) dont 2 cas de psoriasis pustuleux et 1 cas d'érythrodermie. Dans certains cas, l'érythrodermie est apparue quelques jours après le début du traitement suggérant un lien avec le médicament alors que les symptômes sont souvent indifférenciables de ceux de l'évolution naturelle de la pathologie psoriasique. L'arrêt du traitement doit être envisagé (ANSM 25 novembre 2014). Des cas de cancers (cutanés, maladie de Hodgkin), des infections virales ou bactériennes et des troubles cardiovasculaires ont aussi été rapportés (Prescrire septembre 2014).

Dans une enquête menée aux EU sur 175 patients non cancéreux ayant reçu du **voriconazole** (VFEND) pendant au moins un mois, 82% des 125 patients qui ont répondu ont rapporté une perte de cheveux, des poils des bras et des jambes ou des cils et des sourcils. 15% ont dû porter une perruque ou un chapeau. Le délai moyen d'apparition de ces alopecies était de 75 jours après le début du traitement par voriconazole. Des modifications ou des pertes des ongles sont survenues chez 70% des patients (Prescrire octobre 2014).

Des cas de DRESS syndrome ont été rapportés depuis la commercialisation du **regorafenib** (STIVARGA) associant des éruptions cutanées, des hépatites, des néphrites, des éosinophilies et des thrombopénies (Prescrire octobre 2014).

L'analyse des données de la base nationale de pharmacovigilance a mis en évidence un risque de pemphigoïde bulleuse avec les **gliptines ou inhibiteurs de DPP-4 (vildagliptine, saxagliptine, linagliptine et sitagliptine)**. Cet effet indésirable touchait plus fréquemment les hommes, âgés en moyenne de 72 ans. Le délai moyen d'apparition a été de 9 mois environ et les troubles ont le plus souvent régressé à l'arrêt dans un délai de 1 mois. Le mécanisme n'est pas connu mais pourrait être lié à la similarité de la DPP-4 avec la protéine CD26 présente à la surface de lymphocytes dont elle module la fonction (Prescrire novembre 2014).

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

L'ANSM a publié, en collaboration avec l'HAS et les associations de patients, un document destiné aux femmes intitulé "Vous et ...vos **contraceptifs œstroprogestatifs**" dans lequel sont rappelés les effets indésirables liés aux contraceptifs combinés, les signes évocateurs de la survenue d'un accident thrombotique et les précautions à respecter pour minimiser les risques. Le document est disponible en téléchargement sur le site de l'ANSM (ANSM 9 janvier 2014).

Les ventes de pilules de 3^{ème} et 4^{ème} générations ont diminué au profit de celles de 1^{ère} ou 2^{ème} générations qui atteignent désormais 75% des ventes. Une augmentation d'utilisation des stérilets et des implants est aussi constatée. L'ANSM a mené en parallèle une étude visant à évaluer l'impact de ces changements sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes en âge de procréer : les résultats ont montré que le nombre d'hospitalisations pour embolie pulmonaire a baissé de 11,2% soit 341 hospitalisations évitées en 2013. Cette diminution a été observée dans toutes les tranches d'âge et plus particulièrement chez les femmes de 15 à 19 ans alors que le phénomène n'a pas été retrouvé chez les hommes du même âge, ni chez les femmes de 50 à 69 ans – cf. QdN 2010 à 2013 (ANSM 7 novembre 2014).

Les données du suivi national de pharmacovigilance de l'implant contraceptif d'**etonogestrel** (IMPLANON puis NEXPLANON) ont montré que, depuis la commercialisation de NEXPLANON comportant un produit radio-opaque et un nouvel applicateur, le taux de notification des migrations et des difficultés à la pose a diminué. Des cas de grossesse ont été rapportés en raison d'une inefficacité de l'implant par interaction médicamenteuse. Des complications infectieuses au site de l'implant (cellulites) ont été notifiées – cf. QdN 2007 (Prescrire janvier 2014).

Dans le cadre d'un arbitrage européen, l'effet du poids de la femme sur l'efficacité de la **contraception d'urgence hormonale (levonorgestrel NORLEVO, ulipristal ELLAONE)** a été analysé. Il a été conclu que le B/R de ces spécialités restait favorable quel que soit le poids de la femme. Les RCP français et la notice de ces spécialités devront être modifiées pour être conformes aux conclusions européennes

(ANSM 8 octobre 2014).

La réévaluation du B/R des spécialités contenant de l'**acetate de cyproterone** et de l'**ethinylestradiol** (DIANE 35 et génériques) a abouti à la remise sur le marché du médicament en France avec restriction de l'indication à l'hirsutisme ou au traitement de seconde intention de l'acné modéré à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie en rappelant que DIANE 35 ne doit pas être prescrit en même temps qu'un contraceptif hormonal. La mise à jour de la rubrique "mise en garde et précautions d'emploi" du RCP et un plan de gestion des risques ont été demandés aux laboratoires (ANSM 13 janvier 2014). Des documents d'information visant à minimiser le risque thromboembolique (document d'aide à la prescription listant les facteurs de risque et carnet-patient alertant sur les signes de thrombose) sont désormais disponibles – cf. QdN 2013 (ANSM 18 décembre 2014).

Des observations de méningiomes ayant régressé à l'arrêt d'un **progestatif** ont été rapportées. Les patientes avaient eu un diagnostic de méningiome après une IRM cérébrale réalisée en raison de maux de tête, de visions troubles et d'une réduction du champ visuel. Les femmes prenaient de l'**acetate de cyproterone** (ANDROCUR), de la **promegestone** (SURGESTONE) ou du **nomegestrol** (LUTENYL et génériques) dont le rôle n'a pas été évoqué immédiatement après la survenue des troubles (Prescrire novembre 2014).

La **methylergometrine** (METHERGIN) utilisée dans les saignements post-partum est excrétée dans le lait maternel. Elle expose les nourrissons allaités à des effets indésirables similaires à ceux observés chez la mère : augmentation de la pression artérielle, bradycardies ou tachycardies, vomissements, diarrhées, agitation et convulsions (Prescrire janvier 2014).

Une étude menée à partir de la base de données de remboursement de l'Assurance Maladie a montré que parmi les patients recevant un **anticholinestérasique (donepezil, galantamine ou rivastigmine)** dans la Maladie d'Alzheimer, 44% ont été exposés à un autre bradycardisant (béta-bloquant, diltiazem) et 33% à un neuroleptique. Ces associations exposent à une augmentation du risque d'effets cardiovasculaires. 8% avaient reçu un atropinique à visée urinaire – Cf. QdN 2005, 2006 et 2011 (Prescrire février 2014).

Le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) a recommandé la suspension de l'AMM du **ranélate de strontium** (PROTELOS) jugeant que les restrictions d'indication au traitement de l'ostéoporose sévère et la contre-indication aux patients à risque cardiovasculaire permettraient de réduire le risque cardiovasculaire mais dans une population pouvant bénéficier de ce traitement difficilement identifiable (ANSM 10 janvier 2014). En février 2014, le Comité européen pour l'évaluation des médicaments (CHMP) a recommandé le maintien de l'AMM considérant que le risque cardiovasculaire peut être limité en restreignant l'utilisation du ranélate de strontium aux patients atteints d'ostéoporose sévère, sans antécédent cardiovasculaire et circulatoire et ne pouvant utiliser d'autres alternatives thérapeutiques, réservant ce traitement à une dernière ligne de traitement, sous couvert d'une surveillance rapprochée tous les 6 à 12 mois (ANSM 25 février et 24 mars 2014).

Des cas de syndrome de fuite capillaire (qui se caractérise par une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration) ont été observés chez des patients atteints d'un cancer et chez des donneurs sains qui recevaient le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) **lenograstim** (GRANOCYTE). Les épisodes rapportés ont été de sévérité variable parfois fatale. L'apparition de ces symptômes doit être surveillée étroitement – cf. QdN 2013 (ANSM 28 mars 2014).

Une étude cas/témoins montre que les patients victimes d'IDM, d'AVC ou morts d'un évènement vasculaire avaient été davantage exposés à des **comprimés contenant une forte quantité de sodium** que les témoins. Le délai médian entre la 1^{ère} prescription et la survenue de l'effet indésirable cardiovasculaire était de 4 ans. Le risque d'hypertension artérielle (HTA) était multiplié par 7 chez les patients exposés à des médicaments chargés en sel et la mortalité toute cause confondue était multipliée par 1,28 – cf. *QdN 2008 (Prescrire avril 2014)*.

La réévaluation européenne du B/R des médicaments contenant de l'**ibuprofène** à fortes doses (2 400 mg/j) par voie orale a été initiée suite aux résultats d'une méta-analyse faite sur plus de 600 essais cliniques suggérant que le risque cardiovasculaire associé à de fortes doses de diclofenac et d'ibuprofène pouvait être similaire à celui décrit pour les inhibiteurs de COX-2 (ou coxibs). La réévaluation concerne aussi les données d'interaction entre l'aspirine à faibles doses et l'ibuprofène (*ANSM 17 juin 2014*).

Une étude néerlandaise a montré par ailleurs que l'utilisation d'un **AINS** au cours du suivi d'une cohorte de 8500 patients était associée de façon significative à une augmentation du risque de FA en comparaison aux patients qui n'en avaient pas pris après ajustement sur l'âge, le sexe et plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. Le risque de FA était aussi accru dans les 30 jours après l'arrêt de l'AINS (*Prescrire septembre 2014*).

Deux nouvelles observations d'infection grave (phlegmon périamygdalien et cellulite cervicale) imputées à l'**ibuprofène** ont été rapportées. Les deux patientes prenaient respectivement l'AINS depuis 2 jours et 3 jours pour une infection ORL. Le rôle aggravant des AINS dans certaines complications serait lié à une altération de la réponse immunitaire provoqué par les AINS. Ils réduisent aussi les signes d'évolution infectieuse et exposent à un retard diagnostique (*Prescrire juillet 2014*).

L'analyse de 2 études de cohorte aux Etats-Unis (EU) a montré un risque d'accidents cardiovasculaires parfois mortels plus grand chez des patients prenant de la **testostérone** (ANDROGEL, TESTOPATCH...). Les infarctus du myocarde ont paru plus fréquents dans les 90 jours suivant une prescription de testostérone. La réévaluation du B/R au niveau européen n'a pas permis de confirmer une augmentation du risque cardiovasculaire. Il est toutefois recommandé de n'utiliser la testostérone que chez les patients < 65 ans dont l'hypogonadisme a été diagnostiqué cliniquement et biologiquement et avec prudence chez les patients souffrant d'HTA, d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère (*ANSM 14 avril, 15 juillet et 15 octobre 2014, Prescrire juin 2014*).

En raison de données d'efficacité limitées et de risques de toxicité cardiovasculaire dose-dépendante (arythmies ventriculaires), l'ANSM a jugé le B/R de la **carpipramine** (PRAZINIL) négatif et a décidé de suspendre l'AMM de ce médicament (*ANSM 7 mai 2014*). cf. *Retraits du marché page 55*

La réévaluation européenne du B/R de l'**ivabradine** (PROCORALAN) a été engagée suite à des résultats intermédiaires de l'étude clinique SIGNIFY menée chez des patients coronariens. Une augmentation modérée mais significative du nombre de décès cardiovasculaires et d'IDM a été observée chez les patients présentant un angor symptomatique traité par ivabradine par rapport à ceux recevant le placebo. Ce risque serait associé à l'objectif de fréquence cardiaque (FC) fixé en dessous de 60bpm (*ANSM 12 mai et 11 juin 2014*). De nouvelles recommandations ont été émises : l'ivabradine ne doit être initiée que pour les patients ayant une FC de repos ≥ 70 bpm et ne doit plus être associée au vérapamil ou au diltiazem. La FC doit être fréquemment contrôlée et lors de chaque augmentation de posologie. Le traitement doit être arrêté si l'angor ne s'améliore pas dans les 3 mois (*ANSM 23 décembre 2014*).

Suite à la réévaluation en raison de ses effets indésirables cardiovasculaires, neurovasculaires et psychiatriques, le PRAC a recommandé une restriction d'indication de la **bromocriptine** (BROMOKIN, PARLODEL) uniquement dans les situations où l'allaitement doit être arrêté pour raison médicale (fausse couche, ITG, décès du nouveau-né et mère VIH+). L'utilisation de la bromocriptine est déconseillée en routine dans l'inhibition de la lactation, dans la prise en charge de

l'engorgement ou pour le soulagement des douleurs en post-partum – Cf. QdN 2013 (ANSM 15 juillet et 4 août 2014).

Le centre de pharmacovigilance de l'OMS a rapporté 9 cas d'épanchements péricardiques, dont un mortel, rapportés au **pazopanib** (VOTRIENT). Les troubles ont régressé dans 3 cas à son arrêt. Les épanchements péricardiques sont notés dans le RCP d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase, l'imatinib (GLIVEC), le nilotinib (TASIGNA) et le dasatinib (SPRYCEL). Il semblerait donc que ce soit un effet de classe (Prescrire juillet 2014).

Le **basiliximab** (SIMULECT) ne doit pas être utilisé hors AMM dans la prévention du rejet du greffon après transplantation cardiaque car les études cliniques n'ont pas permis de démontrer son efficacité et ont mis en évidence des effets indésirables cardiaques (arrêt cardiaque, flutter auriculaire et palpitations) plus fréquents qu'avec les autres traitements immunosuppresseurs d'induction (ANSM 10 septembre 2014).

Une augmentation de la fréquence des événements thrombotiques veineux et artériels (AVC, infarctus massif, ischémie périphérique...) avait été observée avec le **ponatinib** (ICLUSIG) motivant la réévaluation de son B/R notamment sur la nécessité d'adapter la dose. A l'issue de cette évaluation, les données disponibles ne permettent pas de recommander une diminution de dose en raison du risque de perte d'efficacité du traitement. Des études non cliniques vont être réalisées afin de caractériser le mécanisme des événements vasculaires occlusifs – Cf. QdN 2013 (ANSM 15 octobre 2014).

Des arythmies rares mais sévères, parfois fatales (arythmie ventriculaire, bradycardie sévère voire arrêt cardiorespiratoire) ont été rapportées chez des patients présentant une pathologie cardiovasculaire instable au cours d'échocardiographie de stress avec **hexafluorure de soufre** (SONOVUE) en association avec la dobutamine. L'association des deux produits est dorénavant contre-indiquée chez les patients dont l'état suggère une instabilité cardiovasculaire (ANSM 17 octobre 2014).

Des modifications cliniquement significatives de la pression artérielle (hypertension et hypotension) et l'aggravation ou la récurrence d'une fibrillation auriculaire associées à l'administration de **regadenoson** (RAPISCAN) augmentent le risque d'AVC. Le regadenoson ne doit pas être utilisé chez les patients avec une pression artérielle non contrôlée ou avec des antécédents de flutter ou de fibrillation auriculaire. Des cas de prolongation de crises convulsives ont été rapportés après l'administration d'aminophylline utilisée pour atténuer les effets indésirables sévères ou persistants du regadenoson. Par conséquent, son utilisation dans l'unique but de faire cesser une crise convulsive n'est pas recommandée (ANSM 22 décembre 2014).

EFFETS DIGESTIFS

Les ulcères œsophagiens ont été ajoutés à la liste des effets indésirables du RCP du **dabigatran** (PRADAXA) qui mentionnait déjà les ulcères gastro-intestinaux. L'acide tartrique contenu dans l'enveloppe de la gélule pourrait être à l'origine des ulcérations, notamment si le contact de la gélule avec la muqueuse digestive est prolongé par adhésion à la paroi. L'ingestion de la gélule doit se faire avec un grand volume d'eau, au cours d'un repas, en évitant la position allongée (Prescrire mars et décembre 2014).

L'analyse de la base nationale de pharmacovigilance entre janvier 2012 et mai 2013 montre la persistance de décès sous **colchicine** (COLCHICINE OPOCALCIUM, COLCHIMAX) chez des patients âgés et/ou insuffisants rénaux chroniques. Dans certains cas, la colchicine était associée à des inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-GP. Dans moins de la moitié des cas, la colchicine a été arrêtée le jour de l'apparition de diarrhée, premier symptôme de surdosage – Cf. QdN 2011, 2013 (Prescrire avril 2014).

Des observations de pancréatites aiguës sous **isotretinoïne** (ISOTRETINOÏNE TEVA, CURACNE...) ont été enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. 61% concernaient des hommes. L'âge moyen des patients était de 19 ans. Le délai moyen de survenue était de 3 mois environ. L'isotrétinoïne est connue pour donner des hypertriglycéridémies dont les formes sévères peuvent se compliquer de pancréatites – Cf. QdN 2006 (Prescrire novembre 2014).

EFFETS GYNECOLOGIQUES, FERTILITE ET GROSSESSE

De nouvelles études précliniques ont mis en évidence un risque potentiel de génotoxicité du **thiocolchicoside** (COLTRAMYL et génériques) lié à l'un de ses métabolites qui induit une aneuploïdie (nombre inégal de chromosomes après division cellulaire). L'aneuploïdie est un facteur de risque reconnu de tératogénicité, d'avortement spontané, d'altération de la fertilité masculine et un facteur de risque potentiel de cancer (ANSM 2 avril 2014). cf. Restrictions d'indications page 19

L'utilisation d'**inhibiteurs de la recapture de la serotonine (IRS)** pendant la grossesse expose à un risque d'hémorragies de la délivrance d'après une étude publiée sur 106 000 femmes enceintes souffrant de trouble de l'humeur ou d'anxiété. Les saignements sous IRS sont connus ; le mécanisme serait lié à la sérotonine qui est impliquée dans l'agrégation plaquettaire – Cf. QdN 2005 (Prescrire avril 2014).

L'exposition *in utero* à un **IRS** au cours de la 2nde partie de grossesse est associée à un risque d'HTAP d'après une méta-analyse de 7 études. Le lien n'a pas été montré pour une exposition au 1^{er} trimestre de grossesse (Prescrire juin 2014).

Trois études de cohorte prospectives réalisées chez un peu plus de 100 patients exposés à un **IRS** sur des périodes allant de 5 semaines à 24 mois ont mis en évidence des modifications des caractéristiques du sperme dès 3 mois d'exposition : diminution des concentrations spermatisques, diminution de la mobilité des spermatozoïdes, augmentation de la proportion de spermatozoïdes anormaux et du taux de fragmentation de l'ADN spermatisque. Les données d'évolution des anomalies après arrêt de l'IRS étaient rares. En dehors de ces atteintes, aucun lien avec une baisse de la fertilité de ces patients n'a été établi. Plusieurs mécanismes expliquant les anomalies du sperme sont évoqués : une action de l'IRS sur la membrane spermatisque, une hyperprolactinémie à l'origine d'une diminution du taux de gonadotrophine contribuant à la spermatogénèse. Quelques données évoquent un effet perturbateur endocrinien d'autant que des ralentissements de croissance ont été mis en évidence chez des enfants exposés à un IRS (Prescrire septembre 2014).

La FDA a alerté sur le risque d'anomalies squelettiques chez les nouveau-nés exposés *in utero* au **sulfate de magnésium** (SPASMAG) administré pour menace d'accouchement prématuré, indication hors AMM. Des anomalies osseuses liées à une ostéopénie, dont des fractures des côtes et des os longs ont été constatées chez des enfants exposés *in utero* pendant 8 à 12 semaines. Une hypermagnésémie expose à une hypocalcémie à l'origine de troubles osseux (Prescrire juillet 2014).

4 ans après la commercialisation de la **thalidomide** (THALIDOMIDE CELGENE), les données de l'observatoire national, mis en place dans le cadre du plan de gestion des risques, montrent que le plan de prévention des grossesses est respecté et qu'aucune grossesse n'a été détectée chez les 641 femmes en âge de procréer traitées. Les données de pharmacovigilance montrent un profil d'effets indésirables stable avec majoritairement des effets neurologiques, thromboemboliques et cutanés – Cf. QdN 2009 (ANSM 18 novembre 2014).

Les enfants exposés *in utero* au **valproate ou ses dérivés** (DEPAKINE, DEPAKOTE, DEPAMIDE, MICROPAKINE et génériques) ont un risque élevé de troubles graves du comportement tels que retard de développement, diminution du QI, autisme et TDAH (jusqu'à 30 à 40%) et/ou de malformations congénitales (10%). Le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes (sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance des autres traitements et sous couvert d'une contraception efficace) et doit être initié par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou des troubles bipolaires – Cf. QdN 2005,2013 (ANSM 12 décembre 2014).

Le **methotrexate** (IMETH et génériques) à faibles doses en prise hebdomadaire expose à une augmentation des malformations d'après une étude de cohorte publiée en 2014. Cette étude a comparé des femmes exposées au méthotrexate avant et/ou pendant la grossesse à des femmes non traitées : il a été mis en évidence un taux d'avortements spontanés et un taux de malformations plus élevés dans le groupe des femmes exposées après conception. L'arrêt du méthotrexate doit être envisagé chez les femmes désirant une grossesse – Cf. QdN 2010 (Prescrire décembre 2014).

Une étude française a montré une fréquence augmentée des infections pendant la 1^{ère} année de vie chez des enfants exposés *in utero* à un ou plusieurs médicaments qui diminuent l'immunité, tels que des **corticoïdes**, même pris par voie nasale, des **immunosuppresseurs** et des **anticancéreux**. Chez ces enfants, le nombre moyen d'épisodes infectieux était de 2,9 versus 2,4 chez les témoins (Prescrire novembre 2014).

EFFETS HEMATOLOGIQUES ET SUR L'HEMOSTASE

Des cas de thrombopénie ont été rapportés sous **abiraterone** (ZYTIGA) le plus souvent dans un délai inférieur à 3 mois après le début du traitement. Pour cet effet qui n'est pas noté dans le RCP du médicament, une surveillance de la NFS toutes les 2 semaines puis tous les mois paraît justifiée (Prescrire mai 2014).

L'ANSM met à disposition des patients déficitaires en Glucose-6-phosphatedéshydrogénase (G6PD) un référentiel actualisé sur les médicaments susceptibles de provoquer une hémolyse. Les principaux symptômes associés à une anémie hémolytique sont : fièvre, pâleur, céphalées, fatigue, douleurs abdominales et lombaires, urines foncées et ictère ; ils doivent conduire le patient à consulter un médecin (ANSM 10 juin 2014).

Les résultats de 2 études de pharmaco-épidémiologie (NACORA et NACORA-switch) menées par la CNAM-TS et l'ANSM sur l'utilisation des **anticoagulants** en vie réelle ont été publiés. Les études réalisées à partir des données de remboursement de médicaments et d'hospitalisation n'ont pas montré d'augmentation du risque d'hémorragie sévère à la fois chez des patients naïfs de traitement anticoagulant et débutant un traitement par anticoagulant oral direct (AOD) en comparaison avec les AVK et chez des patients switchant d'AVK vers AOD. Ces études ont été menées sur des périodes très courtes (3-4 mois) et ne permettent pas de conclure sur les risques liés à un usage prolongé de ces médicaments – Cf. QdN 2011 à 2013 (ANSM 2 juillet 2014).

Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) parfois fatals et des cas de syndrome néphrotique ont été rapportés avec les **interferons beta** (REBIF, AVONEX, EXTAVIA et BETAFERON) au cours du traitement de la sclérose en plaques. Ces effets indésirables peuvent se manifester après plusieurs semaines voire plusieurs années de traitement. Ils nécessitent l'arrêt du traitement (ANSM 8 septembre 2014).

EFFETS METABOLIQUES

La **pregabaline** (LYRICA) expose à des prises de poids par augmentation de l'appétit et à des œdèmes. L'analyse des cas de la base nationale de pharmacovigilance montre une prise de poids moyenne de près de 8 kg et jusqu'à 20 kg après 3,5 mois de traitement en moyenne. Des œdèmes étaient associés chez 50% des patients. Dans 1/3 cas, l'évolution a été favorable après arrêt de la pregabaline ou diminution de la dose (Prescrire novembre 2014).

La prise de **statines** est associée à une augmentation du risque de survenue de diabète de type 2 qui serait liée à deux polymorphismes génétiques et favorisée par la présence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglycérides élevés et HTA). Ce risque ne remet pas en cause les bénéfices des statines dans la prévention cardiovasculaire (ANSM 9 décembre 2014).

La réévaluation du B/R des médicaments à base de **zolpidem** (STILNOX) a confirmé que le risque d'accident de la circulation et de somnambulisme était avéré. La prise en compte des données de pharmacocinétique est en faveur d'une augmentation de la concentration sanguine chez la femme, la personne âgée et l'insuffisant hépatique. Cependant, l'analyse ne met pas en évidence de différence de risque entre les hommes et les femmes et les données disponibles ne permettent pas de confirmer l'efficacité de la dose à 5 mg dans la population générale. Par conséquent, une posologie à 5 mg n'est pas recommandée. L'ANSM rappelle que les somnifères dont le zolpidem doivent être utilisés pendant la durée la plus brève possible et à la plus faible dose efficace. Ils doivent par ailleurs être pris au moment du coucher. Une durée de 7 à 8 heures doit être respectée avant de reprendre une activité qui nécessite de la vigilance et ces médicaments ne doivent pas être utilisés pour traiter les réveils de milieu de nuit – Cf. QdN 2013 (ANSM 10 mars et 19 mai 2014).

La **mefloquine** (LARIAM) expose à un risque de troubles vestibulaires (sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre, acouphènes et vertiges). Ces symptômes peuvent survenir tôt en début de prise, parfois seulement après 2 ou 3 doses et peuvent persister pendant des mois ou des années après l'arrêt. D'autres troubles neuropsychiques sont souvent associés aux troubles vestibulaires. Ces signes doivent faire envisager l'arrêt du traitement afin de minimiser le risque de séquelles – Cf. QdN 2009 et 2013 (Prescrire mars 2014).

Le nouveau bilan des données de pharmacovigilance à propos du **vaccin antipapillomavirus** (GARDASIL, CERVARIX) n'apporte pas d'élément nouveau susceptible de remettre en cause son B/R. Une étude de pharmaco-épidémiologie est lancée par l'ANSM en collaboration avec la CNAM-TS afin d'évaluer et compléter les données sur le risque de survenue de maladies auto-immunes. Depuis la commercialisation, 127 cas ont été notifiés en France dont 17 cas de sclérose en plaque (ANSM 10 avril 2014). Par ailleurs, la réévaluation européenne a conclu qu'aucun lien de causalité ne pouvait être établi entre la vaccination HPV et la survenue de syndrome régional douloureux complexe – Cf. QdN 2009, 2012, 2013 (ANSM 14 avril 2014).

La FDA a alerté sur la présence d'alcool dans les spécialités à base de **docetaxel** (TAXOTERE et génériques) qui peut entraîner des intoxications ou la sensation d'être alcoolisé chez certains patients durant et après le traitement. Ce risque est à prendre en compte chez les patients pour lesquels l'alcool doit être proscrit ou dans le cas de certaines associations médicamenteuses (FDA 20 juin 2014).

La **cefepime** (AXEPIM et génériques) expose à des effets indésirables neurologiques graves. Plusieurs études ont rapporté des troubles de la conscience, des myoclonies, des désorientations et des états de mal épileptique non convulsifs. Les principaux facteurs de risque étaient une insuffisance rénale et une dose de cefepime mal adaptée à la fonction rénale. Une surveillance particulière est recommandée pour les patients aux antécédents neurologiques (Prescrire juillet 2014). L'ANSM rappelle l'importance de l'adaptation des posologies dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min, en particulier chez le sujet âgé (ANSM 1^{er} octobre 2014).

La **gabapentine** (NEURONTIN et génériques) et la **pregabaline** (LYRICA) ont des profils d'effets indésirables proches. Le dernier bilan de pharmacovigilance rapporte que les effets les plus souvent rapportés ont été des troubles neuropsychiques (sommolences, sensations vertigineuses, agitations, comportements agressifs envers autrui, confusions et hallucinations). Les effets les plus souvent rapportés ensuite étaient des effets hépatiques pour la gabapentine et des atteintes sanguines pour la pregabaline (neutropénies voire agranulocytoses, thrombopénies) justifiant une surveillance régulière des paramètres biologiques (Prescrire juillet 2014).

Dans le cadre de la campagne de **vaccination contre la grippe saisonnière**, l'ANSM rappelle que les bénéfices de la vaccination (INFLUVAC, FLUARIX, IMMUGRIP, VAXIGRIP, AGRIPPAL) sont très largement supérieurs aux risques et que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont

des effets bénins et transitoires (réactions au site d'injection, douleurs musculaires, malaises, céphalées, fièvre). Le risque de réactions allergiques graves et de syndrome de Guillain-barré est extrêmement rare (ANSM 16 octobre 2014).

Les premiers résultats de l'étude SAGhE "Santé Adulte Gh Enfant" ayant pour but de surveiller la tolérance à long terme des **hormones de croissance recombinantes** (NORDITROPINE, OMNITROPE...) montrent une augmentation du risque de mortalité et d'hémorragies cérébrales après un suivi de 17 ans dans une cohorte de 7000 patients traités par rapport à la population française de même âge et de même sexe. En 2011, la procédure de réévaluation européenne a conclu à un B/R positif mais la poursuite de l'analyse des données de morbidité a été requise – Cf. QdN 2010 (ANSM 29 octobre 2014).

De nouvelles concentrations de **tetradecylsulfate de sodium** (FIBROVEIN) ont été commercialisées. Les spécialités à 1% et 3% sont les seules autorisées pour la sclérothérapie à la mousse qui expose à certains effets indésirables comme les céphalées, la migraine et les troubles visuels de type scotome en particulier chez les patients avec des antécédents de migraine. Des AVC et des AIT peuvent aussi survenir. L'utilisation de FIBROVEIN® est ainsi contre-indiquée chez les patients ayant un foramen ovale perméable symptomatique et chez les patients à risque élevé de thrombose. Des réactions anaphylactiques et des réactions locales sévères ont été décrites (ANSM 25 novembre 2014).

Un cas de LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) d'évolution fatale a été rapporté chez un patient traité par **dimethylfumarate** (TECFIDERA) depuis 4,5 ans dans un contexte de lymphopénie sévère et prolongée. Les patients traités par dimethylfumarate et qui présentent une lymphopénie doivent être surveillés régulièrement et étroitement à la recherche de signes neurologiques. Si une LEMP est suspectée, le traitement doit être interrompu (ANSM 8 décembre 2014).

EFFETS OCULAIRES

Les **interferons alfa** (ROFERON, PEGASYS...) exposent à un risque de rétinopathies qui se manifestent principalement par des hémorragies rétinienne et des nodules cotonneux. Dernièrement, des cas de décollement de rétine ont été rapportés, parfois chez des patients sans facteur de risque. Les patients doivent être avertis de consulter immédiatement en cas d'altération soudaine de la vision – Cf. QdN 2005 (Prescrire avril 2014).

Depuis la commercialisation en mai 2013 d'un nouveau type d'unidoses du collyre renfermant du **timolol + dorzolamide** (COSOPT) fermées par un embout à ailettes (et non plus par un embout conique), des blessures de la cornée et des difficultés d'administration ont été signalées. Des aspérités sur l'extrémité des ailettes seraient la cause des lésions quand l'unidose est trop approchée de l'œil (Prescrire mai 2014).

Une analyse de la base britannique de pharmacovigilance a rapporté des cas de décollements de rétine et de déchirures rétinienne en lien avec une exposition au **pazopanib** (VOTRIENT). Des décollements de rétine ont aussi été observés avec d'autres inhibiteurs du VEGF utilisés par voie intraoculaire, l'aflibercept (EYLEA), le pegaptanib (MACUGEN), le ranibizumab (LUCENTIS) et le bevacizumab (AVASTIN) (Prescrire novembre 2014).

EFFETS OSTEOMUSCULAIRES

L'analyse de la base de données de l'OMS rapporte des observations de rhabdomyolyse avec la **mirtazapine** (NORSET et génériques). Un cas concernait un nouveau-né exposé *in utero*. La mirtazapine est proche de la miansérine avec des propriétés antihistaminiques, sérotoninergiques et noradrénergiques exposant à des effets indésirables musculaires (myalgies, rigidité musculaire), des syndromes sérotoninergiques et des syndromes malins des neuroleptiques (Prescrire février 2014).

Les ostéonécroses de la mâchoire (ONM) et l'hypocalcémie sévère sont des effets indésirables fréquents du **denosumab** (XGEVA, PROLIA). Le risque d'ONM augmente avec la durée de traitement. Le risque d'hypocalcémie sévère est plus élevé dans les 1^{ères} semaines et chez les insuffisants rénaux. L'instauration du traitement nécessite la réalisation d'un examen dentaire et l'exploration de la calcémie avant la 1^{ère} injection et au cours des semaines suivantes. Les patients doivent être informés de l'importance d'une bonne hygiène buccodentaire et de consulter en cas de symptôme oral (mobilité dentaire, douleur et gonflement) (ANSM 2 septembre 2014).

Une observation de pseudo-goutte imputée à une perfusion d'**acide zoledronique** (ZOMETA, ACLASTA et génériques) a été rapportée chez une patiente de 79 ans traitée pour ostéoporose. Des calcifications correspondant à une chondrocalcinose avaient été décrites sur ses radiographies des mains et des poignets après qu'elle s'était plainte de polyarthralgies dans les 5 jours suivant l'injection. Des cas de pseudo-gouttes ont été notifiés avec d'autres bisphosphonates. Les mécanismes évoqués sont une structure proche des bisphosphonates avec celle des pyrophosphates, une compétition rénale ou une inhibition des phosphatases alcalines (Prescrire novembre 2014).

EFFETS PSYCHIQUES

Des troubles du comportement compulsifs ont été détaillés chez des patients recevant de la **rotigotine** (NEUPRO) utilisée dans le syndrome des jambes sans repos. Ces effets indésirables de type boulimie, hypersexualité, jeux pathologiques sont apparus durant les premiers jours de traitement après le début de la prise, à des posologies conformes chez des patients sans antécédent et ont cessé à l'arrêt (Prescrire mai 2014).

Des cas de syndromes de sevrage à l'arrêt brusque du **baclofène** (LIORESAL et générique) ont été rapportés dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance. Dans 70% des cas, les signes de sevrage ont été des états confusionnels et des hallucinations se rapprochant des signes cliniques du delirium tremens. Les circonstances des arrêts brusques étaient des hospitalisations ou un contexte suicidaire. L'arrêt du baclofène à fortes doses doit se faire progressivement (Prescrire juin 2014). Des utilisations hors-AMM du **baclofène** ont été identifiées dans les troubles du comportement alimentaire et dans la prise en charge de régimes amaigrissants alors que le baclofène n'a pas fait la preuve de son efficacité dans ces situations (ANSM 22 décembre 2014).

Des cas de cauchemars et de rêves perturbants ont été rapportés avec la **lamotrigine** (LAMICTAL et génériques). Les cauchemars ont diminué ou disparu après l'arrêt ou la diminution de la dose du médicament (Prescrire novembre 2014).

EFFETS PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES

Une revue des cas rapportés et des études publiées a montré que le **mycophénolate mofetil** (CELLCEPT et génériques) et le **mycophénolate sodique** (MYFORTIC) en association à d'autres immunosuppresseurs peuvent provoquer une hypogammaglobulinémie et une bronchiectasie. Le risque de bronchiectasie pourrait être lié à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct de l'acide mycophénolique sur le poumon. Les symptômes respiratoires sont apparus quelques mois à plusieurs années après le début du traitement (ANSM 17 décembre 2014).

EFFETS RENAUX ET UROLOGIQUES

Une quinzaine d'observations de priapisme en lien avec la prise de **methylphenidate** (RITALINE) a été rapportée aux EU. Une intervention chirurgicale a été nécessaire dans 2 cas. L'**atomoxetine** (STRATTERA) expose aussi à des priapismes (*Prescrire mars 2014*).

Les cas de lithiase urinaire sous **atazanavir** (REYATAZ) de la base nationale de pharmacovigilance ont été analysés. Les lithiases sont survenues après un délai moyen de 31 mois suivant le début de la prise. Quand l'analyse des calculs ou des cristaux était disponible, elle a montré de l'atazanavir dans une proportion allant jusqu'à 100% de leur composition. La prévention de la formation de ces calculs repose essentiellement sur des apports hydriques importants (*Prescrire avril 2014*).

TUMEURS/CANCERS

En 2009, des études suggéraient une possible augmentation du risque de cancer chez les patients diabétiques traités par **insuline glargine** (LANTUS). Les résultats de plusieurs études, entreprises par l'EMA et l'ANSM, ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer et, compte-tenu des données disponibles dans la littérature scientifique, le B/R de ces médicaments reste inchangé. La surveillance de ce médicament est néanmoins poursuivie – Cf. *QdN 2009 et 2012 (ANSM 28 février 2014)*.

Le retrait de l'AMM de 2 pâtes dentaires à base d'**arsenic** (CAUSTINERF ARSENICAL et YRANICID ARSENICAL) utilisées pour dévitaliser les dents a été demandé par l'Europe pour B/R négatif en raison du risque de génotoxicité et donc de cancer et en raison de cas d'ostéonécrose (*ANSM 30 avril 2014*). Le retrait de l'AMM est intervenu le 11 août 2014 – Cf. *QdN 2013 (ANSM 11 août 2014)*.

SURDOSAGES/INTOXICATIONS

L'ingestion accidentelle de **substituts nicotiques** par les enfants expose à un risque d'intoxication à la **nicotine** dont les 1^{ers} signes sont digestifs (vomissements, diarrhées), cardiovasculaires (tachycardies, hypertension artérielle) et neuropsychiques (tremblements des extrémités). A fortes doses, les troubles peuvent aller jusqu'à une perte de conscience, des convulsions ou une insuffisance respiratoire. Chez les enfants, une intoxication symptomatique peut survenir dès l'ingestion de 1mg de nicotine par kg de poids corporel. Il est important de rappeler aux parents qu'il ne faut pas laisser ces médicaments à la vue et à la portée des enfants (*Prescrire janvier 2014*).

Les expositions accidentelles, d'enfants notamment, deviennent de plus en plus fréquentes avec l'augmentation de l'utilisation de **cigarettes électroniques**. Une analyse des appels des centres antipoison aux EU a montré que l'exposition avait été suivie de troubles cliniques dans 58% des cas avec surtout des nausées, des vomissements et des irritations oculaires (*Prescrire septembre 2014*).

MESUSAGES, ERREURS

NON-RESPECT DE L'INDICATION/DE LA VOIE OU DES MODALITES D'ADMINISTRATION

L'utilisation détournée de médicaments antitussifs à base de **dextrométhorphe** (TUSSIDANE, ATUXANE, PULMODEXANE...) a été mise en évidence ces dernières années chez des sujets toxicomanes mais aussi à des fins récréatives ou de "défonce" chez des adolescents ou de jeunes adultes sans antécédent connu de toxicomanie. Les professionnels de santé doivent être particulièrement vigilants face à toute demande de dextrométhorphe qui semblerait suspecte et émanant en particulier de jeunes adultes ou adolescents. En cas de doute, un autre antitussif pourra être prescrit ou délivré ou une seule boîte sera délivrée (*ANSM 26 novembre 2014*).

Des cas d'usage détourné de certains **médicaments vétérinaires** (FRONTLINE) pour le traitement des poux chez les enfants ont été signalés à l'ANSES. Ces médicaments vétérinaires qui ont une AMM délivrée pour une espèce animale de destination ne doivent en aucun cas être administrés aux humains. En cas d'infestation par les poux, il est recommandé d'utiliser un traitement adapté (ANSM 29 décembre 2014).

CONFUSIONS LIEES A LA SPECIALITE, AU NOM OU A LA PRESENTATION

Une campagne de sensibilisation a été lancée par l'ANSM à destination des patients sur le risque de confusion entre les unidoses. En effet, des instillations cutanées ou nasales de **chlorhexidine** à la place du **serum physiologique** sont fréquemment rapportées dans la population pédiatrique dans le cadre notamment du lavage de nez et des soins de cordon. Une affiche rappelle les conseils simples pour éviter les erreurs pouvant entraîner des convulsions (ANSM 24 novembre 2014).

Des erreurs médicamenteuses liées à la conservation, la préparation et la reconstitution de la spécialité renfermant de l'acétate de **leuprorelina** (ELIGARD) ont été rapportées, associées parfois à un manque d'efficacité clinique se traduisant par une augmentation de la testostéronémie > seuil de castration standard et/ou une augmentation du taux de PSA chez certains patients avec un cancer de la prostate (ANSM 2 décembre 2014).

DIVERS

L'opération **PANGEA VII** menée en 2014 s'est focalisée sur la vente illicite de médicaments sur internet et notamment sur le « cybersquatting » de sites légaux renvoyant à des pharmacies illicites. Elle a permis d'identifier 89 sites illégaux de vente de faux médicaments qui feront l'objet de poursuites judiciaires pour exercice illégal de la profession de pharmacien et de médecin et pour fabrication, offre à la vente, vente et détention de médicaments falsifiés. Par ailleurs, plus de 454 000 médicaments sans AMM, 93 000 contrefaçons et 46 700 médicaments dopants ont été saisis par les douanes (ANSM 22 mai 2014).

Les **formes LP** sont conçues pour réduire la fréquence des administrations de substance active de durée brève : la substance active peut ainsi être incorporée au sein d'une matrice inerte et insoluble dans les liquides digestifs, permettant sa diffusion progressive. Ces matrices traversent le tube digestif et sont retrouvées intactes dans les selles, inquiétant parfois les patients et les conduisant à des modifications inadaptées de leur traitement (Prescrire novembre 2014).

DES RETRAITS DU MARCHÉ

Les retraits, classés par ordre alphabétique, ne sont pas indexés

- A** ADVILEFF cp effervescent
ANAXERYL pommade
ANEXATE sol inj
ANTIBIOTREX gel
APRANAX 250 et 500mg granulés pour susp buv
ARANESP sol inj 20 µg en stylo pré rempli
ARTROPHYTUM cp
AVLOCARDYL LP 160mg gélules
- B** BIOTONE sol buv
BIPERIDYS 20mg cp
BIPERIDYSFLASH 20mg cp orodispersibles
- C** CAUSTINERF ARSENICA, pâte dentaire à base d'arsenic *cf. pharmacovigilance*
CELESTENE 8 mg/2ml sol inj
CLARAMID cp à 150 mg
CLARIX EXPECTORANT CARBOCISTEINE 5% sirop adultes
CODOLIPRANE enfants cp
CODOLIPRANE 400mg/20mg cp sec
CORDIPATCH 5mg/24h et 10 mg/24h, dispositifs transdermiques
CYCLO 3 FORT amp buv
- D** DETTOLPRO sol pour pulvérisation cutanée
DIARMONIS gélules
DILRENE LP gélule
DISPADOL gel
DOLIDON cp
DOLIPRANELIB cp
DOMPERIDONE ZENTIVA, BIOGARAN, EG, MYLAN, SANDOZ, TEVA 20mg cp sec
DOPACARD sol inj pour perf
DOPERGINE cp
DORIBAX 250, 500mg, poudre pour sol pour perfusion
- E** ERGIX MAL DE GORGE collutoire
EUPHYPERTUIS cp
EXOSEPTOPLIX sol pour application cutanée
EXTENCILLINE susp inj IM
- F** FARLUTAL cp et susp inj
- G** GEMCIRENA pdre pour sol pour perf
GENTALLINE collyre et sol inj (les génériques restent commercialisés)
- H** HEPADIAL cp
HYDERGINE cp et sol buv
HUMEX adultes expectorant sirop
HUMEX rhinite allergique cp
HISTAPAI SYL cp

I IKARAN cp LP et sol buv
 ISKEDIL FORT cp
 ISEPALLINE sol inj
 ISOPTINE sol inj (seulement en ville)
 ISOPRINOSINE 500mg cp (seulement en ville)

K KETODERM 2% gel en récipient unidose
 KOREC 5 et 20 mg cp
 KORETIC cp

L LANGORAN LP 80mg gélule
 LODALES 20mg et 40 mg cp

M METHERGIN cp à 0.125 mg
 MILTEX sol pour application cutanée
 MONEVA cp
 MUCITUX cp
 MULTICROM collyre unidoses
 MYOPLEGE GE gélules

N NAUSETUM cp subling
 NEXEN cp et granulés pour sol buv
 NEORECORMON MULTIDOSE 50 000UI, préparation inj
 NETROMICINE sol inj
 NOROXINE cp
 NYOLOL Gé collyre à 0.5%

O OSLIF BREEZHALER 150 et 300µg pdre pour inhalation en gélule

P PEPCIDAC cp
 PEPCIDDUO cp à croquer
 PERABACTICEL gélules
 PETITES PILULES CARTERS, cp
 PHAEVA cp
 PHOTOFRIN pdre pour sol inj à 15 mg
 PIPORTIL 4% sol buv et 10mg cp
 PIPORTIL L₄ 25 et 100 mg sol inj
 POLARAMINE sirop
 PRAVADUAL cp
 PRAXINOR cp
 PRAZINIL 50mg cp *cf. pharmacovigilance*
 PREZISTA 300mg cp
 PRIMPERAN suppo à 20mg et sol inj à 100mg
 PROSTINE E2 sol à diluer pour perf à 10mg/1ml
 PUREGON 150UI sol inj

Q QUITAXON sol buv

R RAP crème
 RELENZA pdre pour inhalation
 RETROVIR 300 mg cp
 RULID 100mg cp

- S** SAFLUTAN collyre en unidoses
 SEGLOR gélules
 SENOKOT cp
 SPIR susp pour inhalation buccale
 SUBROXINE cp
 SYLVIANE cp
- T** TAMIK capsules
 TITANORAL, cp
 TRIGLISTAB capsules molles
 TROPHIRES COMPOSE suppo adultes et enfants
- U** ULCAR 1g cp
- V** VASOBRAL cp et sol buv
 VERCYTE 25mg, cp
 VISTIDE sol à diluer pour perf
 VITATHION, granulés effervescents
- Y** YRANICID ARSENICAL, pâte dentaire à base d'arsenic *cf. pharmacovigilance*
- Z** ZACNAN gélule
 ZALDIAR cp effervescents
 ZOCOR 5mg cp

ET DES RETOURS

- **GRANUPAS 4G PAR SACHET DE GRANULES GASTRO RESISTANTS**

Acide Para-Aminosalicylique (PAS)

A l'hôpital - Rétrocédable

Indiqué en association avec d'autres médicaments dans le **traitement de la tuberculose multi-résistante chez l'adulte et l'enfant de plus de 28 jours**, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance et d'intolérance.

La réapparition du PAS est liée aux multi résistances

EI fréquents et parfois graves : troubles digestifs malgré la forme gastro résistante, hépatites...

ASMR IV (mineure) en raison du besoin important mais d'une efficacité mal démontrée dans le traitement de la tuberculose multi-résistante

[P Mai][HAS]

INDEX

Les retraits, ne sont pas indexés, mais sont classés par ordre alphabétique dans leur chapitre

A

ABILIFY MAINTENA.....	36
abiraterone	50
acetylcysteine	41
acetylsalicylique acide.....	43
aciclovir	41
acitretine.....	32
ACLASTA.....	52
ACNETRAIT	41
ACTIFED ETATS GRIPPAUX	42
adalimumab	23
ADASUVE.....	38
ADEMPAS	13
ADOPT	42
ADVIL.....	41, 42
ADVILMED	41
afatinib	5
aflibercept.....	22, 27, 52
agomelatine	32
alemtuzumab	27
ALOXI.....	6
ambroxol.....	44
aminolevulinique acide	6
amlodipine	39
anakinra	30
ANDROCUR	46
ANDROGEL	47
APROKAM	37
aripiprazole	36
arsenic.....	54
ART	21
artemether/lumefantrine	18
ARZERRA	44
ASCABIOL	31
atazanavir.....	25, 54
atomoxetine.....	54
atropine	36
AUBAGIO.....	13
avanafil.....	14
AVASTIN	52
AVAXIM.....	37
AVONEX	50
AXEPIM	51
axitinib	19

B

baclofene	27, 53
basiliximab	48
beclomethasone	36, 42
BECOTIDE	42
benzoate de benzyle	31
benzylpenicilline	32
BERINERT	30
BETAFERON.....	50
bevacizumab	52

BIOCADEXTRO	42
BISOLVON.....	44
boceprevir	32
BOSULIF.....	7
bosutinib	7
BOTOX.....	29
BRILIVO.....	42
brimonidine.....	23
bromazepam	37
bromhexine	44
bromocriptine	47
BROMOKIN.....	47
budesonide	41

C

canakimumab.....	28
CARDIOXANE	42
carmin indigo	15
CARMYNE	15
carpipramine.....	47
CEFEPIME	51
ceftobiprole.....	10
cefuroxime	37
CELLCEPT	53
CERAZETTE	43
CERIS	43
certolizumab pegol.....	28
CERUBIDINE.....	24
CERVARIX	33, 51
chlorhexidine.....	55
chlorphenamine	42
cholique acide	7
ciclopirox	37, 42
CILOXADEX	39
CIMZIA.....	28
ciprofloxacine.....	39
citalopram	49
CLAREAL	43
CLARIX	42, 43
clevidipine	5
cleviprex	5
clindamycine	40
COAPROVEL.....	42
cobicistat	11
colchicine	38, 48
COLCHICINE OPOCALCIUM.....	38, 48
COLCHIMAX.....	48
COLTRAMYL.....	49
COROTROPE	22
COSOPT	52
CREON.....	38
CRESTOR.....	31
CURACNE.....	48
cyproterone.....	46
CYRDANAX.....	42

D

dabigatran	48
dabrafenib	18
daclatasvir	9
DAKLINZA	9
darunavir	25
dasatinib	48
daunorubicine	24
deferasirox	24
denosumab	52
DEPAKINE	49
DEPAKOTE	49
DEPAMIDE	49
desogestrel	43
DESOPOP	43
dexamethasone	39
dexrazoxane	42
dextromethorphan	42, 43, 54
diacerein	21
DIAMILLA	43
DIANE 35	46
dichlorure de radium	14
diclofenac	42, 47
dimethy fumarate	13
dimethylfumarate	52
divalproate	49
docetaxel	51
DOLIPRANE	42
dolutegravir	10
domperidone	20
donepezil	46

E

ECOBEC	42
econazole	42
EDENELLE	41
EFEZIAL	41
EFFALA	6
ELIGARD	55
ELLAONE	46
elvitegravir	11
emtricitabine	11
ENGERIX B	33
ENTYVIO	6
enzalutamide	4
ergocalciferol	39
ERIVEDGE	19
escitalopram	49
ESMYA	34
esomeprazole	43
ethinylestradiol	41, 46
etifoxine	44
etravirine	25
EURARTESIM	18
EXJADE	24
EXTAVIA	50
EYLEA	27, 52
ezetimibe	31
EZETROL	31

F

facteur VIII humain	40
facteur von Willebrand	40
fentanyl	38
fer injectable	31
FERINJECT	31

FERRISTAT	31
FIBROVEIN	52
finasteride	42
FINHAIR GE	42
fluconazole	43
FLUIMUCIL	41
FLUIMUCIL TOUT SECHE	42
fluoxetine	49
FLUSTIMEX	42
fluticasone	39
FLUTIFORM	39
fluvoxamine	49
FORMODUAL	36
formoterol	36, 39
FURADANTINE	34, 44
FYCOMPA	12

G

gabapentine	51
galantamine	46
GALVUS	23
GARDASIL	51
GENHEVAC B	33
gestodene	41
giotrif	5
GLIVEC	48
GLUCOPHAGE	31
glycopyrronium bromure	39
golimumab	24
GRANOCYTE	46
granupas	58
GYMISO	37

H

HARVONI	9
HEMANGIOL	38
HERCEPTIN	36
HERPESEDERMYL	41
HIDONAC	41
hormone de croissance recombinante	51
HUMEX RHUME	42
HUMIRA	23
hydrochlorothiazide	42, 43
HydroxyEthylAmidon	20
HYPERHES	20

I

IBEFETUM	42
ibrutinib	8
ibuprofene	41, 42, 47
ICLUSIG	48
idelalisib	8
IFIRMACOMBI	42
ILARIS	28
imatinib	48
IMBRUVICA	8
IMETH	49
Immuglobuline G+A humaine anti VHB	11
indacaterol maleate	39
indapamide	39
INEGY	31
INEXIUM	43
infliximab	24
ingenol mebutate	5
inhibiteur de C1 estérase humaine	30
INLYTA	19

INNOHEP	21
INNOVAIR.....	36
INOVELON	38
insuline glargine	54
INTELENCE.....	25
interferon alpha	52
interferon alpha pegyle.....	26, 44
interferon beta.....	50
INVIRASE	35
irbesartan.....	42
ISENTRESS	26
isotretinoïne.....	41, 48
ISOVOL	20
ivabradine	47
IXIARO	30

J

JAYDESS.....	38
JOSACINE.....	40
josamycine	40

K

KADCYLA	4
KANEURON.....	40
KARDEGIC.....	43
KETODERM.....	37
ketoprofene	44
KETUM	44
KINERET.....	30

L

LAMALINE	32
LAMICTAL.....	53
lamotrigine.....	53
LANTUS	54
lapatinib	21
LARIAM	51
latanoprost.....	36
laurylsulfate sodique.....	44
LECTOREFFIGEL	42
ledipasvir	9
LEMTRADA	27
lenograstim	46
leuproreline	55
levonorgestrel	38, 41, 46
linagliptine	45
LIORESAL	27
LIPIODOL	28
loxapine.....	38
LUCENTIS.....	27, 40, 52
LUTENYL.....	46
LYRICA	50

M

MABELIO	10
macrogol	43
MACUGEN	52
magnesium sulfate.....	20, 49
MEDIKINET	42
mefloquine.....	51
metformine.....	31
methadone.....	32
METHERGIN	46
methotrexate	49
methylergometrine	46

methylphenidate.....	42, 54
metoclopramide.....	34
MICARDIS	43
MICARDISPLUS	43
MIFEE	42
MIFEGYNE	42
mifepristone.....	37, 42
MIKICORT	41
milrinone	22
mirtazapine	52
MIRVASO	23
MISOONE	37
misoprostol	37
MODIXIS	43
MONOPROST.....	36
MOTILIUM	20
mycophenolate	53
MYCOSKIN	42
MYCOSTER	37, 42
MYFORTIC	53
MYLEUGYNE	42

N

NAABAK.....	41
NAAXIA	41
nalmefene	12
natalizumab.....	26
NATRIXAM	39
NEUPRO.....	26, 53
NEURONTIN.....	51
NEXAVAR.....	22
NEXIUM CONTROL	43
NEXPLANON	45
nicotine	54
nilotinib	48
nitrofurantoïne.....	34, 44
nomegestrol	46
noradrenaline.....	39
NORDITROPINE	51
NORLEVO.....	46
NORSET	52
NOVOEIGHT.....	8
NUROFEN	41

O

ofatumumab	44
olanzapine	43
OLIMEL	34
OLYSIO.....	10
omalizumab.....	22
OMEZELIS	41
OMNITROPE	51
ondansetron.....	33
ONEZYP	43
ONGLYZA	23
OPTIMIZETTE.....	43
OROFLUCO	43
orphacol	7

P

palonosetron.....	6
pancreatine	38
para-aminosalicylique acide.....	58
paracetamol	42
PARLODEL.....	47
paroxetine	49

pazopanib.....	48, 52
pegaptanib	52
PEGASYS	26, 52
perampanel.....	12
PERIDYS.....	20
PERIOLIMEL.....	34
PEVARYL.....	42
pheburane.....	37
phenobarbital	40
phenylbutyrate de sodium.....	37
phytomenadione.....	33
PICATO	5
piperaquine/artemimol.....	18
pipobroman	20
PLASMOHES	20
ponatinib.....	48
PRADAXA.....	48
PRAZINIL.....	47
pregabaline	50
PREVENAR.....	29
PREZISTA	25
PRIMPERAN.....	34
PRITORPLUS	43
PROCORALAN.....	47
PROGRAF.....	42
PROLIA	52
promestone.....	46
PROPECIA.....	42
propranolol	38
PROPYLEX.....	41
propylthiouracile.....	41
PRORACYL.....	41
PROTELOS	46

R

RAFTON	41
raltegravir.....	26
ranibizumab	27, 40, 52
RAPISCAN	48
REBIF	50
RECIVIT.....	38
regadenoson	48
regorafenib	45
REMICADE.....	24
RESTORVOL.....	20
REYATAZ.....	25, 54
RIAMET.....	18
riociguat	13
RITALINE.....	42, 54
rivastigmine	46
ROACTEMRA	24, 29
ROFERON	52
rosuvastatine	31
rotigotine	26, 53
rufinamide.....	38

S

Saccharomyces cerevisiae.....	20
SAPSMAG	20
saquinavir.....	35
saxagliptine	23, 45
SEBIPROX	37
SELINCRO	12
sertraline.....	49
SIGMACILLINA	32
simeprevir	10
SIMPONI.....	24

SIMULECT	48
simvastatine	22
sitagliptine.....	45
sofosbuvir.....	8, 9
SOLVADI	8
SONOVUE	48
sorafenib	22
SORIATANE.....	32
soufre hexafluorure	48
spaglumique acide	41
SPASMAG	49
SPEDRA.....	14
SPRYCEL.....	48
STAGID	31
STELARA	29, 45
STILNOX.....	50
STIVARGA	45
STRATTERA	54
STRESAM	44
STRIBILD	11
strontium ranelate	46
SURBRONC	44
SURBRONC TOUX SECHE	43
SURGESTONE.....	46

T

tacrolimus	42
TAFINLAR.....	18
TASIGNA	48
TAXOTERE.....	51
TECFIDERA.....	13, 52
telmisartan	43
tenofovir.....	11, 25
teriflunomide	13
TESTOPATCH	47
testosterone.....	47
TETMODIS	43
tetrabenazine	43
tetradecylsulfate	52
thalidomide	49
thiocolchicoside	21, 49
tinzaparine	21
TIVICAY	10
tocilizumab.....	24, 29
TOLUCOMBI	43
TOLURA	43
toxine botulinique.....	29
TRANSIPEG	43
TRANSIPEGLIB	43
trastuzumab	36
trastuzumab-emtansine	4
tretinoïne	40
TRIFLUCAN	43
TROSPIPHARM GE	43
tropium.....	43
turoctocog alfa	8
TYSABRI	26
TYVERB.....	21

U

ulipristal	34, 46
ULTIBRO BREEZHALER.....	39
ustekinumab	29, 45
UVESTEROL.....	39

V

vaccin antigrippale	51
vaccin antihepatite A	37
vaccin antihepatite B.....	33
vaccin antipapillomavirus.....	33, 51
vaccin antipneumococcique.....	29
vaccin encéphalite japonaise	30
VAGOSTABYL.....	41
VALDOXAN	32
valproate.....	49
valpromide.....	49
vedolizumab.....	6
venlafaxine.....	37
VENOFER.....	31
VERCYTE.....	20
VFEND	45
VICTRELIS	32
vildagliptine.....	23, 45
VIRAFERONPEG	44
VIREAD	25
VIRUCALM.....	41
vismodegib.....	19
vitamine C	42
VITAMINE K ₁	33
VOLTARENE.....	42
VOLTARENSPE	42
VOLUVEN	20
VONCENTO.....	40

voriconazole.....	45
VOTRIENT	48, 52

X

XENAZINE	43
XGEVA	52
XOFIGO.....	14
XOLAIR.....	22
XTANDI.....	4

Z

ZALTRAP	22
ZANEA	40
ZIKIALE GE	41
ZOCOR.....	22
zoledronique acide.....	52
zolpidem.....	50
ZOMETA	52
ZONDAR	21
ZONEGRAN	26
zonisamide	26
ZOPHREN.....	33
ZUTECTRA.....	11
ZYDELIG	8
ZYPREXA	43
ZYTIGA.....	50

SOURCES DOCUMENTAIRES

Les sources documentaires sont annotées en fin de paragraphe, avec les abréviations suivantes :

Sources documentaires : [abréviations]

- La revue Prescrire [P + mois]
- Avis de la Commission de Transparence [HAS]
- Résumé des caractéristiques du produit [RCP] (Vidal ou ANSM)
- Banque de données sur le médicament Thériaque[®] et la Lettre d'Info Thériaque [THE]
- Informations issues du site ANSM [ANSM + mois]
- Vidal Pro [VP + mois]
- Informations du laboratoire [IL + mois]
- Lettre d'information de l'officine [LIO+mois]

Autres revues consultées :

- Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien
- Le Dossier du CNHIM
- Journal de Pharmacie Clinique
- Folia Pharmacotherapeutica - Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
- Actualités en Pharmacologie Clinique – CRPV de Tours
- Bulletin d'Information de Pharmacologie – CRPV de Toulouse

ABREVIATIONS STANDARDISEES

buv = buvable

cp = comprimé

EI = effets indésirables

gélule = gélule

inj = injectable

IAM = interaction médicamenteuse

IM = intra-musculaire

IV = intra-veineuse

lab = laboratoire

perf = perfusion

pdre = poudre

PO = per os

prep = préparation

QdN = Quoi de Neuf

remb = Remboursé

NR = Non remboursé

sp = sirop

sol = solution

SC = sous-cutané

suppo = suppositoire

susp = suspension