



*Quoi de Neuf en 2013 ?*



# Quoi de Neuf en 2013 ?

Elaboré en Janvier 2014 pour :

- la commission du médicament de l'E.P.S.M. de Caen
- l'E.P.U Pharma Basse-Normandie

## Rédacteurs 2013

<b>Dr Christophe ROBERGE</b>	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
<b>Dr Sophie FEDRIZZI</b>	Pharmacien	Centre Régional de Pharmacovigilance Caen
<b>Dr Mathieu COLOMBE</b>	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
<b>Dr Valérie AUCLAIR</b>	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
<b>Dr Cécile GABRIEL-BORDENAVE</b>	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
<b>Dr Josiane STARACE</b>	Pharmacien honoraire	
<b>Dr Françoise GUILLOT</b>	Pharmacien honoraire	
<b>Audrey MARTIN</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Priscilla FEISTL</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Lucille COCHARD</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Nadia GUYOCHET</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Isabelle NOUAR</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Simon RODIER</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Anaïs REICHLING</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Julie DELVOYE</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen

*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.*



# SOMMAIRE

<b><i>Nouveaux principes actifs</i></b>	<b>4</b>
<b><i>Sortie de réserve hospitalière</i></b>	<b>14</b>
<b><i>Changements d'indications et de posologies</i></b>	<b>15</b>
<b><i>Divers (nouvelles formes/nouveaux dosages, changement composition, nouvelles associations, changement de noms, nouvelles copies, nouveaux conditionnements, déremboursements, modifications des conditions de prescription et de délivrance)</i></b>	<b>32</b>
<b><i>Pharmacovigilance</i></b>	<b>45</b>
<b><i>Des retraits du marché</i></b>	<b>60</b>
<b><i>Et des retours</i></b>	<b>62</b>
<b><i>Index</i></b>	<b>63</b>
<b><i>Sources documentaires</i></b>	<b>68</b>
<b><i>Abréviations standardisées</i></b>	<b>69</b>

# NOUVEAUX PRINCIPES ACTIFS

## CANCEROLOGIE

- **ERIVEDGE 150 MG GELULES**

*Vismodegib*  
Lab ROCHE

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable  
Prescription hospitalière réservée oncologues  
Surveillance particulière : PPG (Programme de prévention de la grossesse).

**Antinéoplasique, inhibiteur de la voie Hedgehog (voie qui active des facteurs de transcription)**, indiqué dans le **carcinome basocellulaire métastatique** symptomatique de l'adulte et dans le carcinome basocellulaire localement avancé quand la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

Il a été démontré que ERIVEDGE est **embryotoxique et/ou tératogène**. A ce titre il a été mis en place un **PPG** (programme de prévention de la grossesse) afin d'éviter une exposition de l'embryon ou du fœtus au vismodegib. Le PPG doit être instauré pendant et après le traitement des femmes en âge de procréer : un test de grossesse doit être effectué dans les sept jours précédant l'initiation du traitement puis tous les mois au cours du traitement. Ces patientes doivent utiliser deux moyens de contraception durant le traitement et **24 mois** après la dose finale. Pour les hommes l'utilisation du préservatif est indispensable pendant le traitement et durant les 2 mois qui suivent la dernière administration.

En conséquence le vismodegib est contre-indiqué aux femmes enceintes ou allaitantes, ou aux femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le PPG.

La dose recommandée est d'une gélule de 150mg par jour avec de l'eau, avec ou sans nourriture.

Ne pas ouvrir la gélule.

**ASMR IV** (mineure).

[VP nov][HAS]

- **PERJETA 420 MG SOL PERF IV**

*Pertuzumab*  
Lab ROCHE

Liste I

A l'hôpital  
Prescription hospitalière réservée oncologues

**Anticorps (AC) monoclonal** indiqué en **association** au trastuzumab et au docetaxel, dans le traitement de l'adulte atteint d'un **cancer du sein métastatique** ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour sa maladie métastatique.

Posologie : dose de charge initiale de 840 mg en perfusion intraveineuse de 60 minutes, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 420 mg administrée sur une période de 30 à 60 minutes.

Cons : 4°C

**ASMR III** (modérée) par rapport au trastuzumab.

[P nov][HAS]

- **STIVARGA 40MG CP**

*Regorafenib*  
Lab BAYER SANTE

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable  
Prescription hospitalière réservée oncologues

Inhibiteur de multiples protéines kinases, anciennement sous ATU de cohorte, indiqué chez l'adulte atteint d'un **cancer colorectal métastatique** traité antérieurement ou non éligible aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF ou anti-EGFR.

La posologie recommandée est de 160 mg une fois/j pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause.

Le seul essai clinique comparatif vs placebo montre une augmentation de quelques semaines de la survie globale médiane avec traitement, mais induit chez environ 40 % des patients de nombreux EI graves, notamment hépatiques et hémorragiques.

#### ASMR non évaluée

[P oct]

- **TAFINLAR 50 ET 75MG GELULES**

*Dabrafenib*

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable au titre de relais d'ATU

Lab GLAXOSMITHKLINE

Prescription hospitalière réservée oncologues

Nouvel inhibiteur des protéines kinases RAF, inhibant la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600. Comme le vemurafenib (ZELBORAF), il est indiqué en monothérapie dans le traitement de l'adulte atteint d'un **mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600**. La mutation BRAF la plus couramment observée est la mutation V600E, qui représente près de 90 % des mutations BRAF observées dans les mélanomes.

L'efficacité et la sécurité du dabrafenib n'ont pas été établies chez l'adulte atteint de mélanome non porteur d'une mutation BRAF. En conséquence, le dabrafenib ne doit pas être utilisé chez ces patients.

La dose recommandée est de 150 mg (soit 2 gélules de 75 mg) 2 fois par jour, correspondant à une dose quotidienne totale de 300 mg.

Le dabrafenib doit être pris au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas, avec un intervalle d'environ 12 heures entre les doses.

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Les effets indésirables les plus fréquents sont : hyperkératose, céphalées, pyrexie, arthralgies, fatigue, nausées, papillomes, alopecie, éruptions cutanées et vomissements. Si la température corporelle du patient est supérieure ou égale à 38,5°C, le traitement doit être interrompu et les symptômes d'une infection devront être recherchés.

Le dabrafenib est un **substrat des CYP2C8 et CYP3A4** et **inducteur enzymatique** des CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19 (nombreuses interactions médicamenteuses à prévoir).

#### ASMR non évaluée

[VP oct]

- **XALKORI 200 ET 250MG GELULES**

*Crizotinib*

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab PFIZER

Prescription hospitalière réservée oncologues

Inhibiteur de tyrosine kinase indiqué en 2<sup>ème</sup> intention dans le **traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif (Anaplastic Lymphome Kinase) et avancé de l'adulte**.

Il inhibe sélectivement les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et ses variants oncogéniques. On observe également une action inhibitrice du RTK du facteur de croissance des hépatocytes.

La sélection des patients se fait par une recherche de la translocation ALK.

Ces gélules sont à avaler entières. Elles ne doivent pas être écrasées, dissoutes ou ouvertes.

En cas d'oubli, le patient doit prendre son traitement dès qu'il s'en aperçoit, sauf si la prochaine prise est dans moins de 6 heures. Dans ce cas, pas de prise de la gélule oubliée, le traitement se poursuit normalement.

Une contraception efficace doit être mise en place au cours et 90 jours après l'arrêt du traitement.

CI : insuffisance hépatique sévère.

Métabolisé principalement par les CYP3A4 et CYP3A5, l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs/ inducteurs puissants du CYP3A4 et avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée, ainsi que le jus de pamplemousse et le millepertuis.

EI : problèmes de vision, nausées, diarrhées, vomissements, œdème, constipation, fatigue, neuropathies, allongement de l'espace QT, hépatotoxicité...

Surveillance particulière : bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine totale) 2 fois par mois les 2 premiers mois, puis une fois par mois et surveillance périodique de l'électrocardiogramme et du ionogramme chez les patients à risque d'allongement de l'espace QT.

**ASMR III** (modérée) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé en deuxième ligne et par rapport au docetaxel ou au pemetrexed.

[VP janvier][IL janvier][HAS][IL août][P nov]

## GASTRO-ENTEROLOGIE

- **PYLERA 140/125/125 MG GELULES**

*Sous citrate de Bismuth / metronidazole / tetracycline*      Liste I      En ville et à l'hôpital  
Lab APTALIS PHARMA

Association ajoutée à l'omeprazole, indiquée dans l'éradication d' *Helicobacter pylori* (HP) et dans la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à HP. L'efficacité de cette association est supérieure à celle du traitement de référence (amoxicilline 1.5g/j/clarithromycine 1g/j et omeprazole 20 mg/j) administrée pendant 7 jours, en raison notamment de la résistance d'HP à la clarithromycine (20%) et au metronidazole (40 à 60%). Ce traitement est alors recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne dans les zones de forte résistance.

Posologie : 3 gélules après chaque repas et au coucher (de préférence avec une collation), pendant 10 jours, accompagnées de 20 mg d'omeprazole au petit déjeuner et au dîner.

Prendre les gélules avec un grand verre d'eau (risque d'ulcérations œsophagiennes liée à la cycline).

EI plus fréquents avec la quadrithérapie qu'avec la trithérapie sont digestifs (selles anormales et/ou noires, douleurs abdominales, nausées), neurologiques (céphalées, vertiges, somnolence, asthénie), élévation des transaminases, hyperkaliémie.

CI : grossesse et allaitement (présence de cycline), enfant < 12 ans (déconseillé de 12 à 18 ans)

Prise d'alcool déconseillée.

La survenue de signes neurologiques impose l'arrêt du traitement.

**ASMR IV** (mineure) par rapport à l'association de référence amoxicilline, clarithromycine et omeprazole administrée pendant 7 jours compte-tenu de l'émergence de résistances d'HP actuellement [P fev][HAS][VP mars]

## HEMATOLOGIE

- **IMNOVID 1, 2, 3 ET 4MG GELULES**

*Pomalidomide*      Liste I      A l'hôpital  
Lab CELGENE      Prescription réservée oncologues et hématologues

**Immunomodulateur** stimulant l'immunité impliquant les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles NK, inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et inhibant l'angiogenèse en bloquant la migration et l'adhésion des cellules endothéliales.

Inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules malignes hématopoïétiques.

Exerce un **effet synergique avec la dexaméthasone**.

Indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le **traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez l'adulte** ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lenalidomide et le bortezomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Les gélules doivent être prises chaque jour environ à la même heure, et avalées entières de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas. Elles ne doivent être ni ouvertes, ni cassées, ni mâchées.

Les gélules non utilisées en fin de traitement doivent être rapportées au pharmacien.

Le pomalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un effet **tératogène** attendu car il est structurellement proche du thalidomide. Dans ce cadre, il a été mis en place un PGR (plan de gestion des risques) comprenant notamment un **PPG** (plan de prévention des grossesses). Une méthode contraceptive efficace doit être débutée 4 semaines avant le traitement, poursuivie pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Un test de grossesse **sérologique** doit être réalisé dans les 3 jours précédant la prescription puis tous les mois au cours du traitement et jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement.

Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être systématiquement reportés dans le carnet patient.

En raison de la présence de pomalidomide dans le sperme humain, tous les patients de sexe masculin doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 jours suivant l'arrêt du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive efficace.

En cas de survenue de grossesse, le traitement doit être arrêté. Si la grossesse survient chez la partenaire d'un patient, une fiche de signalement de grossesse doit être faxée au centre régional de pharmacovigilance de rattachement.

**ASMR III** (modérée)

[VP dec][IL dec][ANSM dec]

- **DACOGEN 50MG PDRE SOL PERF IV**

*Decitabine*

Liste I

A l'hôpital

Lab JANSSEN-CILAG

Prescription hospitalière réservée hématologues

Cytotoxique antimétabolite, analogue de la pyrimidine, de structure chimique proche de la cytarabine, indiqué chez l'**adulte âgé de 65 ans et plus atteint d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidat à une chimiothérapie d'induction standard.**

EI : troubles hématologiques et infectieux (pneumonies) principalement, troubles digestifs (diarrhée, constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Du fait de sa tératogénicité chez l'animal, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) recommande que les hommes traités par decitabine s'assurent de ne pas concevoir d'enfant durant le traitement et les 3 mois suivant son arrêt.

Posologie : administré à la dose de 20mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par perf IV d'une heure répétée quotidiennement pendant 5j consécutifs. Ce cycle de traitement doit être répété toutes les 4 semaines avec un minimum de 4 cycles.

**ASMR IV** (mineure) compte tenu d'un effet sur la rémission complète sans impact démontré sur la survie globale et du peu d'options thérapeutiques, qui peuvent notamment être des soins de support, à ce stade de la maladie.

[P dec][HAS]

- **ICLUSIG 15 ET 45 MG CP**

*Ponatinib*

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable

Lab ARIAD PHARMA

Prescription Initiale Hospitalière semestrielle

Réservée oncologues et hématologues

Médicament orphelin

Inhibiteur de la tyrosine kinase Bcr-Abl indiqué chez l'adulte atteint de **leucémie myéloïde chronique (LMC) ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+)**, qui présente une résistance ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ou qui expriment la mutation T315I.

EI : augmentation du nombre d'événements thrombotiques artériels et veineux.

Médicament sous surveillance renforcée avec mise en place d'un **plan de gestion des risques** (PGR) européen.

Le ponatinib ne doit pas être prescrit chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC, à moins que le bénéfice attendu soit supérieur aux risques potentiels.

L'état cardiovasculaire des patients doit être évalué et les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être pris en charge et contrôlés avant l'initiation du traitement. L'hypertension artérielle doit être contrôlée au cours du traitement.

L'apparition de signes d'occlusion vasculaire ou de thromboembolie doit être surveillée ; en présence de tels signes, le traitement doit être interrompu immédiatement.

ASMR inconnue

[VP dec][IL dec]

## IMMUNOLOGIE

### • **BENLYSTA 120 ET 400MG PDRE PERF IV**

*Belimumab*

Liste I

A l'hôpital

Lab GLAXOSMITHKLINE

Prescription réservée aux internistes,  
rhumatologues, néphrologues, dermatologues

**Anticorps monoclonal immunodépresseur** anti-BLyS indiqué, en association au traitement habituel, dans le traitement de l'**adulte atteint de lupus érythémateux disséminé actif** avec présence d'auto-anticorps et présentant une **activité de la maladie élevée** malgré un traitement standard (comportant le plus souvent un corticoïde).

Posologie : 10mg/kg à J0, J14 et J28, puis toutes les 4 semaines.

EI : réactions d'hypersensibilité parfois graves et retardées, risques infectieux et cancérogènes

Cons. 4°C, à l'abri de la lumière.

ASMR IV (mineure) compte tenu d'une efficacité modeste, de l'absence de données dans les formes sévères d'atteinte rénale et neurologique et des incertitudes sur la tolérance à long terme (risque de cancers ?)

[P avril][HAS]

### • **IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB 100 UI/ML SERINGUE PREREMPLIE DE 1 ET 5 ML**

*Ig anti HBV*

Liste I

A l'hôpital

Lab LFB-BIOMEDICAMENTS

Indiquée par voie intra musculaire dans l'**immunoprophylaxie de l'hépatite B** :

- En cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue).
- Chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination
- Chez le nouveau-né de mère porteuse du virus de l'hépatite B
- Chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie.

La posologie est variable selon la situation: elle est de l'ordre de 100 UI chez le nouveau-né et de 500 UI chez l'adulte, le plus souvent en association avec la vaccination contre l'hépatite B.

En pratique l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B par voie intra musculaire est efficace pour réduire le risque d'infection par le virus de l'hépatite B chez certaines personnes exposées, surtout le nouveau-né de mère porteuses du virus quand elle est associée à la vaccination

ASMR II (importante)

[P nov][HAS]

## INFECTIOLOGIE

- **ZINFORO 600 MG PDRE PERF IV**

*Ceftaroline fosamil*

Liste I

A l'hôpital

Lab ASTRAZENECA

Céphalosporine I.V. à large spectre qui a l'AMM dans les **infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)** et les **pneumonies communautaires (PC) de l'adulte**

Posologie :

- 600 mg toutes les 12 heures par perfusion IV de 60 mn pendant 5 à 14 jours pour les ICPTM et 5 à 7 jours pour les PC.
- Si clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min : 400 mg par voie IV (sur une période de 60 minutes) toutes les 12 heures.
- Si clairance de la créatinine  $\leq 30$  ml/min : pas suffisamment de données

SMR important dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous de gravité modérée à faible compte tenu de son activité sur le staphylocoque résistant à la méticilline (aussi efficace que l'association vancomycine/aztreonam), d'un profil de tolérance comparable à celui des céphalosporines injectables actuellement commercialisées, d'une simplification du traitement (réduction du nombre d'injections et moindre surveillance qu'avec la vancomycine).

**ASMR IV** (mineure) dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous

**SMR insuffisant** dans les pneumonies communautaires  $\Rightarrow$  indication non remboursée

[P sept][HAS][IL fev et mars] [VP mars]

## NEUROLOGIE

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

*Chloroprocaine*

Liste II

A l'hôpital

Lab NORDIC PHARMA

**Anesthésique local** indiqué dans l'**anesthésie intrathécale de l'adulte** avant une intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes.

Posologie : la durée d'action est dose-dépendante, la dose maximale recommandée est de 50mg (100 minutes d'action)

Recommandations : utiliser la dose la plus faible possible, administrer lentement, ne pas traiter les patients sous AVK ou avec un trouble de la coagulation.

Cons. : utilisation immédiate après ouverture.

**ASMR V** (absence) par rapport aux autres anesthésiques locaux administrables par voie intrathécale dans cette indication.

[VP juil][HAS]

- **FAMPYRA 10MG CP A LIBERATION PROLONGEE**

*Fampridine*

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab BIOGEN IDEC

Prescription réservée neurologues

**Inhibiteur des canaux potassiques** améliorant la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés, indiqué pour **améliorer la capacité de marche chez l'adulte atteint de sclérose en plaques (SEP)** et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7).

Posologie : 10 mg 2 fois par jour, à 12 heures d'intervalle, en dehors des repas. Avaler les comprimés entiers. En cas d'oubli, ne pas prendre double dose.

Prescription initiale limitée à 2 semaines afin de réévaluer le traitement car les bénéfices cliniques sont généralement observés dans les 2 premières semaines.

CI : épilepsie ou antécédents d'épilepsie, insuffisance rénale (DFG < 80mL/min)

EI : infections des voies urinaires et troubles neuropsychiques (**convulsions**, anxiété, insomnies, sensations vertigineuses, fatigue)

**ASMR V** (absence) dans la prise en charge des troubles de la marche de la SEP

[P nov 2011][HAS][ANSM avril][IL avril]

## OPHTALMOLOGIE

- **EYLEA 40MG/ML SOL INJ INTRAVITREENNE EN FL (4MG) OU SERINGUE PREREMPLIE (3,6MG)**

*Aflibercept*

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab BAYER PHARMA

Prescription réservée ophtalmologistes

**Anticorps monoclonal** endothélial dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain, **indiqué dans la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) forme "humide"** (comme le ranibizumab)

Posologie : 2mg une fois par mois pendant trois mois puis une injection tous les 2 mois.

Après 12 mois de traitement l'intervalle entre deux injections peut être prolongé.

Cons : 4°C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

**ASMR V** (absence) par rapport au ranibizumab dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

[P mars][HAS][ANSM oct 2012][VP nov]

N.B. : le conditionnement semble mal adapté à la posologie

## PNEUMOLOGIE

- **ALVESCO 80 ET 160 µG/DOSE SOL POUR INHALATION**

*Ciclesonide*

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab TAKEDA FRANCE

**Glucocorticoïde**, à effet anti-inflammatoire important, indiqué dans le **traitement continu de l'asthme persistant** chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

Posologie : 80 à 160 µg par administration, une fois/j de préférence le soir.

Peut-être administré avec la chambre d'inhalation AEROCHAMBER PLUS.

**ASMR V** (absence) par rapport aux autres corticoïdes inhalés.

[P mai][HAS][VP avril]

- **SEEBRI BREEZHALER 44 µG GELULE POUR INHALATION**

*Glycopyrronium*

Liste I

En ville et à l'hôpital (en cours)

Lab NOVARTIS PHARMA

**Bronchodilatateur atropinique** indiqué chez l'adulte, en traitement continu, pour soulager les symptômes de la **BPCO**.

La dose recommandée est d'une gélule une fois par jour, chaque jour à la même heure. Dose max : 1 gélule par jour.

Les effets indésirables les plus courants sont : sécheresse buccale, rhinopharyngite, insomnie, diarrhée et vomissements.

**ASMR V** (absence) par rapport au tiotropium

[P oct]

## RADIOLOGIE

- **RAPISCAN 400µG SOL INJ**

*Regadenoson* Liste I A l'hôpital  
Lab MALLINCKRODT PHARMACEUTICALS

Vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez l'adulte ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate. Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

ASMR V (absence)

[IL dec][HAS]

## UROLOGIE

- **PRILIGY 30 ET 60MG CP**

*Dapoxetine* Liste I En ville  
Lab MENARINI Non remboursé

**Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine** indiqué dans le **traitement de l'éjaculation précoce** chez l'homme âgé de 18 à 64 ans.

Dose initiale 30mg 1 à 3h avant l'activité sexuelle (max 1 fois par 24h).

Précautions d'emploi chez l'homme souffrant d'autres formes de dysfonctionnement sexuel ou d'hypotension orthostatique.

EI des IRS : digestifs et neuropsychiques, syndrome sérotoninergique et nombreuses IAM.

[P mai][VP mars]

## MALADIES RARES

- **CINRYZE 500U/5ML PDRE PERF IV**

*Inhibiteur C1 estérase humaine* Liste I A l'hôpital, rétrocédable  
Lab VIROPHARMA

**Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angio-œdème** chez l'adulte et l'adolescent présentant un angio-œdème héréditaire (AOH).

**Prévention systématique des crises d'angioœdème** chez l'adulte et l'adolescent présentant des crises sévères récidivantes d'AOH, intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale ou quand la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée :

- Traitement des crises d'angio-œdème : 1000U au premier signe de survenue et 2<sup>ème</sup> dose de 1000U si réponse insuffisante après 60min. (en principe)
- Prévention des crises d'angio-œdème avant une intervention : 1000U dans les 24h précédant l'intervention.
- Prévention systématique des crises d'angio-œdème : 1000U tous les 3 ou 4 jours.

EI: vertiges, céphalées, anxiété, infection des voies aériennes supérieures, rash, nausées.

Cons : une fois reconstitué, utilisation immédiate (stabilité physicochimique 3h à 15-25°C).

Dans le traitement des crises, CINRYZE représente une alternative aux autres traitements disponibles, par voie IV (BERINERT et RUCONEST) ou SC (FIRAZYR). Dans le traitement préventif de fond, CINRYZE ne peut être proposé qu'aux patients intolérants ou insuffisamment protégés par DANATROL.

ASMR V (absence) par rapport aux traitements déjà disponibles

[P mai][ANSM juin 2012][VP mars]

- **KALYDECO 150MG CP**

*Ivacaftor*  
Lab VERTEX

Liste I      En ville et à l'hôpital  
PIH semestrielle

**Activateur de la protéine CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) qui intervient dans les transferts cellulaires transmembranaires.

Indiqué chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 6 ans et porteurs de la mutation G551D pour le gène CFTR (4-5% des patients).

Posologie : 150 mg toutes les 12h avec un repas riche en graisses.

EI: infections aériennes des voies supérieures, céphalées, vertiges, douleurs auriculaires, acouphènes, douleurs abdominales, rash cutané, augmentation des transaminases (surveillance nécessaire).

Nombreuses interactions pharmacocinétiques dues à son métabolisme par le CYP3A4.

**ASMR II** (importante) pour les enfants atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation CFTR-G551D

[P mai][HAS]

<b>VACCINS</b>
----------------

- **FLUENZ SUSP POUR PULVERISATION NASALE**

*Vaccin grippal saisonnier*  
Lab ASTRAZENECA

Liste I      A l'hôpital

Vaccin (**vivant atténué**) indiqué dans la prévention de la grippe chez les sujets âgés de 2 à 18 ans à risque de complications graves de la grippe.

Posologie : 0,1mL dans chaque narine. Chez les enfants, n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée dans un intervalle d'au moins 4 semaines.

EI : congestion nasale, rhinorrhée, syndrome grippal.

CI : immunodépression, asthme sévère

Cons : 4°C, à l'abri de la lumière.

**ASMR V** (absence) par rapport aux vaccins grippaux inactivés administrés par voie injectable.

[P avril][HAS]

- **BEXSERO SUSP INJ EN SERINGUE PREREMPLIE**

*Vaccin méningococcique B*  
Lab NVD

Liste I      En ville et à l'hôpital  
Non remboursé

Indiqué pour **l'immunisation active contre l'infection invasive méningococcique causée par Neisseria meningitidis du groupe B, à partir de l'âge de 2 mois.**

C'est un vaccin adsorbé contenant 4 protéines antigéniques situées en surface des cellules de la bactérie Neisseria meningitidis du groupe B.

Il est administré en une injection IM profonde.

Cons : +4°C, à l'abri de la lumière.

Avant toute utilisation, la seringue préremplie doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension homogène.

**ASMR** inconnue

[VP dec]

- **NIMENRIX PDRE INJ IM**

Vaccin méningococcique A, C, W135, Y  
Lab GLAXOSMITHKLINE

Liste I

En ville et à l'hôpital  
Non remboursé

**Vaccin méningococcique tétravalent des sérogroupes A, C W135, Y conjugué à l'anatoxine tétanique**, autorisé dans l'Union Européenne à partir de l'âge de 1 an.

Effets indésirables : généraux des vaccins.

Au point d'injection : douleur, œdèmes locaux, rougeurs, indurations.

Troubles systémiques : fièvres, sensations vertigineuses, urticaires, céphalées, réactions allergiques.

Primovaccination : une dose de 0,8mL/administration

Pas de nécessité de rappel

Cons : 4°C

**ASMR I** (majeure) chez l'enfant de 12 à 23 mois

**ASMR V** (absence) chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte

[P sept][HAS]

La vaccination par une dose de vaccin méningococcique C conjugué est recommandée chez tous les nourrissons à l'âge de 12 mois.

En France on dispose de plusieurs types de vaccins :

- **Vaccins non conjugués** : peu immunogènes, réponse immune thymo-indépendante entraînant une protection de courte durée.
  - Bivalent A + C (Vaccin méningococcique A et C): à partir de 2 ans, durée de protection de 3 ans. Il peut être utilisé à partir de 6 mois pour la protection contre le méningocoque A.
  - Tétravalent A, C, W135 et Y (MENCEVAX): à partir de 2 ans, durée de protection de 3 ans.
- **Vaccins conjugués** : réponse immune thymo-dépendante, induction de la mémoire immunitaire permettant une réponse intense, de longue durée et un effet rappel.
  - Monovalent C (MENINGITEC, MENJUGATEKIT, NEISVAC) : à partir de 2 mois, injection unique.

## ***SORTIE DE RESERVE HOSPITALIERE***

- **CAYSTON 75MG PDRE POUR INHALATION PAR NEBULISEUR**

<i>Aztreonam</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital
Lab GILEAD SCIENCES		Prescription initiale hospitalière semestrielle
		Remb. 65%

Antibiotique inhalé indiqué dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de **mucoviscidose** âgés de 6 ans et plus.

Posologie : 75 mg 3 fois par jour pendant 28 jours suivis de 28 jours sans traitement.

EI : toux, sensations de gêne respiratoire et de sifflements

Cons. 4°, maximum 28 j à une température < 25°C. La solution reconstituée se conserve 8h au réfrigérateur.

**ASMR V** (absence) par rapport aux autres antibiotiques inhalés (TOBI et COLIMYCINE)

[QdN en 2010][P fev][VP avril][HAS]

- **JAKAVI 5,15 ET 20 MG CP**

<i>Ruxolitinib</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital
Lab NOVARTIS PHARMA		Remb. 100%

Inhibiteur de tyrosine kinase, indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de **myélofibrose primitive ou secondaire** à une maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou à une **myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle**.

**ASMR III** (modérée) compte tenu d'une efficacité établie sur la réduction du volume splénique et de la symptomatologie qui en découle.

[QdN en 2012][VP juin][HAS]

- **SIGNIFOR 0,3 , 0,6 ET 0,9 MG/ML AMP SOL INJ SC**

<i>Pasireotide</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital
Lab NOVARTIS		Prescription réservée endocrinologues et internistes
		Remb. 100%

Analogue de la somatostatine indiqué dans le traitement de la **maladie de Cushing chez l'adulte pour lequel la chirurgie n'est pas retenue ou en cas d'échec de celle-ci**. Le traitement doit être réévalué à deux mois pour décider, selon l'efficacité, de la poursuite du traitement ou de l'arrêt.

EI : allongement de l'espace QT

**ASMR IV** (mineure) [1<sup>ère</sup> spécialité ayant une AMM dans la maladie de Cushing]

[QdN en 2012][HAS][Moniteur juil]

- **ZELBORAF 240MG CP**

<i>Vemurafenib</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital
Lab ROCHE		Remb. 100%

Inhibiteur de la protéine kinase indiqué en monothérapie dans le traitement de l'adulte atteint d'un **mélanome non résecable ou métastatique** porteur d'une mutation BRAF V600.

**ASMR III** (modérée)

[QdN en 2012][VP juin]

# CHANGEMENTS D'INDICATIONS ET DE POSOLOGIES

## RESTRICTIONS D'INDICATIONS

### CANCEROLOGIE

- **VECTIBIX 20MG/ML FL SOL INJ**

*Panitumumab*

Désormais contre indiqué dans les cancers colorectaux en association avec une chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine chez tous les patients avec **un statut tumoral RAS muté ou chez lesquels le statut du RAS n'a pas été déterminé**. La détermination du statut RAS –type sauvage – est obligatoire avant l'instauration d'un traitement (la mutation du gène RAS entraîne une résistance à l'apoptose avec une absence de réponse au traitement).

[IL Sept]

### CARDIOLOGIE

- **PRAXILENE CP ET GELULES**

*Naftidrofuryl*

Désormais réservé au traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs au stade 2.

[ANSM dec][IL dec]

### DERMATOLOGIE

- **DIANE 35 CP ET SES GENERIQUES**

*Acétate de cyproterone + Ethinylestradiol*

Après un court retrait du marché, retour avec une indication restreinte : uniquement chez les femmes en âge de procréer, présentant une acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie et en cas d'échec des traitements de première intention (topiques et antibiothérapie par voie générale).

[ANSM juil][VP Août]

### GASTRO-ENTEROLOGIE

- **MOTILIUM 10MG/20MG CP 1MG/ML SUSP BUV**

*Domperidone*

Désormais contre indiqué avec les médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone) en raison de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

[ANSM juil][IL oct] cf. QdN en 2011 et pharmacovigilance

- **ZOPHREN 2MG/ML SOL INJ IV**

*Ondansetron*

De nouvelles données viennent préciser les restrictions posologiques relatives à l'utilisation IV de l'ondansetron chez le patient de plus de 75 ans et ceci en raison d'un allongement dose-dépendant de l'intervalle QTc : perfusion unique et maximale de 8 mg, sur une durée d'au moins 15 minutes.

[ANSM sept][VP oct], cf. QdN en 2012

## HEMATOLOGIE

- **PRADAXA 75, 110 ET 150MG GELULES**

*Dabigatran*

Désormais contre indiqué chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (risque plus important d'évènements thromboemboliques ou hémorragiques / AVK). Cette modification ne remet pas en cause ses bénéfices dans ses indications autorisées.

[VP janv][LIO janv][ANSM janv] cf. pharmacovigilance

## INFECTIOLOGIE

- **COLIMYCINE 1 MUI PDRE PERF INJ**

*Colistimethate sodique*

Désormais indiquée chez l'adulte et l'enfant dans le traitement des infections microbiologiquement documentées à bacilles à Gram négatif sensibles, lorsqu'aucun autre antibiotique n'est actif in vitro notamment dans la mucoviscidose et en réanimation.

N'a plus l'AMM dans l'utilisation par voie locale en dermatologie et n'est plus autorisée dans d'autres infections ORL ou broncho-pulmonaires, dans les infections stomatologiques, génitales, osseuses et articulaires, ainsi qu'en cas d'allergie aux bêta-lactamines pour la prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

Les modes d'administration et posologies ont été revus. Ainsi l'administration doit se faire par **voie IV en perfusion lente de 1 heure**. L'utilisation par voie intrathécale ou intraventriculaire peut éventuellement être envisagée. La voie intramusculaire n'est pas recommandée.

➤ **Adulte, adolescent**

75 000 à 150 000 UI/kg, en 1 à 3 administrations journalières sans dépasser 12 MUI/j. A adapter à la fonction rénale si clairance de la créatinine  $\leq 30$  ml/min (augmenter l'intervalle entre les prises)

➤ **Enfant, nourrisson**

150 000 à 225 000 UI/kg/j en 1 à 3 administrations journalières sans dépasser la dose maximale journalière de 12 MUI/j.]

Nécessite une surveillance de la fonction rénale par mesure de la clairance de la créatinine, dès les premiers jours de traitement et pendant toute sa durée, chez tous les patients, en particulier, les patients hypovolémiques ou recevant d'autres médicaments néphrotoxiques.

[IL fev][ANSM fev][VP fev]

## NEUROLOGIE

- **TROBALT 50, 100, 200, 300 ET 400 MG CP**

*Retigabine*

En raison des risques de modification pigmentaire des tissus oculaires de la peau et/ou des ongles (coloration bleutée) il est désormais uniquement utilisé **en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18ans et plus**, lorsque les autres associations médicamenteuses se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées. Un examen ophtalmologique complet devra être effectué à l'initiation du traitement et par la suite au moins tous les six mois pendant la durée du traitement.

[IL juin et sept][VP juil][P juil] cf. pharmacovigilance

- **TRIVASTAL 20 ET 50MG LP CP**

*Piribedil*

Désormais **indiqué uniquement dans la maladie de Parkinson**, soit en monothérapie, soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement.

[IL sept][VP sept]

## OBSTETRIQUE

### • **BETA-2 MIMETIQUES D'ACTION COURTE**

*Salbutamol / Terbutaline*

Les bêta-2-mimétiques d'action courte par voie orale ou rectale ne doivent pas être utilisés dans les menaces d'accouchement prématuré en raison de leur efficacité thérapeutique limitée et des risques cardiovasculaires graves. Leur utilisation par voie parentérale doit être limitée à une durée maximale de 48 heures et doit se faire sous la surveillance d'un spécialiste dans toutes les indications obstétricales autorisées :

- menace d'accouchement prématuré entre 22 et 37 semaines de grossesse,
- utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières.

Les bêta-2-mimétiques d'action courte par voie parentérale ne doivent pas être utilisés dans la prévention des contractions utérines lors d'interventions chirurgicales sur l'utérus chez la femme enceinte ni chez les femmes ayant des antécédents de maladie cardiaque.

[ANSM dec][VP dec][IL dec] cf. pharmacovigilance

## PSYCHIATRIE

### • **VALDOXAN 25MG CP**

*Agomelatine*

En raison de son hépatotoxicité, désormais contre indiqué quand les transaminases sont >3N. Il est également rappelé que l'agomelatine ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de 75 ans et plus. Le traitement doit être immédiatement arrêté si des symptômes ou des signes évocateurs d'une atteinte hépatique sont trouvés.

[ANSM oct][IL oct][LIO oct] cf. QdN en 2012

## RHUMATOLOGIE

### • **PROTELOS 2G GRANULES PDRE SUSP BUY**

*Ralenate de strontium*

Des données récentes issues d'essais cliniques montrent une augmentation du risque d'infarctus du myocarde qui conduit l'EMA à ajouter de nouvelles contre-indications.

Désormais contre-indiqué chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée et chez les patients présentant ou ayant des antécédents :

- de pathologie cardiaque ischémique,
- d'artériopathie périphérique,
- et/ou de pathologie vasculaire cérébrale.

Son utilisation est toujours restreinte au traitement de l'ostéoporose sévère.

- chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture,
- chez les hommes à risque élevé de fracture.

[VP juin][ANSM juin][P nov] cf. QdN 2012

### • **VOLTARENE CP ET INJ ET GENERIQUES**

*Diclofenac*

Désormais contre indiqué en cas :

- d'insuffisance cardiaque congestive avérée
- de cardiopathie ischémique
- d'artériopathie périphérique
- de maladie vasculaire cérébrale

[VP Août][ANSM]

CANCEROLOGIE :

• **AFINITOR 2.5, 5 ET 10 MG CP**

*Everolimus*

Désormais indiqué dans le **cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, sans surexpression de la protéine HER2**, en association avec l'exemestane, chez la femme ménopausée, sans atteinte viscérale symptomatique, dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitée par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

Posologie : 10 mg, une fois par jour, à réduire selon les effets indésirables ou insuffisance hépatique

ASMR V (absence) : par rapport à la prise en charge habituelle en raison d'incertitudes sur l'intérêt de l'exemestane et de la faible quantité d'effet de l'association.

[P sept][HAS]

• **FEMARA 2,5 MG CP**

*Letrozole*

Désormais indiqué dans le **traitement néoadjuvant du cancer du sein** infiltrant non métastasé HER-2 négatif chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.

Posologie : 1 cp/j pendant 4 à 8 mois

[P avril]

• **TYVERB 250MG CP**

*Lapatinib*

Désormais indiqué dans le **cancer du sein de l'adulte, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2)**, en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie.

La posologie recommandée est de 1000 mg en une prise par jour, à heure fixe, une heure avant ou après le repas, en continu.

[IL oct]

• **GLIVEC 100 ET 400 MG CP**

*Imatinib*

Désormais indiqué dans les **leucémies aiguës lymphoïdes à Ch. Philadelphia positives de l'enfant.**

LAL nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.

Posologie : 340 mg/m<sup>2</sup>/j

[THE sept]

• **REVLIMID 5, 10, 15, 25MG GELULE**

*Lenalidomide*

Désormais indiqué dans le traitement de l'**anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique** de risque faible ou intermédiaire associé à une anomalie cytogénétique de type déplétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.

Un plan de gestion des risques (PGR) est en place en raison du risque tératogène et du profil de sécurité. Une étude de tolérance à long terme fait l'objet d'une étude PASS en cours d'évaluation par le PRAC.

[IL juin]

- **VELCADE 1 ET 3.5MG SOL INJ**

*Bortezomib*

Désormais indiqué par voie IV et SC, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, pour le traitement d'induction d'adulte atteint de **myélome multiple non traité au préalable**, éligible à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

[VP oct]

- **VECTIBIX 100 ET 400 MG SOL PERF IV FLACONS DE 5 ET 20 ML**

*Panitumumab*

Cet anticorps monoclonal anti-EGFR, est désormais indiqué dans le **cancer colorectal chez les patients exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage)** :

- **en première ligne en association avec un protocole FOLFOX**
- **en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI**

Aux EI graves et parfois mortels du panitumumab (atteintes cutanées et oculaires, dystrophies des ongles, troubles digestifs, pneumopathies interstitielles, embolies pulmonaires, réactions d'hypersensibilité) s'ajoutent d'autre EI, lorsqu'il est associé au protocole FOLFOX ou FOLFIRI.

ASMR V (absence) par rapport aux chimiothérapies seules.

[P janv][HAS]

- **VOTRIENT 200 ET 400MG CP**

*Pazopanib*

Inhibiteur de tyrosines kinases liées au VEGFR, désormais indiqué chez l'adulte présentant des sous-types histologiques spécifiques de **sarcome des tissus mous avancé**, préalablement traité par chimiothérapie au stade métastatique ou avec progression dans les 12 mois suivant un traitement (néo)adjuvant. Posologie : 800mg une fois par jour.

ASMR IV (mineure) par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle (traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide).

[P mars][VP dec][HAS]

- **ZYTIGA 250MG CP**

*Abiraterone*

Désormais indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration **chez l'homme adulte asymptomatique ou peu symptomatique** (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures < 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), **après échec d'un traitement par suppression androgénique quand la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée**. Posologie : 4cp par jour en 1 prise.

ASMR IV (mineure)

[P mars][HAS]

## CARDIOLOGIE

- **INSPRA 25 ET 50MG CP**

*Eplerenone*

Désormais indiqué en complément du traitement optimal standard, pour **réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire** chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG<30%). Posologie : 25 à 50mg par jour. Adaptation en fonction de la fonction rénale et de la kaliémie.

ASMR V (absence) par rapport à la spironolactone. (*me too* de la spironolactone)

[P mars][HAS]

## ENDOCRINOLOGIE

- **KOMBOGLYZE 2,5/1000MG CP**

*Saxagliptine / Metformine*

Désormais indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie de l'adulte âgé de plus de 18 ans, atteint de diabète de type 2, en complément d'un régime alimentaire et d'un exercice physique, **en association à un sulfamide hypoglycémiant** lorsque les doses maximales tolérées d'une part de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie ou à l'insuline, lorsque les doses maximales tolérées de metformine et d'insuline n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie. Posologie : 1 cp, deux fois par jour

[THE sept][HAS]

## GASTRO-ENTEROLOGIE

- **AZANTAC ET RANIPLEX CP EFF 75MG, CP SIMPLES ET EFF 150 ET 300MG, 50 MG/2ML SOL PERF IV**

*Ranitidine*

Extension d'indication **chez l'enfant** dans le reflux gastro-œsophagien (RGO) y compris les œsophagites par reflux et le soulagement des symptômes liés au RGO ainsi que dans le traitement à court terme des ulcères gastriques et duodénaux.

Cp eff 75mg : enfants de plus de 15 kg

Cp simples et eff 150 et 300 mg : enfants de 3 à 18 ans

Solution injectable : nourrissons et enfants de 6 mois à 18 ans

Posologie :

- ulcères gastriques et duodénaux dans les formes aiguës : 4 à 8 mg/kg/j
- oesophagites par RGO et RGO : 5 à 10 mg/kg/j

[P mai]

- **INEXIUM 40MG PDRE PERF IV**

*Esomeprazole*

Désormais indiqué chez l'enfant et l'adolescent de **1 à 18ans**. Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible. Posologie : 10 à 40mg une fois/j selon le poids corporel.

[P juin]

## HEMATOLOGIE

- **SOLIRIS 300MG SOL PERF IV**

*Ecilizumab*

Cet anticorps monoclonal anti-C5 est désormais indiqué dans le traitement du **Syndrome Hémolytique et Urémique atypique primitif** (SHU atypique). Il inhibe l'activation terminale du complément, en cause dans le SHU atypique.

Posologie adulte : 900mg toutes les semaines pendant 4 semaines pour la phase initiale, 1200mg la 5<sup>ème</sup> semaine puis tous les 14 jours pour la phase d'entretien.

Posologie enfant : adaptée en fonction du poids.

Traitement à vie, sauf si l'interruption est cliniquement justifiée.

EI : céphalées, diarrhées, nausées et vomissements, hypertensions artérielles, risque infectieux, lié à l'immunodépression.

**ASMR II** (importante) par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints de SHU atypique (échanges plasmatiques et transfusions de plasma frais congelé)

[P janv][HAS]

- **EXJADE 125 ET 500MG CP**

*Deferasirox*

*Médicament orphelin*

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

Contrôle régulier des fonctions rénale et hépatique.

[P dec]

## IMMUNOLOGIE

- **CERTICAN 0.1, 0.25, 0.5 ET 0.75MG CP**

*Everolimus*

Désormais indiqué dans la prévention du rejet d'organe dans la transplantation hépatique en association avec du tacrolimus et des corticoïdes, débuté à la posologie de 1 mg deux fois par jour environ 4 semaines après la transplantation.

**ASMR IV** (mineure) par rapport à l'association tacrolimus à dose standard + corticoïdes.

[P oct][HAS]

## INFECTIOLOGIE

- **AZYTER 15MG/G COLLYRE**

*Azithromycine*

Désormais indiqué dès la naissance dans le traitement des conjonctivites bactériennes purulentes et des conjonctivites trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis*.

[VP oct]

- **BARACLUDE 0.5 ET 1MG CP, 0.05MG/ML FL**

*Entecavir*

Désormais indiqué dans l'hépatite B chronique **décompensée** (cirrhose) de l'adulte.

Posologie : 1mg 1 fois par jour à jeun (ajuster la posologie selon le degré d'insuffisance rénale).

**ASMR IV** (mineure), au même titre que tenofovir, en raison de son activité antivirale et de son profil de résistance satisfaisant.

[P mars][HAS]

- **VIREAD 245MG CP**

*Tenofovir disoproxil*

Cet antiviral est désormais indiqué chez l'**adolescent à partir de 12 ans** atteint d'hépatite B chronique présentant une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

[P dec]

- **TRIFLUCAN 50 ET 100 MG GELULES ET 50 MG/ML SOL BUV, FLUCONAZOLE PFIZER 150 MG GELULES**

*Fluconazole*

Désormais indiqué dans la prophylaxie **des récurrences de candidose vaginale de l'adulte** (4 épisodes ou plus par an) qui concerne 5% des femmes

Posologie : 150 mg tous les 3 j à raison de 3 doses (J1, J4 et J7) puis 150 mg par semaine pendant 6 mois.

EI parfois graves et nombreuses IAM.

[P mai]

- **TAZOCILLINE 2G/250MG ET 4G/500MG PDRE PERF IV**

*Piperacilline-Tazobactam*

Désormais indiquée chez l'enfant de 2 à 12 ans en cas d'infections intra-abdominales compliquées ou de neutropénie fébrile susceptible d'être liée à une infection bactérienne.

Posologie :

- Infections intra-abdominales compliquées : 100mg/12.5mg /kg toutes les 8h
- Neutropénies fébriles : 80mg/10mg /kg toutes les 6h

Doses max : 4 g de piperacilline et 0.5 g de tazobactam par injection en 30 minutes.

Durée de traitement : de 5 à 14 j

[VP mai][P nov]

- **TAVANIC 500MG CP, 250 ET 500MG INJ**

*Levofloxacin*

Dans le cadre d'une harmonisation européenne des RCP des spécialités à base de levofloxacin, 3 indications ont été ajoutées : les infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsque les antibiotiques initiaux sont inappropriés ainsi que les cystites non compliquées et les infections urinaires compliquées.

[P oct]

- **ZINNAT PDRE POUR PERF IV ET PREPARATIONS IM OU IM/IV**

*Cefuroxime*

Céphalosporine de deuxième génération désormais indiqué chez l'adulte et l'enfant y compris le nouveau-né dans :

- la pneumonie communautaire acquise ;
- les exacerbations aiguës de bronchite chronique ;
- les infections compliquées des voies urinaires ;
- les infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections des plaies ;
- les infections intraabdominales ;
- la prévention de certaines infections en chirurgie.

[P dec]

- **ZINNAT CP ET GRANULES POUR SUSP BUV**

*Cefuroxime*

Céphalosporine de deuxième génération désormais indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 3 mois dans :

- la cystite ;
- la pyélonéphrite ;
- les infections non compliquées de la peau et des tissus mous ;
- le traitement de la maladie de Lyme à un stade précoce.

[P dec]

## **NEUROLOGIE**

- **DYSPORT PDRE SOL INJ**

*Toxine botulique de type A*

Nouveau libellé des indications : "enfants à partir de 2 ans : traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs"

[P fev]

- **BUCCOLAM 2.5, 5, 7.5, 10MG SOL BUCCALE SERINGUE PREREMPLIE**

*Midazolam*

**Traitement de la crise convulsive aiguë prolongée chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent par voie transdermique buccale (1 dose) :**

- 2,5mg de 3 à 6mois **en milieu hospitalier**
- 2,5mg de 6mois à 1an
- 5mg de 1 à 5ans
- 7,5mg de 5 à 10ans
- 10mg de 10 à 18ans

EI : dépressions respiratoires, pouvant nécessiter une intubation

IAM : certains antiépileptiques comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phenobarbital peuvent diminuer l'efficacité du traitement par induction enzymatique.

Carnet individuel de suivi des crises.

Prescription initiale annuelle réservée neurologues et pédiatres **sur ordonnance sécurisée.**

Alternative au diazepam rectal avec l'avantage du "prêt à l'emploi"

[VP mars][ANSM mars] [IL mars][P avril]

- **NUROFENFLASH 400MG CP**

*Ibuprofene*

Désormais indiqué chez l'adulte dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura, comme l'ADVIL, le NUREFLEX, le SPEDIFEN et le SPIFEN.

[VP oct]

- **VOTUBIA 2.5, 5 ET 10MG CP**

*Everolimus*

Désormais indiqué chez l'adulte ayant un **angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville** qui présente un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.

La posologie recommandée est de 10 mg une fois par jour.

**ASMR III** (modérée) compte tenu de l'efficacité dans la réduction du volume des angiomyolipomes rénaux extensifs associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville mais n'améliore pas les symptômes liés à la maladie. Il apporte un progrès thérapeutique modéré uniquement chez les patients non immédiatement éligibles à la chirurgie.

[P oct][HAS], cf. QdN en 2012

- **ZONEGRAN 25, 50 ET 100MG GELULE**

*Zonisamide*

Désormais indiqué **en monothérapie** dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez l'adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

[P mars]

## PNEUMOLOGIE

- **ASMANEX TWISTHALER 200 ET 400µG/DOSE PDRE INHALATION**

*Mometasone*

Principe actif déjà présent dans la spécialité NASONEX indiquée dans la rhinite allergique et la polyposse nasosinusienne, maintenant indiqué dans le **traitement de l'asthme persistant** de l'adulte et de l'adolescent.

Posologie à adapter en fonction de la sévérité de l'asthme :

- asthme persistant léger à modéré : 400µg 1 fois/j ou 200µg 2 fois/j
- asthme persistant sévère : 400µg 2 fois/j

Après inhalation, retenir si possible sa respiration pendant environ 10 secondes, puis se rincer la bouche.

**ASMR V** (absence) par rapport aux autres corticoïdes inhalés

[P mars et juil][VP janv][HAS]

- **BRONCHITOL GELULES DE PDRE POUR INHALATION**

*Mannitol*

*Liste I En ville et à l'hôpital*

Mucolytique indiqué dans la **mucoviscidose chez l'adulte âgé de 18 ans et plus en traitement d'appoint d'une prise en charge thérapeutique standard optimale.**

Mécanisme d'action mal connu.

Avant d'instaurer le traitement, il convient d'évaluer chez tous les patients l'hyperréactivité bronchique au mannitol inhalé par l'administration d'une dose d'initiation.

Posologie : 400 mg soit 10 gélules à inhaler à l'aide du dispositif d'inhalation 2 fois par jour.

Ce dispositif est à remplacer après une semaine d'utilisation et à nettoyer, si nécessaire, au cours de la semaine d'utilisation. Le respect des conditions d'hygiène est important car le mannitol est un milieu de culture sucré propice au développement de bactéries pathogènes colonisant les sécrétions bronchiques.

EI : bronchospasmes et hémoptysies.

**ASMR V** (absence)

[P dec] [HAS]

## PSYCHIATRIE

- **ABILIFY 5, 10 ET 15 MG CP / 10 ET 15 MG ORODISPERSIBLES**

*Aripiprazole*

Déjà indiqué dans les épisodes maniaques de l'adulte atteint de troubles bipolaires il est désormais indiqué dans les épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I **chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.**

[P nov]

## RHUMATOLOGIE

- **HUMIRA 40MG/0,8ML SOL INJ SER, STYLO ET FL PEDIA**

*Adalimumab*

Désormais indiqué dans **l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en association au méthotrexate (MTX)** chez l'enfant et l'adolescent **de 2 à 17 ans** en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Il peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.

Nouvelle indication également dans **la spondylarthrite axiale sévère** sans signe radiographique de spondylarthrite ankylosante, mais **avec des signes objectifs d'inflammation** à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP **chez l'adulte** ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS (2<sup>e</sup> intention).

Posologie : 40mg toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée

**ASMR V** (absence) en l'absence de données cliniques versus le seul comparateur cliniquement pertinent, l'etanercept ENBREL, dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive

**ASMR II** (importante) dans la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, dans l'attente des résultats de la phase ouverte de 144 semaines.

[P juil][THE juin][HAS]

- **ILARIS 150MG PDRE ET SOL INJ**

*Canakinumab*

Anticorps monoclonal humain dirigé contre l'IL-1 $\beta$ , désormais indiqué dans **le traitement symptomatique des crises fréquentes d'arthrite goutteuse de l'adulte** (au moins 3 au cours des 12 mois précédents) chez qui les AINS et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées.

[THE juin]

## VACCINS

- **MENVEO PDRE POUR SOL INJ IM**

*Vaccin meningococcique conjugué A, C, W135, Y*

Désormais indiqué chez l'**enfant à partir de 2 ans** à risque d'exposition à *Nisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir la maladie invasive - comme MENCEVAX qui a remplacé MENOMUNE et comme MENACTRA (vaccin conjugué).

Posologie : une dose unique de 0,5mL.

[QdN en 2010][P mars]

## MALADIES RARES

- **ILARIS 150MG PDRE ET SOL INJ**

*Canakinumab*

Désormais indiqué chez l'enfant **dès 2 ans et pesant au moins 7.5 kg** dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS), maladie héréditaire rare associant des poussées inflammatoires avec fièvre et pseudo-urticaire.

[P oct]

## DIVERS

- **ESMYA 5MG CP**

*Ulipristal acetate*

Antiprogestatif indiqué dans le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

Pendant le traitement, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale pour prévenir tout risque de malformation.

**ASMR IV** (mineure) par rapport à la leuproréline, en termes de tolérance, dans le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme en âge de procréer.

[QdN en 2012][HAS][P juillet]

## MODIFICATION POSOLOGIQUE OU DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

- **EPREX 2000, 4000 ET 10000 UI/ML SOL INJ**

*Epoetine alfa*

Nouveau schéma posologique au cours de la phase d'entretien du traitement de l'anémie symptomatique chez l'adulte insuffisant rénal non encore dialysé - peut être administré par voie SC -

- Phase correctrice : posologie initiale à 50UI/kg 3 fois/semaine, suivie si nécessaire d'une augmentation des doses de 25UI/kg (3 fois/semaine) jusqu'à atteindre le but désiré (par palliers d'au moins 4 semaines)
- Phase d'entretien : 3 fois/semaine en IV, **1 fois par semaine ou 1 fois toutes les deux semaines en SC.**

Dose max : 150UI/kg 3 fois/semaine,

240UI/kg (jusqu'à 20000 UI max) une fois/semaine

480 UI/kg (jusqu'à 40 000 UI max) une fois toutes les deux semaines

[VP juillet][IL juin]

- **FIRAZYR 30MG/3ML SOL INJ SER**

*Icatibant*

Auto administration désormais autorisée. Dans ce cas ou dans le cas d'une administration par une tierce personne, une formation préalable par un professionnel de santé devra avoir été dispensée.

[P juin][VP juin]

- **INCIVO 375MG CP**

*Telaprevir*

Nouveau schéma d'administration permettant de réduire le nombre de prises quotidiennes. La dose quotidienne de 2250 mg peut être répartie en **2 prises** de 1125 mg, soit 3 comprimés 2 fois/j.

L'ancien schéma d'administration à 3 prises de 750 mg/j toutes les 8 heures est toujours possible.

[VP juin]

- **INNOVAIR 100µG/6 µG SOL POUR INHALATION**

*Beclometasone + Formoterol*

Peut désormais être utilisé à la fois en traitement continu de fond **et en cas de besoin**, pour soulager les symptômes d'asthme chez les patients prenant quotidiennement ce médicament et ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent au traitement de secours ou ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée. La dose maximale journalière est de 8 inhalations, 2 pour le traitement de fond (1 matin + 1 soir) et 6 pour le traitement symptomatique.

[VP oct]

- **ZYLORIC 100, 200, 300MG CP**

*Allopurinol*

Afin de limiter le risque de toxidermie grave, le **traitement doit être débuté à une posologie initiale de 100mg/j, progressivement augmentée** tous les 1 à 2 mois jusqu'à la dose permettant le maintien de l'uricémie en dessous de 420 µmol/L (70mg/L).

Chez l'adulte, la posologie varie de **2 à 10 mg/kg/j** soit 100 à 200 mg/j dans les cas légers, 300 à 600 mg par jour dans les cas modérés ou 700 à 900 mg/j dans les cas sévères.

Chez l'enfant, la posologie usuelle varie de **10 à 20mg/kg/j sans dépasser la dose de 400mg par jour fractionnée en 3 prises.**

Ce médicament est la première cause de toxidermies bulleuses graves en Europe et est l'un des premiers pourvoyeurs de syndromes DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic

Symptoms) dans le monde. Il est notamment indiqué dans le traitement des hyperuricémies symptomatiques, de la goutte, et dans le traitement et la prévention des lithiases uriques et calciques. Suite à une étude rétrospective entre 2008 et 2010, 60% des cas auraient pu être évités.

Il est donc rappelé qu'il est nécessaire de :

- respecter les indications et ne pas instaurer de traitement en cas d'hyperuricémie asymptomatique
- augmenter progressivement la posologie lors de l'instauration (quelle que soit la fonction rénale)
- adapter la posologie usuelle en fonction de l'uricémie qui doit être régulièrement contrôlée
- connaître et informer les patients du risque de survenue de réactions cutanées graves, incluant syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson et DRESS (survenue ++ dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement)
- informer les patients de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement en cas de survenue d'une éruption cutanée et d'autres signes d'hypersensibilité, avant même une consultation médicale (arrêt précoce du traitement à l'origine d'un meilleur pronostic).

Un avis médical doit-être pris rapidement.

[ANSM fev][P juin][VP juin]

- **ZOPHREN 4MG/2ML SOL INJ AMP**

*Ondansetron*

Dose maximale à la baisse en raison d'un risque d'allongement de l'intervalle QT : **jusqu'à 16mg** en IV lente sur plus de 15 min avant le début du traitement cytotoxique.

[P juin][VP juin] cf. Pharmacovigilance QdN en 2012

<b>RAPPELS DE BONNE PRATIQUE</b>
----------------------------------

- **ADRENALINE EN AUTO-INJECTEUR**

- **0.15 MG/0.3 ML (15 A 30 KG)**

- **0.3 MG/0.3 ML (>30KG)**

Traitement de choix du choc anaphylactique. 2 types d'auto-injecteurs sont disponibles : JEXT et EPIPEN (pour pallier les ruptures d'ANAPEN) ; La différence est le mode de déclenchement de l'aiguille.

- Administration de seconde dose possible après 10 à 15 mn. (disposer de 2 seringues car dans certaines circonstances, une dose unique peut ne pas suffire)
- Suivi médical après chaque injection
- Injection en **intramusculaire** uniquement : dans la partie antérolatérale de la cuisse, possible au travers des vêtements, suivie d'un léger massage pour accélérer l'absorption
- Information aux patients des indications et règles d'utilisation du stylo
- Eviter la substitution d'un modèle par un autre. Il importe que les patients et leur entourage maîtrisent le fonctionnement de l'auto-injecteur avant utilisation

[ANSM fev][P mars]

- **ANGIOX 250MG PDRE INJ FL**

*Bivalirudine*

Suite à plusieurs signalements d'erreurs d'administration d'ANGIOX, l'ANSM et le laboratoire *The Medicine Company France* rappellent l'importance de respecter le schéma thérapeutique de ce médicament lors d'une intervention coronaire percutanée (ICP) : bolus IV de 0,75mg/kg suivi immédiatement par une perfusion IV de 1,75mg/kg/h à maintenir toute la durée de l'intervention.

- CI chez l'insuffisant rénal sévère et en cas d'hémodialyse
- Ne pas utiliser sans dilution

[ANSM fev][VP mars]

- **CODENFAN 1MG/ML SIROP FL**

*Codeine*

La codéine est transformée en morphine dans l'organisme par l'enzyme CYP2D6. Cette transformation est plus rapide chez les patients « métaboliseurs rapides ». Les taux sanguins en morphine sont alors plus élevés, ce qui fait courir un risque d'insuffisance respiratoire. Cette voie de métabolisation est immature chez l'enfant, mais les nouveau-nés peuvent être exposés à ce risque par la voie de l'allaitement quand les mères sont « métaboliseurs rapides ».

Le risque augmenté d'insuffisance respiratoire chez les enfants ayant reçu de la codéine après une intervention chirurgicale (amygdalectomie et adénoïdectomie) conduit à émettre les recommandations suivantes :

- Indication restreinte aux douleurs aiguës d'intensité modérée pour les adolescents à partir de 12 ans après échec du paracétamol et/ou des AINS
- Prescription à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible
- Contre-indication :
  - chez l'enfant, quel que soit l'âge, après amygdalectomie ou adénoïdectomie
  - au cours de l'allaitement
  - quel que soit l'âge, pour les patients connus pour être des métaboliseurs rapides

[HAS] cf. QdN en 2012

- **EFIENT 10MG CP**

*Prasugrel*

Chez les patients avec un angor instable ou un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48h après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'intervention coronaire percutanée (ICP) afin de minimiser le risque de saignement.

[VP dec][IL dec]

- **GARDASIL ET CERVARIX SUSP INJ**

*Vaccin papillomavirus*

Ces vaccins contre le Papillomavirus, sont actuellement recommandés à l'âge de 14 ans. La vaccination est également proposée aux jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

Au vu de la couverture vaccinale très insuffisante en France et l'efficacité du traitement chez les jeunes filles non exposées à ce risque d'infection, le Haut Conseil de la Santé Publique recommande d'avancer à **11 ans** l'âge de début de la vaccination et de limiter à 19 ans révolus l'âge de rattrapage.

[VP janv] [LIO janv]

- **GILENYA 0.5MG GEL**

*Fingolimod*

Les effets sur la fréquence cardiaque et sur la conduction auriculo-ventriculaire peuvent survenir à nouveau lors de la réintroduction du fingolimod. En conséquence, des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la première dose sont recommandées lorsque le traitement est interrompu pendant :

- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de ttt
- plus de 7 jours au cours des 3<sup>èmes</sup> et 4<sup>èmes</sup> semaines de ttt
- plus de 2 semaines après un mois de ttt

[P oct] cf. pharmacovigilance

- **NORDITROPINE NORDIFLEX 15MG/1.5ML SOL INJ SC EN STYLO ET NORDITROPINE SIMPLEXX 15MG/1.5ML SOL INJ SC EN CARTOUCHE**

*Somatropine*

Les conditions de conservation après première utilisation sont modifiées. Elles peuvent désormais être conservées à température ambiante (inférieure à 25°C) au maximum 21 j après ouverture. Une conservation à 4°C est également possible pendant au maximum 28 j.

Toutefois, avant utilisation, ces produits doivent être conservés à 4°C.

[VP janv][LIO janv]

- **PRADAXA, ELIQUIS ET XARELTO**

*Dabigatran, Apixaban et Rivaroxaban*

La Société Française de Cardiologie (SFC) met en avant la prudence requise chez le **sujet âgé**, face à l'important report des prescriptions d'AVK vers les anticoagulants oraux. La SFC recommande une surveillance au moins trisannuelle de la clairance à la créatinine, une diminution des posologies chez les octogénaires et le maintien des consultations médicales au même rythme que pour les patients sous AVK.

Il n'existe pas à ce jour d'antidote.

[P mars][LIO janv]

- **RITALINE, RITALINE LP, CONCERTA LP, QUASYM LP**

*Methylphenidate*

Psychostimulant, de structure chimique apparentée à l'amphétamine, indiqué dans la prise en charge du trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus.

Conditions de prescription et de délivrance : prescription initiale et renouvellements annuels réservés aux neurologues, psychiatres et pédiatres hospitaliers. Les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin, mais le pharmacien ne pourra délivrer le traitement que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an. Le methylphenidate est un stupéfiant (prescription pour 28 jours sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres, renouvellement interdit, copie de la prescription archivée pendant trois ans). Le médecin précise sur l'ordonnance le nom du pharmacien qui assurera la délivrance.

Effets indésirables : en cas d'anomalie cardiaque : risque de mort subite, troubles digestifs et neuropsychiques réversibles à l'arrêt du traitement (troubles du sommeil, dépression, agressivité, anxiété, psychose, épisodes maniaques...), retard de croissance staturo-pondéral et risque de mésusage et dépendance.

Surveillance particulière : suivi régulier de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (à chaque modification posologique et au moins tous les 6 mois), de la taille et du poids tous les 6 mois, de l'humeur et du comportement (à chaque visite, modification de posologie et au moins tous les 6 mois)

Une **brochure d'information** à destination des patients et de leur entourage a été conçue.

ATTENTION : similitude de couleur et de graphisme entre le conditionnement de RITALINE 10mg (cp) et celui de RITALINE LP 10mg (gél).

[ANSM][Pjuil]

- **SOLIRIS 300 MG SOL A DILUER POUR PERF**

*Eculizumab*

Prédispose à un risque élevé d'infections invasives à méningocoque. Suite à l'extension d'indications, les recommandations relatives à la vaccination antiméningococcique (vaccin quadrivalent conjugué) et à l'antibioprophylaxie chez les patients traités par ce médicament ont été mises à jour :

➤ Antibioprophylaxie durant toute la durée du traitement et 60 jours après l'arrêt selon les modalités suivantes :

- ♦ **Pénicilline V** :

- Chez l'adulte : 2 millions d'UI/j en 2 prises quotidiennes ;

- Chez l'enfant : 100 000 UI/kg/j jusqu'à 10 kg et 50 000 UI/kg/j de 10 à 40 kg, en 2 prises quotidiennes sans dépasser 2 millions d'UI/j ;

- ♦ **Macrolide** si allergie à la pénicilline

➤ Les patients doivent être informés des bénéfices et risques liés à ce traitement, des signes et des symptômes d'infection à méningocoque, et de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge immédiate.

[VP fev]

- **THERALENE 4% SOL BUV ET THERALENE 0,05% SUSP BUV**

*Alimemazine*

Afin d'éviter les erreurs d'administration conduisant à des surdosages, le laboratoire rappelle aux professionnels de santé les modalités de prescription et d'administration. En effet, les **gouttes sont 80 fois plus dosées en alimemazine que le sirop.**

THERALENE 4% sol buv : prescription en pipette doseuse, graduée en gouttes de 5 en 5. (5 gouttes correspondant à 5 mg d'alimemazine)

THERALENE 0,05% sirop : prescription en gobelet doseur, gradué en ml (2,5 – 5 – 7,5 – 10 – 15). (10 ml correspondant à 5 mg d'alimemazine)

En aucun cas, pour ces deux spécialités, la posologie ne doit être libellée en cuillère.

[VP janv]

- **POSOLOGIE DES ANTITUBERCULEUX CHEZ L'ENFANT**

Suite au constat de l'OMS du caractère inadapté de la correspondance des doses adulte-enfant pour le traitement de la tuberculose, le comité des spécialités pharmaceutiques à usage humain (CHMP) a recommandé d'appliquer les schémas posologiques suivants :

Substances actives	Doses* recommandées chez l'enfant de plus de 3 mois (en fonction du poids)
Isoniazide	10 (10-15) mg/kg
Rifampicine	15 (10-20) mg/kg
Ethambutol	20 (15-25) mg/kg
Pyrazinamide	35 (30-40) mg/kg

\* Les doses les plus élevées sont utilisées pour les formes sévères de la maladie. Ces posologies peuvent être ajustées au cas par cas, en fonction des facteurs influençant la pharmacocinétique.

Comme pour les adultes, la phase initiale peut être une quadri ou une trithérapie pendant deux mois, suivront 4 mois de bithérapie.

[ANSM avril]

- **SPECIALITES A BASE DE COLCHICINE**

La survenue de nouveaux cas de décès de patients traités par colchicine conduit l'ANSM à rappeler aux professionnels de santé les règles de bon usage de la colchicine et l'importance de les respecter.

La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite pour lequel il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage.

### Règles de bon usage :

- Respecter les contre-indications :
  - insuffisance rénale sévère
  - insuffisance hépatique sévère
  - association avec les macrolides (sauf spiramycine) et la pristinamycine : ces antibiotiques augmentent la concentration plasmatique en colchicine aboutissant à un surdosage avec des effets toxiques qui peuvent conduire au décès
- Informer les patients sur :
  - les premiers signes de surdosage (diarrhées, nausées, vomissements) et la nécessité de consulter en cas d'apparition de ces signes
  - l'importance de la bonne compréhension du schéma posologique ;
  - la nécessité d'un avis médical avant toute utilisation de colchicine : les patients ne doivent jamais utiliser la colchicine en automédication
  - la nécessité de signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament afin de limiter le risque d'IAM
- Conduite à tenir en cas de surdosage : les troubles gastro-intestinaux de type diarrhées, nausées et vomissements peuvent être les premiers signes de surdosage. Leur survenue doit conduire à envisager une diminution des posologies ou un arrêt du traitement.
- La prescription de colchicine pour un accès de goutte doit :
  - privilégier les posologies faibles
  - être ponctuelle
  - mentionner la durée du traitement (entre 4 et 10 jours maximum)
  - la posologie de **3mg/j** ne doit jamais être dépassée et la posologie maximale par unité de prise est de **1mg**

[VP dec]

### • **ANTIHYPERTENSEURS EN INSTAURATION DE TRAITEMENT**

L'HAS recommande de considérer en priorité les classes thérapeutiques suivantes :

- diurétiques thiazidiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteurs calciques.
- Bêtabloquants : non efficaces sur l'HTA non compliquée
- ARA II: prix trop élevé non justifié au regard des bénéfices cliniques supplémentaires

[VP mai]

### • **MEDICAMENTS EN SOLUTION BUVABLE**

La mauvaise utilisation des dispositifs d'administration des médicaments en solution ou suspension buvables peut être à l'origine d'erreurs d'administration, provoquant des effets indésirables potentiellement graves notamment chez les nourrissons.

Dans ce cadre, l'ANSM rappelle les règles de bon usage de ces dispositifs :

- les dispositifs ne sont pas universels et sont spécifiques du médicament avec lequel ils ont été délivrés
- il est nécessaire de toujours conserver le dispositif d'administration avec le médicament correspondant pour éviter toute confusion
- en cas de doute, que ce soit sur l'utilisation du dispositif d'administration ou sur la prescription, il est indispensable de demander conseil à un professionnel de santé
- il est essentiel de toujours lire la notice d'information avant toute utilisation

Des effets indésirables graves sont survenus chez des enfants suite à des confusions entre sirop et solution buvable d'alimemazine : somnolence, vertiges, malaises, tachycardies, pertes de connaissance, coma vigile, convulsions.

[VP dec][P dec]

## DIVERS

*(nouvelles formes/nouveaux dosages, changement composition, nouvelles associations, changement de noms, nouvelles copies, nouveaux conditionnements, déremboursements, modifications des conditions de prescription et de délivrance)*

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

### NOUVELLES FORMES / NOUVEAUX DOSAGES

- **ALOSTIL 5% MOUSSE POUR APPLICATION CUTANEE**

*Minoxidil*

Pour traiter la chute des cheveux modérée chez l'homme.

[VP nov]

- **APOKINON 5 MG/ML SOL INJ AMP 10 ML**

*Apomorphine*

S'ajoute au dosage de 10 mg/ml, pour une administration par perfusion SC continue à l'aide d'une pompe. Cette solution injectable deux fois moins concentrée, est avantageuse pour les rares patients chez qui une dilution de la solution d'apomorphine à 10 mg/ml est souhaitable. Elle réduit les étapes de préparation et évite les risques d'erreurs liées à la dilution.

[P fev]

- **AVAXIM 80 U VACCIN SUSP INJ IM**

*Virus hépatite A inactivé*

Nouveau dosage **pédiatrique**, qui s'ajoute au dosage à 160U, indiqué dans l'immunisation active contre l'hépatite A chez l'enfant âgé de **12 mois à 15 ans inclus**.

Schéma vaccinal :

- primovaccination avec une dose de vaccin, et dose de rappel 6 à 18 mois après.

[VP juil]

- **BCG-MEDAC SUSP POUR ADMIN INTRAVESICALE**

*2 x 10<sup>8</sup> à 3 x 10<sup>9</sup> unités viables de BCG lyophilisés souche RIVM*

Deuxième BCG intravésical commercialisé en France dans le traitement du carcinome urothélial non-invasif de la vessie, après l'IMMUCYST. Il présente un conditionnement plus complet que ce dernier, avec en plus du flacon de poudre, deux sondes urinaires (♀ et ♂), un sachet pour déchets et une poche de solvant équipée d'un système clos, réduisant ainsi le risque de contact pour le soignant et de contamination pour le patient.

[P oct]

- **BENEFIX 3000UI/5ML PDRE POUR SOL INJ**

*Nonacog alpha*

Nouveau dosage

[THE dec]

- **BREAKYL FILM ORODISPERSIBLE 200, 400, 600, 800 ET 1200µG**

*Fentanyl*

Antalgique opioïde de palier III indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez l'adulte ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Posologie :

- nécessité d'une titration,
- application possible de plusieurs films en même temps (face rose à l'intérieur de la joue), mais une seule utilisation par épisode douloureux,
- séparer les prises d'au moins 4 heures.

La dissolution est complète dans les 15 à 30 mn suivant l'application.

\*Prescription limitée à 28 j, délivrance limitée à 7 j

ASMR V (absence) par rapport aux morphiniques transmuqueux d'action rapide

[VP avril][HAS]

- **CILOXAN 3MG/ML GOUTTES AURICULAIRES**

*Ciprofloxacin*

Indiquée chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an dans :

- le traitement antibactérien local des otites externes aiguës
- les otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.

Posologie : 4 gouttes (chez l'adulte) ou 3 gouttes (chez l'enfant) 2 fois/j pendant 7 jours (otite externe) et jusqu'à 10 jours (otite chronique purulente)

EI : démangeaisons, acouphènes, céphalées et dermatites.

[VP juin][VP nov][LIO nov]

- **CLARELUX 500µG/G MOUSSE POUR APPLICATION CUTANEE EN FLACON PRESSURISE**

*Clobetazole*

En complément de la crème et du shampooing, en deuxième ligne, dans certaines dermatoses du cuir chevelu.

[P oct]

- **CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE ET HUMEX ADULTES TOUX SECHE SANS SUCRE 15MG/5ML SOL BUV EN SACHET UNIDOSE**

*Dextromethorphan*

Indiqué pour l'adulte (>15 ans).

Posologie : 1 à 2 sachets par prise renouvelable 3 à 4 fois/j, toutes les 4 heures.

Dose max : 8 sachets/j. Durée de traitement <5 j

[VP fev]

- **COLOBREATHE 1 662 500 UI PDRE A INHALER**

*Colistine*

Antibiotique du groupe des polymyxines, indiqué dans les **infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans ou plus**. Le colistiméthate par voie inhalée est une alternative à la tobramycine (traitement de référence) en raison d'un profil d'effets indésirables différent. Actuellement la tobramycine est disponible sous deux présentations : solution nébulisée (source de nombreuses contraintes) et poudre à inhaler (effets indésirables plus nombreux). Les essais comparatifs ont eu lieu entre le colistiméthate sous forme de poudre à inhaler et la tobramycine nébulisée. Ces essais ne montrent pas de différence entre les groupes en termes d'efficacité. Cependant, une augmentation des effets indésirables est observée avec le

colistimethate : effets indésirables graves (toux, troubles du goût, irritations pharyngées, hémoptysies,...) et arrêts de traitement plus fréquents.

Posologie : 3 inhalations de suite du contenu de 1 gélule, 2 fois /j, tous les jours.

ASMR V (absence)

[P janv][HAS]

- **DOLSTIC 100MG/ML SOL BUV**

*Paracetamol*

Il se décline en 2 présentations : flacon compte-gouttes réservé aux enfants de moins de 13 kg et flacon avec seringue réservé aux enfants de 13 à 32 kg. La **concentration est 3 à 4 fois plus élevée** en paracétamol que dans les présentations déjà existantes et le dispositif doseur est **gradué en mL** et non en kg de poids.

[VP juin] [P juil]

- **DROPERIDOL 1,25MG/ML SOL INJ IV**

*Droperidol*

Nouveau dosage en complément de celui à 2,5mg/1mL, plus adaptée aux posologies recommandées pour la prévention des nausées et vomissements post-opératoires.

[IL juil]

- **ENBREL 10MG PDRE SOL INJ SC**

*Etanercept*

**Nouveau dosage à 10 mg** pour usage pédiatrique en remplacement d'ENBREL 25 mg indiqué dans l'arthrite juvénile idiopathique et le psoriasis en plaques de l'enfant.

[VP mai] [P mai]

- **FOSRENOL 750 ET 1000MG PDRE ORALE SACHETS**

*Lanthane*

Deux nouvelles formes galéniques qui s'ajoutent aux comprimés à croquer.

[VP juil][ILjuin]

- **GENOTONORM 5.3 ET 12MG GOQUICK STYLOS PREREMPLIS**

*Somatotropine recombinante*

Nouvelles présentations sous **forme multidoses jetables** qui s'ajoutent à GENOTONORM MINIQUICK et GENOTONORM PEN.

[VP juin]

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

*Rufinamide*

Anti-épileptique indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus désormais disponible en **suspension buvable**, en complément des comprimés. Ces deux formes sont interchangeables à doses égales (**bioéquivalence**).

La suspension buvable doit être bien agitée avant chaque administration.

Cons après ouverture du flacon : 90 jours

[VP juil]

- **LHRH FERRING 100µG/ML SOL INJ IV**

*Gonadoreline*

Nouveau dosage, qui s'ajoute au dosage 50µg/ml utilisé dans la même indication : l'exploration des fonctions gonadotropes (**but diagnostique**).

[VP juil][IL juil]

- **LYRICA 20 MG/ML SOL BUV**

*Pregabaline*

En complément des gélules.

[VP nov]

- **METOJECT 50MG/ML SOL INJ EN SERINGUE PREREMPLIE**

*Methotrexate*

La mise à disposition d'une forme plus concentrée vise à réduire les volumes de solution injectés. Disponible sous 5 présentations : 7,5 mg/0,15 ml, 10 mg/0,2 ml, 15 mg/0,3 ml, 20 mg/0,4 ml, 25 mg/0,5 ml.

[VP juin]

- **MONOOX 1,5MG/0,5ML COLLYRE UNIDOSES**

*Ofloxacin*

Ce traitement n'est pas indiqué chez la femme allaitante et le nouveau-né.

[LIO janv][VP fév]

- **NICORETTESPRAY 1MG/DOSE POUR PULV BUCCALE**

*Nicotine*

Nouvelle alternative d'administration de nicotine dans le traitement de la dépendance tabagique.

[VP juin]

- **PHOCYTAN 0,66MMOL/ML SOL POUR PERF AMP 10ML**

*Phosphate disodique*

Nouveau dosage en ampoule de 10 mL, destinée à remplacer les ampoules de 20 mL de solution à diluer dosées à 0,33 mmol/L.

[VP oct]

- **OXYCONTIN LP 15, 30 ET 60 MG CP**

*Oxycodone*

3 nouveaux dosages s'ajoutent aux dosages existants : 5, 10, 20, 40, 80 et 120 mg.

[VP mai]

- **PREZISTA 800MG CP**

*Darunavir*

S'ajoute aux autres dosages déjà commercialisés : 75, 150, 300, 400 et 600mg.

[VP juil][IL juin]

- **PREZISTA 100MG/ML SUSP BUV**

*Darunavir*

Nouvelle forme galénique, en complément des comprimés.

[VP dec]

- **REFACTO AF 250UI/4ML PDRE PR SOL INJ**

*Moroctocog alfa (facteur VIII de la coagulation sanguine)*

S'ajoute aux 4 dosages déjà commercialisés : 500UI/4mL, 1000UI/4mL, 2000UI/4mL et 3000UI/4mL.

[THE sept]

- **REVATIO 10 MG/ML PDRE SUSP BUV**

*Sildenafil*

Nouvelle forme qui s'ajoute aux comprimés, indiquée dans l'hypertension artérielle pulmonaire de l'adulte et de l'enfant à partir de 1 an.

[P fev]

- **RITALINE LP 10 MG GELULE**

*Methylphenidate*

S'ajoute aux dosages à 20,30 et 40 mg

[LIO fev]

- **SINEMET 100MG/10MG ET 250MG/25MG CP**

*Levodopa/Carbidopa*

Modification de la forme et de la couleur des comprimés à libération immédiate de SINEMET

La couleur des nouveaux comprimés est bleu clair tacheté.

**Les comprimés deviennent non sécables** ne permettant plus l'utilisation des demi-doses. Si une posologie à demi-doses est nécessaire il convient d'utiliser des comprimés sécables de Levodopa/Carbidopa TEVA®.

[IL mai]

- **STALEVO 175/43,75/200MG CP**

*Levodopa/Carbidopa/Entacapone*

Nouveau dosage pour cet antiparkinsonien qui s'ajoute aux 6 autres déjà commercialisés

[P sept][VP mars][IL mars]

- **VOLTARENE ACTIGO INTENSE GEL 2%**

*Diclofenac*

Nouvel anti-inflammatoire local à prescription médicale facultative, en complément de VOLTAREN ACTIGO GEL 1 %.

[VP oct]

- **XALUPRINE 20MG/ML SUSP BUV**

*Mercaptopurine*

Présentation plus commode d'emploi que les comprimés pour les jeunes enfants. La bioéquivalence entre les deux formes n'étant pas prouvée, la posologie est à ajuster en cas de passage de l'un à l'autre selon la toxicité hématologique.

[P juil]

- **XELEVIA ET JANUVIA 50MG CP**

*Sitagliptine*

En complément des comprimés à 100 mg. Ce nouveau dosage est adapté aux diabétiques adultes de type II, en insuffisance rénale modérée, pour lesquels la posologie est de 50 mg 1 fois/j.

[IL juin][VP juin][VP juil]

## CHANGEMENTS DE COMPOSITION

- **CROMOFREE 2% COLLYRE**

*Cromoglycate de sodium*

Collyre en solution **sans conservateur** ( $\neq$  Opticron) indiqué dans le traitement symptomatique des conjonctivites allergiques de l'adulte et de l'enfant (nécessité d'un avis médical chez l'enfant).

Posologie : 1 goutte 2 à 6 fois/j.

Présenté sous forme d'un flacon pompe muni d'un filtre et d'une spirale d'argent. Avant la première utilisation, faire environ 15 mouvements de pression sur le flacon tête en bas pour activer le mécanisme de pompage.

Cons : 3 mois après ouverture.

[VP janv] [LIO janv]

- **DOLIPRANE 100, 150, 200, 300, 500 ET 1000 MG SACHETS**

*Paracetamol*

**Nouvelle formulation** à compter de juin 2013 :

- diminution de la teneur en saccharose
- suppression de la saccharine
- augmentation de la teneur en arôme orange

[VP mai]

- **ELUDRILPERIO 0,2% SOL POUR BAIN DE BOUCHE**

Elle se différencie d'ELUDRIL Gé et ELUDRILPRO par :

- une concentration plus élevée en digluconate de chlorhexidine (0.2% au lieu de 0.1%)
- l'absence de chlorobutanol
- une formulation prête à l'emploi

Extension d'indication : traitement d'appoint des affections parodontales (**gingivites et/ou paradontites**) en plus des soins pré et postopératoires en odontostomatologie.

Posologie : après brossage des dents, 10mL de solution, 2 fois/j pendant une minute, puis recracher.

Durée de traitement usuelle : 7 jours

Cons : 26 jours après ouverture.

[VP juil][Moniteur juil]

- **HALDOL DECANOAS SOL INJ**

*haloperidol*

Un changement de fournisseur d'huile de sésame, utilisée comme excipient, entraîne une légère modification de la coloration de la solution qui apparaît légèrement plus claire.

Ceci n'a aucune conséquence sur les caractéristiques du produit (qualité, efficacité, sécurité).

[IL dec]

- **HELICIDINE 10% SUSP BUV**

*Helicidine*

Nouvelle formulation **sans sucre** remplaçant l'ancienne. Cette nouvelle présentation est édulcorée à la saccharine sodique et au mallitol liquide. Elle est sans alcool et aromatisée à la framboise. L'utilisation du mallitol liquide est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

Cons : 6 mois après ouverture à une température ne dépassant pas 25°C.

[VP janv]

- **LIDOCAINE ADRENALINE AGUETTANT 10MG/ML/0,005MG/ML ET 20MG/ML/0,005MG/ML AMP SOL INJ DE 10ML**

*Lidocaïne/Adrenaline*

En vue d'éviter les risques de surdosage en adrénaline, les flacons de l'association Lidocaïne/Adrénaline Aguettant 10 mg/mL/0,010 mg/mL et 20 mg/mL 0,0125 mg/mL en flacons de 20 mL sont remplacés par ces deux formes.

En pédiatrie dilution par deux.

**Nouvelles conditions de conservation : 4°C.**

[IL sept][VP sept]

- **NEUPRO 2, 4, 6 ET 8MG DISP TRANSDERMIQUE**

*Rotigotine*

Nouvelles présentations, avec une nouvelle composition permettant une conservation à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant 2 ans. Elles remplacent les présentations actuelles nécessitant une conservation au réfrigérateur.

[VP mars][IL mars]

<b>NOUVELLES ASSOCIATIONS</b>
-------------------------------

- **JENTADUETO 2,5MG/1000MG CP**

*Linagliptine/Metformine*

Association indiquée dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique.

Posologie : 1 cp 2 fois/j

EI : ceux des gliptines (nausées, constipation, myalgies, pancréatites aiguës, parfois mortelles, réaction d'hypersensibilité...) et ceux de la metformine

CI : insuffisance rénale (Cl<60mL/min), insuffisance hépatique

ASMR V (absence)

[P avril][HAS sept 2012]

- **PLIAGLIS 70MG/70MG/G CREME**

*Lidocaïne/Tetracaïne*

**Association de deux anesthésiques locaux à parts égales** indiquée pour l'anesthésie locale de la peau saine avant une intervention dermatologique.

Appliquer une épaisseur d'environ 1 mm 30 à 60 minutes avant l'intervention.

Ne pas dépasser une surface de 400 cm<sup>2</sup>

Cons 4°C

[VP mai]

- **FLUSTIMEX PDRE POUR SOL BUV EN SACHET**

*Paracetamol 500 mg/maleate de chlorphenamine 4 mg/vitamine C 200 mg*

Indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, dans le traitement symptomatique des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux.

Posologie : 1 sachet par prise, à renouveler au bout de 4 heures minimum si besoin, sans dépasser 4 sachets par jour. La durée maximale de traitement est de 5 jours.

[VP nov][THE dec]

**CHANGEMENT DE NOMS**

<b>ANCIENNE DENOMINATION</b>	<b>PRESENTATION</b>	<b>D.C.I.</b>	<b>NOUVELLE DENOMINATION</b>
PRORHINEL	Sol nasale	<i>Benzododecinium + Polysorbate 80</i>	<b>PRORHINEL RHUME</b>
SPASMOPRIV	Gélules	<i>Mebeverine 100 mg gélule et 200 mg capsule</i>	<b>MEBEVERINE ZENTIVA</b>
BROMO-KIN	Cp, gélule	<i>Bromocriptine 2,5 mg cp 5 et 10 mg gélule</i>	<b>BROMOCRIPTINE ZENTIVA</b>
ENDIUM GÉ	Pdre orale	<i>Diosmine 600 mg</i>	<b>VENACLAR 600 MG CP</b>
RHINADVIL	Cp	<i>Ibuprofene / Pseudoephedrine 200mg/30mg</i>	<b>RHINADVIL RHUME IBUPROFENE / PSEUDOEPHEDRINE CP</b>
DICLOCED	Collyre 1mg/ml fl multidoses	<i>Diclofenac</i>	<b>VOLTARENOPHTABAK</b>
VOLTARENE	Collyre en unidoses	<i>Diclofenac sodique</i>	<b>VOLTARENOPHTA</b>
ZADITEN	Collyre multidoses	<i>Ketotifene</i>	<b>ZALERGONIUM</b>
DERMEOL	Crème dermique	<i>Dodeclonium + Enoxolone</i>	<b>IRRISEDERMYL</b>
HUMEX ETAT GRIPPAL	Gélules	<i>Paracetamol (500mg) + Chlorphenamine (4mg)</i>	<b>HUMEXLIB PARACETAMOL CHLORPHENAMINE</b>
MONAXY	Cp à libération modifiée	<i>Clarithromycine</i>	<b>CLARITHROMYCINE ABBOTT</b>
NAXY	Cp granulés pour susp buv	<i>Clarithromycine</i>	<b>CLARITHROMYCINE ABBOTT</b>
AMBROXOL RATIOPHARM CONSEIL	Cp, sol buv	<i>Ambroxol</i>	<b>VICKS EXPECTORANT AMBROXOL</b>

**NOUVELLES COPIES**

<b>SPECIALITES</b>	<b>PRESENTATION</b>	<b>D.C.I.</b>	<b>PRINCEPS</b>
<b>FIXORINOX 50µG/DOSE</b>	Susp. pulv. nasale	<i>Fluticasone propionate</i>	FLIXONASE
<b>ANTIGONE GÉ 75µG</b>	Cp	<i>Desogestrel</i>	CERAZETTE
<b>CLAREAL GÉ 75µG</b>	"	"	"
<b>DESOPOP 75µG</b>	"	"	"
<b>PRAZOPANT 20MG</b>	Cp	<i>Pantoprazole</i>	PANTOZOL CONTROL
<b>JEXT 150µG ET 300µG</b>	Stylo auto-injecteur pré rempli à usage unique	<i>Adrénaline</i>	ANAPEN (SERINGUE PREREMPLIE)
<b>IMETH GÉ 2.5MG</b>	Cp	<i>Methotrexate</i>	NOVATREX
<b>DRILL RHUME - NR -</b>	Cp	<i>Paracetamol + Chlorphenamine</i>	HUMEXLIB PARACETAMOL CHLORPHENAMINE 500MG/4MG GEL
<b>SMECTALIA</b>	Sachet	<i>Diosmectite</i>	SMECTA
<b>DASSELTA GÉ 5 MG</b>	Cp	<i>Desloratine</i>	AERIUS
<b>OPRYMEA GÉ 0,18 ET 0,7 MG</b>	Cp	<i>Pramipexole</i>	SIFROL
<b>FOSFOPHARM ADULTES GÉ 3G</b>	Granulés pour sol. buv.	<i>Fosfomycine trométamol</i>	MONURIL
<b>INFIRMASTA GÉ 75, 150 ET 300MG</b>	Cp	<i>Irbesartan</i>	APROVEL

<b>SPECIALITES</b>	<b>PRESENTATION</b>	<b>D.C.I.</b>	<b>PRINCEPS</b>
<b>MONOKETO GÉ 0.25MG/ML</b>	Collyre en unidoses	<i>Ketotifene</i>	ZALERG
<b>RALOPHARM 60 MG</b>	Cp	<i>Raloxifene</i>	EVISTA / OPTRUMA
<b>ALGODOL CAFEINE 500/50MG</b>	Cp	<i>Paracetamol +cafeine</i>	CLARADOL CAFEINE
<b>GCFORM</b>	Cp	<i>Cafeine 50mg + glucuronamide 400mg + vitamine C 500 mg</i>	GURONSAN
<b>ANTALNOX GÉ 550MG</b>	Cp	<i>Naproxene</i>	APRANAX
<b>SETOFILM GÉ 4 ET 8MG</b>	Film orodispersible	<i>Ondansetron</i>	ZOPHREN
<b>INIPEPSIA 20MG</b>	Cp gastrorésistant	<i>Pantoprazole</i>	EUPANTOL / INIPOMP
<b>MIKICORT 3MG</b>	Gélule gastrorésistante	<i>Budesonide</i>	ENTOCORT
<b>MYCONAIL 80 MG/G</b>	Vernis à ongles médic	Vernis à ongles médic	MYCOSTER
<b>VIZARSIN 25, 50 ET 100 MG</b>	Cp et cp orodispersible	<i>Sildenafil</i>	VIAGRA
<b>HUVANOF</b>	Pdre pour sol buv sachets 100, 250, 500 et 1000 mg	<i>Acide acetylsalicylique</i>	ASPEGIC
<b>MICROLAX MACROGOL</b>	Pdre pour sol buv sachet 5.9g	<i>Macrogol 3350</i>	TRANSIPEG
<b>SETOFILM GE</b>	Films orodispersibles 4 et 8 mg	<i>Ondansetron</i>	ZOPHREN

- **BRICANYL TURBUHALER PDRE POUR INH BUCCALE**

*Terbutaline*

**Dispositif inhalateur contenant désormais 100 doses** remplaçant un dispositif contenant 200 doses. Changement de format dû à un risque d'accumulation d'une partie des doses délivrées sous forme de particules au niveau de l'embout buccal lorsque le dispositif a subi un choc important notamment une chute. Ces particules seront libérées à la dose suivante pouvant entraîner une surdose. L'accumulation est proportionnelle au nombre d'utilisations.

[P mai]

- **BRICANYL LP 5MG CP**

*Terbutaline*

Remplacement de la boîte de 30 comprimés sous plaquette thermoformée par **un flacon contenant 60 unités de prises**. (Conditionnement adapté à une délivrance mensuelle)

[VP juil]

- **FLIXOVATE CREME, POMMADE**

*fluticasone*

Le plan de prise ne figure plus sur les étiquetages des boîtes de ce dermocorticoïde d'activité forte. En 2012, les indications de la fluticasone topique dans l'eczéma atopique ont été élargies aux nourrissons de 3 mois à 1 an et le plan de prise figurant sur les boîtes ne prenait pas en compte la recommandation posologique du RCP ce qui était source de surdosage pour les nourrissons.

Rappel posologique :

- Nourrissons : 1 application/j
- Enfants, adultes : 2 applications/j

[P dec] [QdN 2012]

- **HUMAPEN SAVVIO STYLO INJECTEUR**

*Insuline lispro*

**Nouveau stylo injecteur d'insuline** utilisable uniquement avec les cartouches d'insuline LILLY HUMALOG et UMULINE en cartouches de 3mL. Il remplacera le stylo HUMAPEN LUXURA. Il peut délivrer 1 à 60 unités en une fois et permet une sélection de la dose unité par unité.

[ANSM sept][VP sept]

- **LOXAPAC 25, 50 ET 100MG CP**

*Loxapine*

Nouveau conditionnement unitaire à l'hôpital.

[IL sept]

- **MORPHINE RENAUDIN 1MG/ML, 10MG/ML, 20MG/ML POCHE DILUEE POUR INJ**

*Morphine chlorhydrate*

Mise à disposition de 3 nouvelles **présentations** de morphine diluée et **prête à l'emploi**, en poche de **100ml** à deux tubes (un twist-off et un site d'injection).

Attention, au risque de confusion entre les différents dosages : 1mg/ml, 10mg/ml et 20mg/ml.

Disponible en ville et à l'hôpital sauf le dosage à 1mg/ml réservé à l'hôpital.

Le contenu de la poche peut être transféré dans le réservoir d'un système pour perfusion.

[VP janv][P avril]

- **NICOBION 500MG CP**

*Nicotinamide*

Présentation en **plaquettes non unitaires** remplaçant les flacons vrac.

[P mai]

- **OPTIDRIL 30µG/150µG CP**

*Ethinylestradiol + Levonorgestrel*

Même dosage en oestroprogestatif que dans MINIDRIL mais avec un **schéma de prise continue**.

Chaque plaquette contient 21 comprimés jaunâtres, contenant les PA, et 7 comprimés rouges, sans PA.

[VP janv]

- **PREVISCAN 20MG CP QUADRISECABLES**

*Fluindione*

En conditionnement unitaire.

[VP mars]

- **REBIF SOLUTION INJECTABLE SC**

*Interferon β 1a*

Désormais disponible en **stylo pré-rempli**, prêt à l'emploi, de 8,8 ; 22 et 44µg.

Cons. 4°C, à l'abri de la lumière, maximum 14 j à une température inférieure à 25°C.

ASMR V (absence)

[QdN en 2012][VP avril][HAS]

- **SAIZEN SOL INJ SC**

*Somatropine*

Nouvelles présentations en cartouches pré-remplies dosées à 5.83mg/mL et 8mg/mL.

[VP mars]

- **TYVERB 250MG CP**

*Lapatinib*

Nouveaux flacons-vrac munis d'un bouchon de sécurité remplaçant les plaquettes.

[P mars]

- **VIRAFERONPEG CLEARCLICK STYLO INJECTEUR**

*Peginterferon alfa-2b*

**Un nouveau stylo auto-injecteur Viraferon Peg Clearclick** remplace le stylo auto-injecteur Viraferon Peg qui avait déclenché une alerte suite à des problèmes d'utilisation.

[ANSM sept][VP sept][LIO sept]

<b>DEREMBOURSEMENTS</b>
-------------------------

- **ADVIL 200 MG CP**

*Ibuprofene*

Il n'est plus remboursable depuis le 15 mai 2013

[VP mai]

- **BETAGAN 0.5% COLLYRE FL 3 ML**

*Levobunolol*

Il n'est plus remboursable à compter du 2 mai 2013, il est remplacé par une présentation en flacon de 5 mL déjà disponible et remboursable.

[VP mai]

- **DERINOX SOL NASALE FL**

*Prednisolone + naphazoline*

Il ne sera plus remboursable à compter du 1<sup>er</sup> avril 2013. Cette décision a été prise en raison de son SMR insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles.

[VP mars]

- **MANTADIX 100MG CAPS**

*Amantadine*

En raison d'un SMR faible dans la maladie de Parkinson et le traitement des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques et d'un SMR insuffisant dans la prophylaxie grippale, le taux de remboursement passe de 65 % à 15 %.

[VP oct]

- **PIASCLEDINE 300MG GELULE**

*Huile d'avocat et de soja*

[VP juin]

- **SPASFON**

*Phloroglucinol*

En raison d'un SMR insuffisant dans les douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires et du risque de réactions allergiques graves, cet antispasmodique musculotrope n'est plus remboursé dans cette indication.

Les spécialités à base de phloroglucinol restent remboursables à 15% dans les autres indications.

[P dec][HAS]

<b>MODIFICATIONS DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b>
--

### CARDIOLOGIE

- **SERECOR 300MG GELULE LP**

*Chlorhydrate d'hydroquinidine*

Modifications exceptionnelles et transitoires en raison d'un risque de rupture de stock :

- réservé aux patients porteurs d'un syndrome de Brugada ou souffrant de troubles apparentés pouvant conduire à des arythmies ventriculaires malignes, qu'ils soient appareillés ou non.
- prescription réservée aux cardiologues

[ANSM avril][IL avril]

# PHARMACOVIGILANCE

## EFFETS ALLERGIQUES ET CUTANES

La notification de réactions cutanées graves incluant des syndromes de Stevens-Johnson, des syndromes de Lyell, des érythèmes polymorphes et des DRESS a conduit à la réévaluation du rapport bénéfices/risques (B/R) des spécialités à base de **tetrazepam** (MYOLASTAN<sup>®</sup> et génériques). Ces réactions cutanées, imprévisibles, survenant le plus souvent en début de traitement et à doses recommandées peuvent être mortelles. Il a donc été décidé au niveau européen de suspendre l'AMM de ces spécialités en raison d'un rapport B/R jugé défavorable. La suspension ne concerne que le tetrazepam puisque le profil de risque cutané n'a pas été décrit avec les autres benzodiazépines qui ont aussi une action myorelaxante (ANSM 11 janvier et 2 juillet 2013).

Un nouveau suivi de pharmacovigilance a montré la persistance d'une incidence élevée de toxidermie grave avec l'**allopurinol** (ZYLORIC<sup>®</sup> et génériques), 1<sup>ère</sup> cause médicamenteuse de toxidermie bulleuse grave en Europe et l'un des 1<sup>ers</sup> pourvoyeurs de DRESS - Cf. QdN 2007 et 2012. Ces effets, de prédominance féminine, surviennent le plus souvent au cours des 2 premiers mois de traitement et du fait de la méconnaissance du risque par les professionnels de santé, tardent à être pris en charge. Le suivi a montré une utilisation hors-AMM (dans l'hyperuricémie asymptomatique) et des posologies non adaptées à la fonction rénale des patients (ANSM 25 février 2013). cf. *Modification posologique ou de la voie d'administration*

Une augmentation du taux de rejet aigu de greffe rénale a été rapportée avec le **belatacept** (NULOJIX<sup>®</sup>) depuis sa commercialisation en cas de diminution rapide des doses de corticoïdes chez les patients à haut risque immunologique de rejet aigu. La décroissance des doses de corticoïdes doit être mise en place avec précaution en particulier chez les patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA (ANSM 26 mars 2013).

2 cas de Syndrome de Lyell dont un fatal ont été rapportés depuis la mise sur le marché du **telaprevir** (INCIVO<sup>®</sup>). Des éruptions cutanées sévères incluant DRESS et Syndrome de Stevens-Johnson avaient déjà été signalées lors du développement clinique. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter en cas de survenue d'une éruption cutanée ou de symptômes associés comme la fièvre, la fatigue ou des œdèmes. L'arrêt immédiat du telaprevir, voire du peginterferon alfa et de la ribavirine auxquels il est associé, doit être envisagé en cas de manifestations sévères (ANSM 8 avril 2013).

L'analyse des résultats des essais cliniques du **leflunomide** (ARAVA<sup>®</sup>) et d'observations publiées a mis en évidence des psoriasis pustuleux ou des aggravations de psoriasis, des lupus érythémateux cutanés induits ou aggravés, des effets indésirables paradoxaux des immunodépresseurs (Prescrire avril 2013).

Des cas de syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson d'issue parfois fatale ont été rapportés avec le **rituximab** (MABTHERA<sup>®</sup>) chez des patients atteints de maladies auto-immunes, soit lors de la 1<sup>ère</sup> perfusion soit lors de perfusions ultérieures. Ces cas se sont produits le jour même de l'administration, dans les jours ou les semaines qui ont suivi jusque dans les 4 mois après l'administration. En cas de survenue de réactions cutanées sévères, le traitement par rituximab doit être arrêté (ANSM 14 mai 2013).

Une observation détaillée de photosensibilisation chez un nouveau-né de 3 semaines exposé *in utero* à l'**hydroxychloroquine** (PLAQUENIL<sup>®</sup>) a été rapportée en France. Le nouveau-né a souffert de brûlures de 2<sup>ème</sup> degré sur la partie exposée de la tête après 20 minutes de soleil. Sa mère avait pris de l'hydroxychloroquine pour un lupus durant toute la grossesse. L'hydroxychloroquine traverse le

placenta et sa concentration dans le sang est similaire chez le fœtus et chez sa mère. Si la durée d'élimination est de plusieurs jours à 2 mois chez les adultes, on ne la connaît pas chez les nouveau-nés (*Prescrire novembre 2013*).

De très rares cas de réactions cutanées sévères telles que des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés lors de traitement par **capecitabine** (XELODA®). En cas de survenue, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement (*ANSM 20 décembre 2013*).

## EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Début janvier, suite à la forte médiatisation des cas de thrombose associés aux pilules, le Ministre de la santé a demandé à l'ANSM de procéder à une nouvelle évaluation du rapport B/R des pilules contenant des **progestatifs dits de 3<sup>ème</sup> et de 4<sup>ème</sup> générations (desogestrel, dienogest, gestodene, norgestimate, drospirenone, chlormadinone et nomegestrol)** et de rendre publique les données issues du suivi de pharmacovigilance - cf. *QdN 2010 à 2012 (ANSM 11 janvier 2013)*.

L'ensemble des données disponibles (données d'exposition, de pharmacovigilance ou issues d'études de pharmacoépidémiologie) a été examiné et il a été conclu à un rapport B/R qui reste favorable pour chaque contraceptif hormonal combiné (CHC) (pilule, patch\* ou anneau vaginal\*\*). Selon cette évaluation, les différences de risque thromboembolique veineux lié au progestatif sont insuffisamment connues des professionnels de santé et des femmes et les facteurs de risque insuffisamment pris en compte. Des modifications des indications, des CI et des précautions d'emploi ont été proposées (notamment une mise à jour des incidences de thrombose veineuse). La position de la France de réserver la prescription des CHC contenant du gestodene, du desogestrel ou de la drospirenone en 2<sup>nde</sup> attention n'a pas été suivie par une majorité des pays européens (*PRAC 12 juillet 2013*).

Il a aussi été décidé la diffusion de documents d'information à destination des femmes et des professionnels de santé et la réalisation d'études complémentaires pour les CHC pour lesquels il n'existe pas ou peu de données concernant leur risque thromboembolique (*PRAC 11 octobre 2013*). Dernièrement, les conclusions du PRAC ont été entérinées par le CHMP et devront être validées par la Commission Européenne (*CHMP 25 novembre 2013*).

L'ANSM continue de recommander aux femmes et aux prescripteurs d'utiliser préférentiellement des contraceptifs oraux combinés contenant du levonorgestrel, de la norethisterone ou du norgestimate en combinaison avec la dose la plus faible d'estrogène.

\*risque de thrombose veineuse jusqu'à 2 fois plus élevé avec le patch contraceptif EVRA® (**ethinylestradiol + norelgestromine**) qu'avec un contraceptif à base de levonorgestrel (*ANSM 25 février 2013*).

\*\*risque de thrombose veineuse jusqu'à 2 fois plus élevé avec l'anneau vaginal NUVARING® (**ethinylestradiol + etonogestrel**) qu'avec un contraceptif à base de levonorgestrel (*ANSM 30 mai 2013*).

Concernant les spécialités renfermant de l'**acétate de cyproterone** + ethinylestradiol (DIANE 35® et génériques), le rapport B/R a été jugé défavorable en France en raison d'une efficacité modérée dans le traitement de l'acné et du risque thromboembolique veineux (risque 4 fois supérieur par rapport aux femmes non traitées). Par ailleurs, il a été démontré que ces spécialités étaient utilisées hors-AMM majoritairement comme contraceptifs oraux en particulier chez les jeunes femmes sans problème d'acné. Devant l'existence d'alternatives, l'ANSM a décidé de suspendre l'AMM de DIANE 35® et de ses génériques à compter du mois de mai 2013. L'évaluation de ce dossier a été demandée au niveau européen (*ANSM 22 février 2013*).

A l'issue de la réévaluation européenne, il a été considéré que le rapport B/R restait positif mais dans des indications restreintes aux femmes en âge de procréer, présentant une acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie et en cas d'échec des traitements de 1<sup>ère</sup> intention (topiques et antibiothérapie par voie systémique) (*ANSM 17 mai 2013 et 2 août 2013*). L'ANSM a donc levé la décision de suspension et procédé à la modification de l'AMM des spécialités renfermant de l'acétate de cyproterone.

A la suite d'une analyse de tous les événements cardiaques rapportés chez des patients < 50 ans traités par **anagrelide** (XAGRID<sup>®</sup>), les mises en garde spéciales et précautions d'emploi ont été renforcées dans le RCP. Il est précisé que des effets indésirables graves cardiovasculaires (cardiomyopathie, arythmie) peuvent survenir chez des patients pour lesquels il n'existait pas de suspicion de pathologie cardiaque et dont les examens cardiovasculaires préalables à l'initiation du traitement étaient normaux. L'anagrelide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III aux propriétés inotropes + (ANSM 25 janvier 2013).

De nouvelles données de pharmacologie clinique incitent à renforcer la surveillance cardiovasculaire du **figolimod** (GILENYA<sup>®</sup>) en cas de réintroduction après une interruption de traitement ou au décours de la 2<sup>ème</sup> dose lorsque les patients ont présenté une bradyarythmie à l'instauration (monitoring cardiaque de 6h prolongée jusqu'à résolution en cas d'arythmie) - cf. QdN 2012 (ANSM 5 février 2013).

L'ANSM a conclu, après réévaluation, à un rapport B/R défavorable pour l'**indoramine** (VIDORA<sup>®</sup>) en raison d'une efficacité modeste dans le traitement de fond de la migraine commune et ophtalmique, de la présence d'alternatives et d'effets indésirables parfois sévères (troubles du rythme et de la conduction cardiaques, effets neuropsychiatriques) en lien avec ses propriétés  $\alpha$ 1-bloquantes, anti-5HT, anti-DA et anti-H1. L'AMM sera retirée à partir du 3 juin 2013 (ANSM 31 mai 2013).

Plusieurs observations publiées ont rapporté des atteintes du muscle cardiaque chez des patients traités par **quetiapine** (XEROQUEL<sup>®</sup>) avec des cardiomyopathies et des myocardites parfois mortelles. Les premiers symptômes sont apparus de 4 mois à 4 ans après le début de traitement avec des doses élevées allant de 600 mg à 1000 mg/jour. La quetiapine est proche de la clozapine et de l'olanzapine, connues pour entraîner ce type d'effet indésirable (Prescrire mai 2013).

La FDA a rapporté des données alertant sur une possible augmentation du risque d'insuffisance cardiaque avec le **pramipexole** (SIFROL<sup>®</sup> et génériques) retrouvée dans plusieurs autres études cas/témoins. Dans une de ces études, l'augmentation n'est plus significative après 3 mois (Prescrire juin 2013).

La réévaluation du rapport B/R des médicaments à base de **bromocriptine** (PARLODEL<sup>®</sup> et BROMOCRIPTINE ZENTIVA<sup>®</sup>) utilisés dans la prévention ou l'inhibition de la lactation a été initiée par l'ANSM à la suite de signalements d'effets indésirables graves cardiovasculaires et neuropsychiatriques. Actuellement, l'ANSM considère que ce rapport n'est plus favorable et souhaite soumettre le dossier à l'avis de l'Europe. Dans l'attente des conclusions de l'Europe, les prescripteurs sont invités à ne plus initier de traitement contenant de la bromocriptine dans cette indication. La prise systématique d'un médicament inhibant la lactation n'est pas recommandée. Si toutefois un médicament est nécessaire, deux spécialités disposent d'une AMM, le lisuride (AROLAC<sup>®</sup>) et la cabergoline (CABERGOLINE SANDOZ<sup>®</sup> - non commercialisée en France). L'utilisation d'un antalgique ou d'un antiinflammatoire peut être envisagée en cas d'inconfort ou d'engorgement (ANSM 25 juillet 2013).

L'évaluation du risque cardiovasculaire associé au **diclofenac** (VOLTARENE<sup>®</sup> et génériques) par le PRAC a conclu à une augmentation du risque d'effets indésirables tels que des IDM ou des AVC, surtout à doses élevées (150mg/j) et en cas de prise prolongée. Le rapport B/R a toutefois été jugé favorable mais avec des restrictions d'utilisation similaires à celles déjà mises en place pour les coxibs - cf. QdN 2012 (PRAC 14 juin 2013, ANSM 21 août 2013, Prescrire décembre 2013).

L'administration de **filgrastim** (NEUPOGEN<sup>®</sup>) et de **pegfilgrastim** (NEULASTA<sup>®</sup>) est associée à un risque de syndrome de fuite capillaire (SFC) qui se caractérise par une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration. Le mécanisme de ce syndrome est inconnu. Ces épisodes sont apparus majoritairement après la 1<sup>ère</sup> dose pour le filgrastim et ont été parfois fatals. L'apparition des symptômes doit être surveillée attentivement par les professionnels de santé et par les patients qui doivent être informés de la nécessité de contacter leur médecin au besoin (ANSM 6 septembre 2013).

Des cas de maladies liées à l'athérosclérose (artériopathies oblitérantes, sténoses des artères fémorales, coronaires ou carotides, AVC) ont été observés dans le cadre d'un essai clinique chez des patients recevant du **nilotinib** (TASIGNA<sup>®</sup>) pour une LMC. Ils concernaient 5% des patients recevant 300 mg de nilotinib et 6,1% des patients sous 400 mg, 2 fois par jour (*Prescrire septembre 2013*).

D'après une étude réalisée dans la base nationale de PV, la **pregabaline** (LYRICA<sup>®</sup>) est impliquée dans la survenue de troubles cardiaques principalement des troubles du rythme ou de la conduction (bradycardie, tachycardie, BAV et fibrillation auriculaire) mais aussi des insuffisances cardiaques et des IDM. La dose médiane était de 100 mg par jour et le délai médian d'apparition était de 9 jours (*Prescrire novembre 2013*).

Le **bortezomib** (VELCADE<sup>®</sup>) expose à un risque d'insuffisance cardiaque d'après un cas rapporté chez un patient sans antécédent cardiaque connu, ni facteur de risque cardiovasculaire chez lequel la fraction d'éjection ventriculaire gauche, normale avant le traitement, n'était plus que de 35% après 4 mois de traitement (*Prescrire novembre 2013*).

Le rapport B/R des **béta-2 mimétiques** d'action courte utilisés par voie orale ou rectale (SALBUMOL<sup>®</sup> et génériques) dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré (MAP) a été jugé défavorable en raison d'une efficacité limitée dans cette indication et des risques cardiovasculaires maternels et/ou fœtaux graves (arythmie cardiaque, ischémie myocardique, IDM, œdème pulmonaire) parfois fatals - cf. *QdN 2012*. Ce rapport reste favorable pour la forme injectable dont l'utilisation sous surveillance ne doit pas excéder 48H dans les MAP non compliquées entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée (*ANSM 3 et 19 décembre 2013, PRAC 6 septembre 2013*). cf. *Restrictions d'indications*

La **domperidone** (MOTILIUM<sup>®</sup>, PERIDYS<sup>®</sup> et génériques) présente un risque d'effets indésirables cardiaques en lien avec un allongement du QT qui a conduit à la réévaluation de son rapport B/R dont l'avis final doit être rendu en mars 2014. Il est donc recommandé de ne pas utiliser ce médicament chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement du QT et de l'utiliser chez les autres à la dose minimale efficace pour la durée la plus courte possible - cf. *QdN 2010 et 2011* (*PRAC 8 mars, 12 juillet et 6 décembre 2013*). cf. *Restrictions d'indications*

## EFFETS INFECTIEUX

Une méta-analyse rassemblant 8 études a montré une augmentation des infections du liquide d'ascite chez des patients cirrhotiques associées à la prise d'un **inhibiteur de la pompe à protons** (RR=3,2 ; IC95 : 2,1 à 4,7). Dans 4 des 8 études, l'IPP était associé à un antihistaminique H2. La diminution de l'acidité gastrique par les IPP et les anti-H2 est évoquée comme mécanisme probable de diminution des défenses contre certaines infections – cf. *QdN 2012* (*Prescrire juin 2013*).

D'autres données suggèrent une augmentation des infections intestinales à *Clostridium difficile* associée à la prise d'IPP le plus souvent chez des patients hospitalisés. Il semblerait que le risque soit augmenté en présence d'un antibiotique notamment dans le traitement des infections gastriques à *Helicobacter pylori* (*Prescrire juin 2013*).

Des cas de fasciites nécrosantes (infection des tissus mous), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant du **bevacizumab** (AVASTIN<sup>®</sup>). Ces cas sont survenus chez des patients atteints de différents types de cancer. La majorité présentait une perforation gastrointestinale, des fistules ou des complications de la cicatrisation des plaies. L'arrêt du bevacizumab est recommandé dès le diagnostic de fasciite - cf. *QdN 2007, 2008* (*ANSM 29 juillet 2013*).

Suite à la notification de cas d'infection par le VHB et de réactivation du VHB chez des patients traités par Ac monoclonaux, le dépistage du VHB doit être réalisé chez tous les patients avant initiation d'un traitement par **ofatumumab** (ARZERRA<sup>®</sup>) ou par **rituximab** (MABTHERA<sup>®</sup>). Les patients avec une hépatite B active ne doivent pas être traités. En cas d'antécédent d'hépatite B, un avis doit être pris

auprès d'un hépatologue avant prescription et le médicament devra être arrêté en cas de réactivation (ANSM 20 novembre et 23 décembre 2013).

## EFFETS DIGESTIFS

Une étude suggère un risque augmenté de pancréatites et de métaplasies des canaux pancréatiques chez les patients atteints de diabète de type II traités par **agonistes du GLP1**) et par **inhibiteurs de la DPP4** (gliptines) ou **incrétinomimétiques** - cf. QdN 2007 et 2012. Les résultats de cette étude sont en cours d'évaluation par les autorités de santé. Dans l'attente des conclusions, les patients ne doivent pas interrompre leur traitement (ANSM 27 mars 2013).

Quelques observations de saignements digestifs (gastrites, ulcères) en lien avec la prise d'**harpagophyton** (*Harpagophytum procumbens* ou griffe du diable) ont été notifiées. La racine de cette plante africaine est utilisée pour soulager les symptômes articulaires mineurs (ELUSANES HARPAGOPHYTUM<sup>®</sup>) (Prescrire mai 2013).

Des notifications d'entéropathies graves imputées à l'**olmesartan** (ALTEIS<sup>®</sup>, OLMETEC<sup>®</sup> et génériques) ont été rapportées par la FDA. Ces entéropathies se sont manifestées par des diarrhées chroniques, des pertes de poids avec parfois des atrophies des villosités intestinales à la biopsie. Elles sont apparues après plusieurs mois, voire plusieurs années de traitement et se sont toutes améliorées après arrêt du traitement. Aucune observation d'entéropathie n'a été signalée avec les autres sartans (ANSM 12 juillet 2013).

Les données de suivi de pharmacovigilance font état d'effets indésirables liés à la voie d'administration avec le **fentanyl** transmuqueux (ABSTRAL<sup>®</sup>, ACTIQ<sup>®</sup>, BREAKYL<sup>®</sup>, EFFENTORA<sup>®</sup>, INSTANYL<sup>®</sup> et PECFENT<sup>®</sup>) et des cas de mésusage en plus des effets généraux liés aux propriétés opioïdes. Ont été rapportés par voie buccale, douleurs et irritations de la muqueuse buccale, ulcère et détérioration de l'état dentaire (caries, perte de dents parfois totale) et par voie nasale, rhinorrhée, sensation de gêne, épistaxis, perforation de la cloison nasale. Afin de limiter le mésusage (douleurs non cancéreuses, absence de traitement de fond et doses excessives), des modifications des conditions de prescription et de délivrance ont été proposées et soumises aux sociétés savantes concernées qui devront se prononcer (ANSM 14 mai et 25 septembre 2013).

Concernant les dispositifs transdermiques à base de **fentanyl** (DUROGESIC<sup>®</sup> et génériques), l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments aux EU a communiqué sur les risques liés à leur exposition chez les enfants suite au décès en août dernier d'un enfant de 15 mois alors qu'il faisait la sieste sur la poitrine de sa maman. Le patch utilisé dans le cadre d'une SEP n'a pas été retrouvé et a probablement été ingéré par le nourrisson. Les dosages toxicologiques ont confirmé une intoxication aiguë au fentanyl (Prescrire octobre 2013). Au Canada, une nouvelle information a été diffusée pour rappeler aux Canadiens de faire preuve de prudence lorsqu'ils utilisent ou se débarrassent des timbres de fentanyl afin de prévenir toute exposition accidentelle – cf. QdN 2006 (Santé Canada 11 octobre 2013).

D'après les données du suivi de PV, la **quetiapine** (XEROQUEL<sup>®</sup>) expose à un ralentissement du transit intestinal lié à un effet atropinique comme avec les autres neuroleptiques. L'analyse de la base nationale de PV a rapporté 8 cas de colite ischémique et de nécrose gastrointestinale. 4 patients ont eu une résection complète ou partielle du colon et 2 sont morts. Ces troubles sont survenus dans un délai de 10 jours à 81 jours après le début de la prise de la quetiapine. Chez 6 patients, un autre neuroleptique ou d'autres médicaments à effet atropinique étaient associés (Prescrire novembre 2013).

L'Agence australienne du médicament vient de publier les résultats d'une étude sur le lien entre invagination intestinale et **vaccination contre le rotavirus** (ROTATEQ<sup>®</sup>, ROTARIX<sup>®</sup>) réalisée entre 2007 et 2010. Une augmentation du risque est apparue dans les 21 jours suivant la 1<sup>ère</sup> administration (ROTATEQ<sup>®</sup> : RR=3,5 IC 95 = 1,3 à 8,9; p=0,01 et ROTARIX<sup>®</sup> : RR = 6,3 IC 95 = 2,8 à 14,4; p<0,001) et dans les 7 jours suivant la 2<sup>ème</sup> avec les 2 vaccins (RR=2,8 IC 95 =1,1 à 7,3; p<0,05). Ce

lien a été confirmé dans une autre étude menée par la FDA dans une cohorte de 613 000 enfants âgés de 5 à 37 semaines entre 2004 et 2011 - cf. *QdN 2010* (Prescrire décembre 2013).

Entre 2000 et 2012, 416 effets indésirables graves ont été notifiés suite à la prise de l'association **paracétamol + poudre d'opium + caféine** (LAMALINE®). Il s'agissait de troubles digestifs (pancréatite, douleurs abdominales et/ou spasmes biliaires, constipation, troubles hépatiques) et neuropsychiques apparus chez des patients de 64 ans en moyenne. Des surdoses en paracétamol ont été mises en évidence dans plusieurs de ces cas. Entre 2000 et 2009, les ventes de LAMALINE® ont été multipliées par 2 suite au retrait de l'association dextropropoxyphène + paracétamol DIANTALVIC® (Prescrire décembre 2013).

## EFFETS GYNECOLOGIQUES, FERTILITE ET GROSSESSE

L'exposition *in utero* aux **IEC** ou aux **sartans** a des conséquences graves sur le fœtus – cf. *QdN 2006 à 2008*. Dans une étude rétrospective menée sur 21 grossesses exposées, 11 enfants sont nés vivants. 5 de ces nouveau-nés sont morts d'insuffisance rénale dans la 1<sup>ère</sup> semaine de vie et les 6 autres ont survécu mais 5 ont été atteints d'insuffisance rénale chronique ayant conduit à une transplantation dans 1 cas. La durée médiane d'exposition pendant la grossesse avait été de 28 semaines. Chez 4 femmes, le traitement avait été pris toute la grossesse (Prescrire juin 2013).

L'ANSM a demandé aux laboratoires titulaires des AMM de spécialités\* renfermant des **phtalates** en quantité supérieure à celle recommandée par l'EMA de les reformuler. Les phtalates sont utilisés comme excipients dans l'enrobage gastrorésistant des comprimés ou des formes LP. Chez l'animal, les phtalates sont reconnus pour être reprotoxiques. Chez l'Homme, les données ne permettent pas d'exclure un risque, en particulier pour les populations sensibles. En attendant la reformulation et par mesure de précaution, il est recommandé de limiter la dose et la durée de traitement en l'absence d'alternative thérapeutique et de déconseiller leur utilisation chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes (ANSM 23 juillet 2013). \***tiopronine** ACADIONE®, **metoclopramide** PROKINYL®, **mesalazine** ROWASA®

Les préparations hospitalières, magistrales et officinales contenant de l'**acide borique** et/ou ses dérivés (**borax**) exposent à un risque reprotoxique (atteinte testiculaire, diminution de la fertilité et effet tératogène chez l'animal) pour une quantité  $\geq 0,2$  mg équivalent bore/kg/j. Ces préparations ne doivent donc pas être utilisées au moment de la puberté, chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer en l'absence de contraception (1 mois avant le traitement et jusque 1 mois après). Une toxicité systémique est possible (troubles digestifs, cutanés ou neurologiques), notamment après passage transcutané et en particulier chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux, en cas d'utilisation sur une peau lésée ou sur une grande surface (ANSM 30 juillet 2013).

En raison d'un risque tératogène attendu, un programme de prévention des grossesses (PPG) a été mis en place suite à la commercialisation de 3 médicaments: le **vismodegib** ERIVEDGE® (ANSM 11 octobre 2013), le **pomalidomide** IMNOVID® (ANSM 2 décembre 2013) et le **tafamidis** VYNDAQEL® (Pfizer 11 décembre 2013). Ils sont contre-indiqués pendant la grossesse et leur prescription chez les femmes en âge de procréer doit respecter le PPG imposant contraception efficace et test de grossesse négatif. Les hommes doivent eux utiliser des préservatifs et ne pas faire de don de sperme.

Un registre des patients traités par pomalidomide et un programme de suivi des grossesses sous tafamidis (TESPO) ont par ailleurs été mis en place par les laboratoires les commercialisant.

Un suivi de plusieurs centaines de milliers d'enfants nés au Danemark entre 1996 et 2006 a montré un risque d'autisme 5 fois plus important après exposition *in utero* à l'**acide valproïque** (DEPAKINE® et génériques) – cf. *QdN 2005*. Cette augmentation du risque de troubles autistiques n'a pas été observée avec les autres antiépileptiques (Prescrire décembre 2013). Une évaluation européenne a été demandée à ce sujet (PRAC 11 octobre 2013).

L'efficacité contraceptive de la "pilule du lendemain" à base de **levonorgestrel NORLEVO®** est réduite chez les femmes dont le poids est  $\geq 75$ kg et nulle chez celles dont le poids est  $> 80$  kg. Il est donc recommandé aux femmes de  $+ 80$  kg désirant une contraception d'urgence de consulter un médecin afin de recevoir une autre méthode efficace (ANSM 28 novembre 2013).

Une étude de cohorte réalisée en France entre 2007 et 2012 à partir des bases de données de l'Assurance Maladie a évalué le nombre de grossesses survenues au cours d'un traitement par **acitretine** (SORIATANE®) et après son arrêt. Parmi 7406 femmes, 276 grossesses ont été recensées avec l'acitretine dont 157 ont conduit à une naissance, 8 à une GEU et 111 ont été interrompues (avortement spontané ou volontaire, IMG). Cette étude a montré que seulement 11% des femmes avaient eu un test de grossesse dans les 3 jours précédant la première délivrance et 21% dans les 10 jours précédents. 65% des femmes n'avaient pas eu de test au cours du traitement – cf. QdN 2012 (Prescrire novembre 2013).

## EFFETS HEMATOLOGIQUES ET SUR L'HEMOSTASE

L'utilisation du **dabigatran PRADAXA®** est dorénavant contre-indiquée chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. Cette décision fait suite à la mise en évidence, dans l'étude clinique RE-ALIGN, d'un risque plus important d'événements hémorragiques et thromboemboliques (AVC, thrombose de valve) graves chez les patients opérés pour prothèse valvulaire mécanique et traités par dabigatran par rapport aux patients traités par warfarine (ANSM 18 janvier 2013).

La HAS a publié en juillet une fiche de bon usage visant à définir la place des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) : **dabigatran PRADAXA®**, **rivaroxaban XARELTO®** et **apixaban ELIQUIS®** dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients avec une FA. Cette fiche rappelle que les AVK sont la référence et que les NACO sont une alternative dans certaines situations (difficulté d'équilibrer l'INR malgré une bonne observance, mauvaise tolérance des AVK...) (HAS 31 juillet 2013, ANSM 1<sup>er</sup> aout 2013).

Les NACO font l'objet d'une surveillance étroite et régulière aux niveaux national et européen. L'ensemble des données disponibles ne met pas en évidence à l'heure actuelle de risque hémorragique supérieur à celui des AVK. Par contre, les signalements rapportés indiquent que tous les prescripteurs ne sont pas suffisamment informés de la prise en charge des risques hémorragiques (ANSM 12 septembre, 20 septembre et 9 octobre 2013). L'ANSM rappelle donc que les recommandations émises par la HAS énoncent les précautions à suivre lors de la mise en place d'un traitement par NACO. Celles-ci doivent être strictement respectées, en particulier chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou le sujet bénéficiant de co-prescriptions (AINS et antiagrégant plaquettaire) - cf. QdN 2011 et 2012 (ANSM 27 novembre 2013).

Dans une méta-analyse de 16 études épidémiologiques portant sur les hémorragies cérébrales, les patients recevant des **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** (IRS) ont davantage souffert d'hémorragies intracrâniennes que les patients des groupes témoins (RR=1,5 ; IC : 1,3 à 1,8). Les IRS sont connus pour donner des saignements notamment digestifs. Le mécanisme évoqué est lié à la sérotonine impliquée dans l'agrégation plaquettaire – Cf. QdN 2005 (Prescrire juin 2013).

2 cas fatals de syndrome hémophagocytaire (SHP), syndrome hyperinflammatoire très rare, ont été rapportés dans un contexte d'infection chez des patients traités par **finngolimod** (GILENYA®) à 0,5mg/j après plusieurs mois de traitement. Le diagnostic clinique et biologique du SHP doit être précoce afin d'éviter toute aggravation (ANSM 15 novembre 2013).

11 cas d'hémophilie A acquise et 1 cas d'hémophilie B acquise associés au traitement par **clopidogrel** (PLAVIX® et génériques) ont été rapportés depuis la commercialisation de ce médicament. Ainsi, une hémophilie acquise doit être envisagée devant une augmentation isolée du TCA, avec ou sans

saignement. Si le diagnostic est confirmé, le traitement par clopidogrel doit être arrêté et les procédures invasives doivent être évitées (ANSM 27 novembre 2013).

Le rapport B/R de deux médicaments à base d'**octocog alpha** ou **facteur VIII recombinant** (KOGENATE®, HELIXATE®) a été jugé positif à la suite de leur réévaluation. Les données disponibles n'indiquent pas de sur-risque de développement d'anticorps inhibiteurs (avec augmentation du risque de saignement) avec ces 2 médicaments (PRAC 11 octobre et 6 décembre 2013). Le CHMP a suivi la position du PRAC et recommandé des modifications des RCP pour intégrer le risque de développement d'Ac (ANSM 24 décembre 2013).

## EFFETS HEPATIQUES

6 cas d'insuffisances hépatiques associées au **febuxostat** (ADENURIC®) dont 2 mortelles ont été rapportés par l'OMS. Déjà, dans les essais cliniques avant mise sur le marché, l'effet indésirable qui avait amené le plus souvent à l'arrêt du médicament était la perturbation des tests hépatiques (Prescrire septembre 2013).

Des cas d'atteintes hépatiques, dont des cas d'insuffisance hépatique fatale, ont été rapportés chez des patients traités par **temozolomide** (TEMODAL® et génériques). La toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines, voire plus, après initiation ou arrêt du traitement. La fonction hépatique devra donc être explorée avant, après chaque cycle de traitement et pendant, si la durée du cycle est de 42 jours. En cas d'anomalie hépatique, le rapport B/R pour le patient devra être évalué. Le RCP et la notice du temozolomide seront modifiés pour faire apparaître le risque d'atteinte hépatique fatal et les nouvelles recommandations de surveillance (ANSM 16 décembre 2013).

## INTERACTIONS

Chez les patients traités par **antivitamine K**, l'alimentation et de très nombreux médicaments modifient l'effet anticoagulant. Une irrégularité des apports alimentaires ou des apports faibles en vitamine K sont causes d'instabilité de l'INR. Il est possible d'avoir une alimentation toujours riche en vitamine K par consommation régulière de quelques aliments qui en sont riches (légumes verts, choux, laitue) sans les interdire. Les données concernant la phytothérapie sont peu nombreuses mais des interactions sont à prévoir. Le tabac diminuerait l'effet anticoagulant alors que le cannabis l'augmenterait. Une consommation modérée d'alcool chez un patient dont la fonction hépatique est normale semble sans conséquence sur l'équilibre de l'INR (Prescrire mars 2013).

Les baies de goji (*Lycium barbarum*) utilisées en médecine chinoise exposent à des saignements chez les patients sous AVK. La prise de 3 ou 4 tasses par jour de baies de goji ou de 30 ml de jus de goji 2 fois/j serait susceptible de modifier l'INR (Prescrire juillet 2013).

## EFFETS METABOLIQUES

Une étude française a mis en évidence un risque de surcharge en **fer** chez les patients hémodialysés recevant du fer IV selon des schémas posologiques non conformes aux RCP des médicaments concernés. L'excès de fer n'est pas d'emblée responsable de symptômes mais est susceptible d'entraîner de manière lentement progressive et silencieuse une altération du fonctionnement des organes (ANSM 18 février 2013).

La réévaluation du rapport B/R des médicaments utilisés dans le "double blocage" du système rénine-angiotensine (**IEC** ou **ARAI** + **aliskiren** ou **IEC** + **ARA II**) a été initiée suite à une publication

montrant que le double blocage augmente le risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale sans efficacité sur la mortalité. Les premiers résultats suggèrent de contre-indiquer le double blocage en cas d'insuffisance rénale ou de diabète, de le déconseiller chez tous les autres patients et, s'il doit être réalisé, de surveiller kaliémie, créatininémie et tension artérielle. Décision finale en 2014 - cf. QdN 2011 (ANSM 13 mars et 8 novembre 2013).

Le décès d'un patient traité par **cinacalcet** (MIMPARA®) et présentant une hypocalcémie sévère a été rapporté au cours d'un essai clinique pédiatrique (pas d'AMM actuelle en pédiatrie). En raison de l'effet hypocalcémiant du cinacalcet, un suivi régulier de la calcémie doit être effectué afin de prévenir l'apparition d'hypocalcémie (ANSM 5 avril 2013).

L'agence canadienne du médicament a rappelé les risques de déshydratation et de troubles hydroélectrolytiques liés aux **préparations coliques à base de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium** (CITRAFLEET® ...). Les pertes électrolytiques insuffisamment compensées induisent des hyponatrémies exposant à des convulsions – Cf. QdN 2006. Il est important de souligner aux patients lors de la prescription et la délivrance l'importance de boire une variété de liquides « clairs », c'est-à-dire transparents, contenant des électrolytes et non uniquement de l'eau. La prudence est de rigueur chez les patients épileptiques (Prescrire mai 2013).

L'ANSM a publié le bilan des effets indésirables imputés à la spécialité en comprimés COLOKIT®, **préparation à base de sels de phosphates** utilisée dans la préparation colique avant chirurgie ou coloscopie. Le bilan fait état d'hyponatrémies majeures (113 à 127 mmol/l) ayant pu conduire à des troubles neurologiques ou cardiaques (FA), de troubles digestifs graves (gastrites érosives ou nécrotiques, parfois ulcérées) et de réactions aiguës d'hypersensibilité attribués au macrogol présent dans les excipients – Cf. QdN 2006 (Prescrire octobre 2013).

Deux équipes françaises ont publié des observations de troubles graves chez des nourrissons nourris exclusivement avec des **laits végétaux (châtaignes, amandes, riz, soja)** depuis l'âge de 3 semaines à 3 mois. Ces enfants souffraient de dénutritions majeures accompagnées d'hypoalbuminémie profonde, d'œdèmes, d'ascite, d'état de mal convulsif lié à une hypocalcémie, d'un arrêt de croissance statur pondérale, d'anémie sévère par carence en fer voire en vitamine B12, d'hypovitaminose D, d'hyponatrémie majeure, d'hypokaliémie, de détresse respiratoire par alcalose métabolique (Prescrire juillet 2013).

Il existe un risque potentiel d'hypermagnésémie lors de l'administration de NUMETAH® G16%E (solutions d'**acides aminés** et d'**électrolytes**) chez les nouveau-nés à terme et les enfants de moins de 2 ans en particulier en cas d'altération de la fonction rénale et quand la mère a été supplémentée en magnésium avant l'accouchement. Il est donc recommandé de surveiller le taux de magnésium avant traitement puis à intervalles réguliers, d'être attentifs aux signes d'hypermagnésémie (faiblesse généralisée, défaillance respiratoire, hypotension, arythmies) et d'interrompre la perfusion en cas de signes cliniques ou biologiques (ANSM 8 octobre 2013).

## EFFETS NEUROLOGIQUES

Des observations de dystonies dont des trismus et des crampes des mâchoires ont été notifiées au centre de pharmacovigilance néerlandais avec le **methylphenidate** (RITALINE®, CONCERTA® et QUASYM®). Un neuroleptique n'était pas toujours associé. Les dystonies sont le plus souvent en lien avec une action antagoniste sur les récepteurs ou les voies dopaminergiques ; avec le methylphenidate, elles semblent aussi liées à une augmentation du tonus dopaminergique (Prescrire mai 2013).

L'ANSM a publié un rapport faisant un état des lieux de l'utilisation du **methylphenidate**. Les médicaments renfermant du methylphenidate font l'objet d'un suivi renforcé en pharmacovigilance et en addictovigilance en raison des effets potentiels neuropsychiatriques, cardiovasculaires, cérébrovasculaires, du risque de mésusage et de dépendance et de leur utilisation en pédiatrie avec un risque sur le développement statur pondéral - Cf. QdN 2006, 2008, 2009 et 2011. Les données de suivi

n'ont pas permis d'identifier de nouveau risque et ont confirmé la balance B/R positive du méthylphenidate quand il est utilisé sur la base d'un diagnostic bien établi et dans le respect des conditions d'utilisation. L'ANSM met par ailleurs une brochure informative à disposition des patients et de leur entourage destinée à les informer avant l'instauration du traitement (ANSM 17 juillet 2013).

Une étude menée par le CRPV de Lyon a recensé 7 observations d'attaques de sommeil imputées au **piribedil** (TRIVASTAL®) chez des patients non parkinsoniens. Chez la majorité des patients, les troubles sont apparus dans les 3 jours suivant le début de la prise du médicament. La dose quotidienne variait entre 20 mg et 150 mg. Les attaques de sommeil ont entraîné des accidents de la route et des chutes. Les attaques de sommeil sont des effets connus des agonistes dopaminergiques mais il était fait l'hypothèse jusqu'alors d'une participation de la maladie de Parkinson dans l'apparition de ces troubles – Cf. QdN 2004. Ces observations chez des non parkinsoniens vont dans le sens d'un rôle direct du piribedil (Prescrire mai 2013).

Les informations concernant les troubles neuropsychiatriques de la **mefloquine** (LARIAM®) ont été renforcées dans le RCP; une brochure pour les professionnels de santé et une carte de surveillance patient ont été mises en place. La mefloquine peut en effet entraîner une anxiété, une paranoïa, une dépression, des hallucinations, une psychose voire des suicides qui peuvent survenir et persister jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement (en raison de sa longue ½ vie). Son utilisation en traitement prophylactique du paludisme est contre-indiquée chez les patients avec des antécédents de pathologie neuropsychiatrique. D'autres effets indésirables ont été nouvellement identifiés : réactions anaphylactiques, pneumopathies d'origine allergique, agranulocytose, anémie aplasique et troubles hépatiques - Cf. QdN 2009 (ANSM 8 juillet 2013).

Des brûlures ont été signalées à la FDA après application sur la peau de **menthol**, de **salicylate de méthyle** (BAUME AROMA®, BAUME SAINT BERNARD®, LUMBALGINE®) ou de **capsaïcine** (QUTENZA®), dont quelques cas de brûlure au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré. Dans la plupart des cas, elles sont survenues dans les 24h suivant la 1<sup>ère</sup> application. Elles ont parfois conduit à l'hospitalisation. La majorité des brûlures des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degrés ont été liées à l'utilisation de spécialités contenant plus de 3% de menthol ou plus de 10% de salicylate de méthyle (Prescrire juillet et décembre 2013).

A la suite de déclarations de cas de douleur persistante après injection dont des cas de syndrome régional douloureux complexe (SRDC) après **vaccination contre le papillomavirus** (GARDASIL®, CERVARIX®), les autorités japonaises ont décidé de suspendre temporairement, par mesure de précaution, leur recommandation de vaccination. D'après le PRAC, des compléments d'information sont nécessaires à l'évaluation de ce signal (documentation sommaire des cas et diagnostic à confirmer). Le mécanisme physiopathologique de ce syndrome est mal connu. D'après la littérature, plusieurs étiologies sont évoquées, possiblement liées à l'utilisation d'une aiguille, à un mécanisme inflammatoire ou faisant intervenir des facteurs psychologiques (PRAC 12 juillet 2013).

L'analyse des données de pharmacovigilance a rapporté 113 cas de SEP depuis la mise à disposition du **vaccin contre le papillomavirus** GARDASIL® dans le monde. En France, 135 cas de maladies autoimmunes dont 15 cas de SEP ont été rapportés. 5 millions de doses ont été distribuées. Les données disponibles actuellement ne montrent pas d'augmentation de l'incidence des maladies autoimmunes ni de SEP en particulier. Le PRAC considère qu'en raison de l'âge à la vaccination et de l'âge moyen d'apparition des SEP, il est inévitable que des cas de SEP soient rapportés dans les suites de la vaccination sans que cela établisse un lien de causalité. Le rapport B/R du vaccin GARDASIL® reste donc positif - Cf. QdN 2009 et 2012 (ANSM 26 novembre 2013 et PRAC 6 décembre 2013).

Les données actuellement disponibles confirment l'existence d'un risque de narcolepsie associé aux **vaccins pandémiques contre la grippe A** (PANDEMRIX®, PANENZA®) chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune - Cf. QdN 2011 et 2012. Ce risque a été pris en compte et évalué au niveau européen conduisant à des modifications du RCP afin de mentionner clairement le risque de narcolepsie et la nécessité de le prendre en compte dans l'analyse du rapport B/R si ce vaccin devait être utilisé dans le cadre d'une pandémie grippale (ANSM 19 septembre 2013).

15 observations de troubles de l'odorat imputés à la **terbinafine** (LAMISIL® et génériques) ont été notifiées au centre de pharmacovigilance néerlandais. 8 patients souffraient de troubles du goût associés. Ces troubles sont apparus après un jour à plusieurs semaines d'exposition, voire plusieurs mois et n'ont parfois pas régressé à l'arrêt. Le mécanisme n'est pas connu (*Prescrire juillet 2013*).

La réévaluation du rapport B/R des médicaments à base de **zolpidem** (STILNOX®) est en cours et porte sur des cas de conduite automobile avec facultés affaiblies ou d'accidents de la voie publique. L'analyse de ces cas met en évidence une diminution de la vigilance, notamment des facultés à conduire un véhicule, le lendemain de la prise malgré une posologie normale. La réduction de posologie de 10 mg à 5 mg en particulier chez les femmes (taux plasmatiques plus élevés que chez les hommes) est à l'étude (*PRAC 12 juillet et 6 décembre 2013, Prescrire octobre 2013*).

17 notifications d'effets indésirables liés à des **mèches iodoformées** ont été reçues par le CAP et le CRPV d'Angers. Les effets indésirables notifiés ont été le plus souvent neuropsychiques avec des encéphalopathies, des confusions, des altérations de la conscience avec parfois coma, des convulsions. 7 cas de tachycardie et 4 anomalies thyroïdiennes ont été signalés. Quand l'iodémie a été mesurée, elle a été retrouvée jusqu'à 8000 fois supérieure à la normale (*Prescrire novembre 2013*).

Le **metronidazole** (FLAGYL® et génériques) expose à des neuropathies périphériques surtout quand il est pris à forte dose ou de façon prolongée. Dans une étude menée dans la base nationale de PV chez des patients avec une neuropathie périphérique imputée au métronidazole, la dose journalière était supérieure ou égale à la dose recommandée de 1,5g par jour. Le délai médian d'apparition des symptômes était de 60 jours après le début de la prise. Des signes neurologiques centraux étaient parfois associés (syndromes cérébelleux et troubles de l'équilibre) (*Prescrire novembre 2013*).

## EFFETS OCULAIRES

Les **éthylotests** contiennent de petites quantités d'un acide concentré et, pour certains, du chrome, à l'origine d'effets indésirables oculaires par projection (conjonctivite, douleurs, kératite et érythèmes faciaux) ou digestifs par ingestion (douleurs buccales, abdominales ou épigastriques). La plupart des cas concernait des adultes mais aussi des enfants qui ont joué ou porté le dispositif à leur bouche (*Prescrire février 2013*).

Les patients ayant des lésions cornéennes paraissent exposés à des calcifications de la cornée suite à l'instillation de **collyres contenant des phosphates**. Ces derniers sont présents dans 1/3 des collyres vendus en Europe en tant qu'ingrédient d'un système tampon. Ces phosphates se lient avec le calcium contenu dans les liquides de l'œil pour former des dépôts de phosphate de calcium (*Prescrire avril 2013*).

Des modifications pigmentaires (décoloration) des tissus oculaires, incluant la rétine, des décolorations bleu-gris des ongles, lèvres et/ou de la peau ont été rapportées (avec une fréquence  $\geq 1/10$ ) dans les études cliniques au long cours avec la **retigabine** (TROBALT®). Ces effets sont apparus après une exposition moyenne de 4 ans et le plus souvent à des doses élevées ( $\geq 900\text{mg/jour}$ ). Il est recommandé aux patients sous rétigabine de prévoir un examen clinique lors d'une consultation de routine. Un examen ophtalmologique complet devra être réalisé avant traitement puis au moins tous les 6 mois. En cas de modification de la pigmentation ou de la vision, le traitement ne devra être maintenu qu'après évaluation du rapport B/R pour le patient (*ANSM 1<sup>er</sup> juillet 2013*). cf. restrictions d'indications

Des hypotonies de l'iris ont été découvertes au cours d'opérations de la cataracte chez des patients qui prenaient de la **risperidone** (RISPERDAL®, RISPERDALCONSTA et génériques) ou de la **paliperidone** (XEPLION®). Le syndrome de l'iris hypotonique péropératoire (SIHP) est associé à un risque accru de complications opératoires. Il est lié aux propriétés alphabloquantes des neuroleptiques (*ANSM 13 septembre 2013*).

## EFFETS OSTEOMUSCULAIRES

Les compléments alimentaires renfermant de la **levure de riz rouge**, contenant de la monacoline K également appelée **lovastatine**, exposent aux mêmes risques d'effets indésirables musculaires ou hépatiques que les médicaments de la famille des statines. Ils ne doivent pas être consommés par les patients déjà traités par statine ou fibrates, par les patients ayant arrêté une statine pour un effet indésirable mentionné ci-dessus, par les femmes enceintes ou allaitantes ou avec du pamplemousse (ANSM 14 février 2013).

Des effets indésirables graves liés à la diffusion de la **toxine botulinique** à distance du site d'injection ont été rapportés avec tous les médicaments à base de cette toxine (NEUROBLOC®, BOTOX®, DYSPORT®, VISTABEL®) - Cf. QdN 2007 et 2011. Les effets indésirables sévères (faiblesse musculaire exagérée, dysphagie, dyspnée, pneumonie par aspiration) étaient associés à une utilisation hors AMM chez des enfants ou des patients avec une maladie neuromusculaire avérée, ou à des doses supérieures à celles recommandées (ANSM 20 mars 2013).

Des fractures fémorales atypiques ont été observées chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique et traitées par **denosumab** (PROLIA®, XGEVA®). Ces fractures, dites atypiques car se distinguant des fractures "classiques" par leur localisation et leurs caractéristiques radiologiques, peuvent survenir après un traumatisme minime voire sans traumatisme. La durée d'exposition au moment du diagnostic de fracture atypique du fémur était de 2 ans et 1/2 (ANSM 26 mars 2013).

Cinq observations de rhabdomyolyses imputées la **risperidone** (RISPERDAL® et génériques) et survenues de manière isolée, sans signe de syndrome malin ont été signalées au Canada. Les mécanismes ne sont pas connus (Prescrire mars 2013).

La prise au long cours de l'antifongique triazolé fluoré **voriconazole** (VFEND®) serait associée à des périostites évoquant une fluorose osseuse, avec augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques en fluor étaient multipliées par 10 dans certaines observations (Prescrire avril 2013).

## EFFETS PSYCHIQUES

Suite à l'annonce de 2 décès dans l'étude Bacloville - Cf. QdN 2011 et 2012, l'ANSM a confirmé la poursuite des essais cliniques ayant pour objectif d'acquérir une meilleure connaissance des profils de sécurité et d'efficacité du **baclofène** (LIORESAL® et génériques) dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (ANSM 28 mars 2013). En juillet, l'ANSM a rendu un avis favorable à l'octroi d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour le baclofène dans le sevrage alcoolique après échec des autres traitements disponibles. La prescription par les médecins généralistes sera possible avec un 2<sup>ème</sup> avis obligatoire à partir de 120 mg/jour (ANSM Com BR 4 juillet 2013).

A l'occasion de l'édition 2013 de la journée mondiale de la maladie de Parkinson, l'ANSM réédite son document d'information sur les médicaments « dopaminergiques » (**levodopa** et **agonistes dopaminergiques**). Ce dépliant a pour but de sensibiliser les patients concernés aux effets indésirables, notamment les troubles compulsifs du comportement, auxquels ils peuvent être confrontés et de les aider à les identifier - Cf. QdN 2008, 2009 et 2011 (ANSM 11 avril 2013).

Comme les autres IRS, la **duloxétine** (CYMBALTA®) expose à un syndrome de sevrage après arrêt des prises avec symptômes neuropsychiatriques : paresthésies, sensations vertigineuses, idées suicidaires, pleurs ou colères, hallucinations, changement de personnalité et effets sur l'appétit et le poids. Dans les essais cliniques de la duloxétine dans les incontinences d'urine, un syndrome de sevrage est apparu chez 44% des patients versus 24% dans le groupe placebo (Prescrire juillet 2013).

Plusieurs observations décrivent des troubles compulsifs chez des patients prenant des neuroleptiques dits atypiques : **amisulpride** (SOLIAN® et génériques), **aripiprazole** (ABILIFY®), **olanzapine** (ZYPREXA® et génériques), **paliperidone** (XEPLION®), **quetiapine** (XEROQUEL®) et **risperidone** (RISPERDAL®). Il s'agit de jeux pathologiques, d'hypersexualité, de prises de nourriture compulsives ou d'achats compulsifs plutôt décrits avec les agonistes dopaminergiques. Un rôle des récepteurs sérotoninergiques est ainsi évoqué (*Prescrire septembre 2013*).

## EFFETS PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES

Comme la plupart des cytotoxiques, le **docetaxel** (TAXOTERE® et génériques) induit des troubles respiratoires tels que des pneumopathies interstitielles, des infiltrations pulmonaires et des insuffisances respiratoires. Le délai d'apparition varie entre plusieurs jours après une dose, à quelques semaines après de multiples doses. Les signes ne sont pas spécifiques (dyspnée, toux, fatigue et perte de poids) mais parfois marqués avec syndromes pseudogrippaux, hémoptysies et douleurs thoraciques (*Prescrire juillet 2013*).

La détection automatisée des signaux dans la base de données européenne de pharmacovigilance a mis en évidence la survenue d'œdème aigu du poumon (OAP) lors de l'utilisation hors AMM de la **nicardipine** (LOXEN® et génériques) comme tocolytique. Le PRAC recommande donc que le RCP des produits contenant de la nicardipine soit mis à jour afin de mentionner le risque d'OAP en cas d'utilisation comme agent tocolytique, en particulier en cas de grossesses multiples ou d'utilisation concomitante de bêta-2 mimétiques (*PRAC 6 septembre 2013*).

## EFFETS RENaux

Dans une étude cas/témoins menée à partir d'une base de données britannique de médecine générale couplée à une base hospitalière, la triple association **AINS + diurétique + IEC ou sartan** a été associée à une augmentation significative du risque d'insuffisance rénale aiguë (RR = 1,3 ; IC 95 : 1,1 à 1,5). Les 30 premiers jours d'association ont paru être la période de risque maximal (*Prescrire mai 2013*).

Chez les enfants aussi, les **AINS** peuvent induire des insuffisances rénales aiguës avec nécroses tubulaires et néphrites interstitielles aiguës. Une étude étatsunienne a analysé une cohorte d'enfants atteints d'insuffisance rénale : le plus souvent, les doses reçues étaient correctes mais dans quelques cas, 2 AINS étaient associés. La plupart des enfants avait pris l'AINS pendant moins de 7 jours mais une déshydratation avait contribué à l'apparition de l'insuffisance rénale (*Prescrire juin 2013*).

Les résultats d'études cliniques et épidémiologiques comparant les spécialités à base d'**hydroxyethylamidon** (HEA) (VOLUVEN®, PLASMOHES® et autres) aux cristalloïdes ont montré une augmentation des effets indésirables rénaux et de la mortalité avec les HEA dans le choc septique. La réévaluation du rapport B/R a confirmé l'augmentation de la mortalité et de l'insuffisance rénale avec recours à la dialyse et a montré un risque accru de saignement, d'atteinte hépatique et de réactions anaphylactiques. Au terme de cette évaluation, le PRAC recommande la suspension de tous les produits à base d'HEA (*PRAC 14 juin 2013*). Dans le cadre d'une procédure d'appel par les titulaires d'AMM, le dossier est réexaminé avec décision finale en octobre 2013. En attendant, l'ANSM recommande de ne pas prescrire les HEA en cas de choc septique, d'insuffisance hépatique ou rénale (*ANSM 18 juillet 2013*). Il a été finalement conclu que les HEA doivent être utilisés uniquement pour une population restreinte de patients lorsque l'utilisation des cristalloïdes est jugée insuffisante, à dose efficace la plus faible sur une durée la plus courte possible et sous surveillance hémodynamique continue (*ANSM 20 novembre 2013 PRAC 11 octobre 2013*).

## TUMEURS/CANCERS

La réévaluation du rapport B/R de spécialités dentaires composées de **lidocaïne**, d'**éphédrine** et d'**anhydride arsénieux** (CAUSTINERF ARSENICAL® et YRANICID ARSENICAL®) utilisées pour la dévitalisation de la pulpe dentaire est en cours en raison d'un signal de génotoxicité in vitro. Dans l'attente des résultats de la réévaluation, l'ANSM recommande aux dentistes de recourir à une anesthésie préparatoire plutôt que d'utiliser ces 2 spécialités en particulier chez les femmes enceintes et les enfants (ANSM 25 octobre 2013).

## MESUSAGES, ERREURS

### *Non-respect de l'indication/de la voie ou des modalités d'administration*

En raison de nouveaux signalements de malaise et de fausse-route chez des nouveau-nés traités par **UVESTEROL®** ou **UVESTEROL® ADEC**, des fiches conseils à destination des parents ont été éditées par le laboratoire présentant les recommandations pour l'administration du produit. Ces fiches seront à remettre par le médecin lors de la prescription ou par le pharmacien lors de la délivrance - Cf. QdN 2006 et 2011 (ANSM 28 novembre 2013).

### *Confusions liées à la spécialité, au nom ou à la présentation*

De nombreuses erreurs ou risques d'erreur sont signalées à l'ANSM en lien avec l'utilisation des **dispositifs d'administration** des solutions buvables de médicaments (pipettes, compte-gouttes ou cuillères-mesure). Plus d'1/3 de ces erreurs a entraîné un effet indésirable parfois grave. Elles concernaient le plus souvent des nourrissons et des enfants âgés de 2 à 11 ans. Avec la diffusion d'une affichette, l'ANSM rappelle qu'un dispositif d'administration correspond à un médicament particulier. Lors de la délivrance, le pharmacien doit s'assurer que la posologie et le mode d'administration ont bien été compris et le prescripteur doit s'assurer que le conditionnement est adapté à la population ciblée (ANSM 25 novembre 2013).

Dix cas d'effets indésirables liés à la confusion entre le sirop et la solution buvable d'**alimemazine** (THERALENE®) sont survenus en France chez des enfants entre 2007 et 2013. Dans la plupart des cas, ces effets (sommolence, vertiges, malaises, tachycardie, perte de connaissance, coma vigile et convulsions) sont survenus après administration de la solution buvable dosée à 4% à la place du sirop à 0,05% (Prescrire décembre 2013).

### *Confusions dose/volume*

Des cas d'erreurs de reconstitution de la spécialité JEVANA® renfermant du **cabazitaxel** ont été rapportés avec risque de surdosage (doses administrées de 15 à 20 % supérieures aux doses prescrites) et d'effets indésirables (aplasie médullaire et troubles gastrointestinaux). La préparation de JEVANA® nécessite 2 étapes de dilution qui sont rappelées dans une lettre adressée aux professionnels de santé (PRAC 11 octobre 2013, 13 novembre 2013).

### *Autres mésusages*

L'ANSM a été informée de la vente en dehors du circuit légal de distribution (internet et salles de sport), et à des fins de détournement (renforcement musculaire), du médicament NORDITROPINE® renfermant normalement de l'**hormone de croissance**. Il s'agissait en fait de stylos injecteurs d'**insuline** falsifiée dont l'injection chez un non-diabétique peut entraîner la survenue d'hypoglycémie pouvant être sévère. Des enquêtes sont en cours (ANSM 7 février 2013).

Des effets indésirables graves ont été rapportés avec une utilisation du **misoprostol** (CYTOTEC®, GYMISO®) pour déclencher l'accouchement à partir de 37 SA comme la survenue de rupture utérine, d'hémorragies ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. L'ANSM a rappelé que le misoprostol n'a pas d'AMM à ce jour dans le déclenchement artificiel du travail (ANSM 25 février 2013).

L'ANSES a publié un bilan des notifications d'effets indésirables chez l'Homme des médicaments destinés aux animaux. Les effets indésirables sont survenus après contact avec des animaux traités ou directement avec le **médicament vétérinaire**. Les médicaments le plus souvent mis en cause étaient les antiparasitaires à l'origine de symptômes cutanés, respiratoires ou oculaires, les vaccins à l'origine de réactions inflammatoires ou les médicaments pour l'euthanasie (Prescrire mars 2013).

## DIVERS

### **Les médicaments sous surveillance renforcée identifiés par un triangle noir dans la notice ▼**

ANSM 25 avril 2013

Ce nouveau système est mis en place dans toute l'Union Européenne afin de formaliser l'identification des médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée. Il s'agit de médicaments pour lesquels les informations disponibles (notamment sur la sécurité d'emploi à long terme) sont limitées, renfermant le plus souvent un nouveau principe actif, nécessitant la réalisation d'études post-commercialisation ou faisant l'objet d'une AMM délivrée à titre exceptionnelle. La liste de ces médicaments est disponible sur les sites internet de l'ANSM et de l'EMA. Au 25 avril 2013, 103 médicaments figuraient sur la liste publiée par l'agence européenne.

### **Une base de données publique sur le médicament à disposition des patients et des professionnels de santé ANSM 1<sup>er</sup> octobre 2013**

La première base de données publique sur le médicament a été mise à disposition sur le site internet du Ministère de la Santé en collaboration avec l'ANSM, l'HAS et l'URCAM. Elle a pour objectif de fournir des informations sur les médicaments commercialisés ou en arrêt de commercialisation depuis moins de 2 ans aux professionnels de santé et au grand public. Y figurent une fiche info reprenant les indications thérapeutiques, les informations médicoadministratives (prix, taux de remboursement, SMR, ASMR), les conditions de prescription et de délivrance, les informations de sécurité, un accès au RCP et à la notice.

Par ailleurs, l'ANSM a souhaité mettre en garde sur les risques de confusion et de déstabilisation (arrêt de traitement) engendrés par la publication de listes de médicaments considérés "utiles", "inutiles" voire "dangereux" par leurs auteurs (ANSM 12 décembre 2013).

Une nouvelle rubrique est disponible sur le site internet de l'ANSM en page d'accueil (**www.ansm.sante.fr**) afin de faciliter la déclaration des effets indésirables : elle permet d'accéder plus facilement au formulaire de déclaration. Ce dernier peut désormais être rempli en ligne et transmis par courrier électronique au CRPV (ANSM 7 novembre 2013).

## DES RETRAITS DU MARCHÉ

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

- A** ADVILTAB RHUME cp  
ALLI gélules  
ATARAX 100 mg cp  
AVIBON pommade
- B** BASEAL gel antiseptique  
BETANOL collyre à 0,6%  
BETASEPTIC sol vaginale  
BETASEPTIC pansements médicamenteux  
BETASEPTIC DERMIQUE sol pour application cutanée  
BETASEPTIC SCRUB sol pour application cutanée  
BREVOXYL crème  
BRIEM 5mg cp  
BRONCALENE enfants, adultes, sans sucre sirop
- C** CADENS GÉ 50 UI/ml sol inj  
CALCIPARINE 25 000 UI/1 mL sol inj (boîte de 2)  
CATALGINE pdres pour sol buv  
CEFACET Gé 500mg et 1g cp  
CILEST cp  
CLAFORAN 0.5mg, 1g, 2g pdre sol inj  
CLARAMID ENFANTS 100mg cp  
CORAMINE GLUCOSE cp à sucer  
CODOTUSSYL EXPECTORANT ACETYLCYSTEINE granulés sachet et sirop  
CODOTUSSYL EXPECTORANT granulé en sachet  
CORVASAL INTRACORONAIRE préparation inj  
CORVASAL INTRA VEINEUX lyophilisat pour solution inj  
CROMEDIL collyre en flacon  
CYPROPHARM cp
- D** [DERIVES DE L'ERGOT DE SEIGLE]  
DIABAMYL Gé cp  
DIANE 35 et génériques cp et réapparition avec indications restreintes  
DIDRONEL 400mg cp  
DIGAOL collyre en flacon  
DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM cp  
DIPROLENE crème  
DILATRANE 350mg suppo  
DIOVENOR 300 mg cp  
DOLGIT 5% crème
- E** ELIXIR PAREGORIQUE GIFRER sol buv  
ELIXIR PAREGORIQUE LIPHA sol buv  
EPHEDROIDES cp  
EQUANIL 400mg/5mL sol inj IM  
EULEXINE cp  
EURAXSEPTI sol pour application locale  
EVEPAR cp

**F** FLUCALYPTOL TOUX SECHE PHOLCODINE sirop  
 FONGAREX ovule  
 FURADOINE cp  
**G** GELUFENE gélules  
 GEVATRAN 200mg gélule  
**H** HEXAVAC susp inj  
**I** IDUVIRAN collyre  
 IKARAN cp  
 INDOBIOTIC collyre en flacon  
 ISKEDYL cp  
**K** KAOLOGEASIS granulés  
 KOREC 5 et 20mg cp  
 KORETIC 20/12.5mg cp  
**L** LANGORAN LP 80mg gél  
 LANTUS OPTISET sol inj en stylo prérempli  
 LIDOCAINE 10 mg/mL ADRENALINE 0.0100 mg/mL AGUETTANT fl 20mL  
 LIDOCAINE 20 mg/mL ADRENALINE 0.0125 mg/mL AGUETTANT fl 20mL  
 LUMALIA cp  
**M** MAALOX ballonnements cp à croquer  
 MAALOX digestion difficile cp effervescents  
 MAGNOGENE gélules  
 METHERGIN 0.125mg cp pelliculé  
 MICRODOINE gél  
 MIKELAN 20mg cp  
 MINERVA cp  
 MODUSTATINE prép inj  
 MUPAX cp  
 MYOLASTAN cp  
**N** NEOSYNEPHRINE AP-HP 5mg/mL sol inj  
 NEUROFLORINE cp  
 NIVAQUINE sol inj  
 NOCERTONE 60mg cp pelliculé sécable  
 NORCURON 4 mg/mL Pdre et solvant pour sol inj  
 NOVANTRONE 25 mg/12.5 ml sol pour perf  
 NYOGEL LP gel ophtalmique  
 NYOLOL Gé collyre à 0,25%  
**O** OPHTERGINE pommade opht  
 ORLISTAT 60mg cp  
 ORTHOCLONE OKT3 sol inj  
 OSFOLATE 5mg gélule  
 OSMOTOL sol pour instillation auriculaire  
**P** PANOS cp  
 PANOXYL gel  
 PAREGORIQUE LAFRAN cp  
 PHARMATEX tampon vaginal  
 PHOTOBARR Pdre pour sol inj  
 PILO 2% collyre  
 PNEUMOGEINE 1% sirop  
 POMMADE MAURICE pommade opht  
 PRAXINOR cp  
 PRECYCLAN cp  
 PREVIGRIP susp inj  
 PROSTADIREX Gé cp

PROXALYOC lyophilisats oraux  
 PYREFLOR shampooing  
**R** RELEFACT LH-RH 0.1mg inj  
 RENUTRYL émulsion buvable  
 REVASC prep pour sol inj  
 ROHYPNOL 1mg cp  
 RUDIVAX susp inj  
 RULID 100mg cp  
**S** SALBUMOL 2mg cp  
 SALBUMOL suppo  
 SARVIT A LA GLUCURONAMIDE cps effervescents  
 SEGLOR gélules  
 SERMION gél et génériques  
 SOLMUCOL 100 mg granulés pour sol buv  
 STIMYCINE sol pour application locale  
 SUBCUVIA sol inj  
 SUDAFED cp et sirop  
 SURELEN AD sol buv amp  
 SYNERGON sol inj  
**T** TALOXA 400mg cp  
 TAMIK caps  
 TETRAZEPAM cp  
 TEVALGIESPRAY4% pulv fl  
 THERALENE sol inj  
 TONILAX CP  
 TRICILEST cp  
**U** UFT gélules  
**V** VASCOCITROL sol buv  
 VASOBRAL cp  
 VECTARION cp (retrait d'AMM, cf. QdN en 2012)  
 VENIRENE Gé 300mg cp  
 VIDORA cp  
 VIRACEPT cp et pdre orale  
 VIRIDEX sol buv  
 VIRLIX 10mg/mL sol buv  
 VIVAGLOBIN sol inj  
 VULCASE cp  
**Y** YOHIMBINE HOUDE cp  
**Z** ZOPPREN sol inj seringue préremplie

## **ET DES RETOURS**

- **PLUREXID FL MULTIDOSES**

*Chlorhexidine*

Réapparue sur le marché, remboursé à 15%. Cette solution antiseptique peut être utilisée pure ou diluée.

[P janv]

# INDEX

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

## A

ABILIFY .....	24, 57
abiraterone .....	19
ABSTRAL .....	49
ACADIONE .....	50
aceylsalicylique acide .....	41
acitretine .....	51
ACTIQ .....	49
adalimumab .....	24
ADENURIC .....	52
adrenaline .....	27, 40
ADVIL .....	23, 43
aerius .....	40
AFINITOR .....	18
aflibercept .....	10
agomelatine .....	17
AINS .....	57
Algodol .....	41
alimemazine .....	30, 31, 58
allopurinol .....	26, 45
ALOSTIL .....	32
ALTEIS .....	49
ALVESCO .....	10
amantadine .....	44
ambroxol .....	39
amisulpride .....	57
amoxicilline .....	6
anagrelide .....	47
ANAPEN .....	27, 40
ANGIOX .....	27
ANTALNOX .....	41
Antigone GÉ .....	40
apixaban .....	29, 51
APOKINON .....	32
apomorphine .....	32
APRANAX .....	41
aprovel .....	40
ARAVA .....	45
aripiprazole .....	24, 57
ARZERRA .....	48
ASMANEX .....	23
ASPEGIC .....	41
AVASTIN .....	48
AVAXIM .....	32
AZANTAC .....	20
azithromycine .....	21
aztreonam .....	14
AZYTER .....	21

## B

baclofene .....	56
baies de goji .....	52
BARACLUE .....	21
BAUME AROMA .....	54
BAUME SAINT BERNARD .....	54

BCG intravésical .....	32
BCG-MEDAC .....	32
beclometasone .....	26
belatacept .....	45
belimumab .....	8
BENEFIX .....	32
BENLYSTA .....	8
benzododecinium .....	39
BERINERT .....	11
betagan .....	44
bevacizumab .....	48
BEXSERO .....	12
bismuth (sous citrate) .....	6
bivalirudine .....	27
borax .....	50
borique acide .....	50
bortezomib .....	6, 19, 48
Botox .....	56
BREAKYL .....	33, 49
BRICANYL .....	42
bromocriptine .....	39, 47
BROMO-KIN .....	39
BRONCHITOL .....	24
BUCCOLAM .....	23
budesonide .....	41

## C

cabazitaxel .....	58
cabergoline .....	47
cafeine .....	41
canakinumab .....	25
capecitabine .....	46
capsaïcine .....	54
carbidopa .....	36
CAUSTINERF ARSENICAL .....	58
CAYSTON .....	14
ceftaroline fosamil .....	9
cefuroxime .....	22
Cérazette .....	40
CERTICAN .....	21
CERVARIX .....	28, 54
chlorhexidine .....	62
chlormadinone .....	46
chloroprocaine .....	9
chlorphenamine .....	38, 39, 40
ciclesonide .....	10
CILOXAN .....	33
cinacalcet .....	53
CINRYZE .....	11
ciprofloxacine .....	33
citalopram .....	51
CITRAFLEET .....	53
claradol .....	41
CLAREAL .....	40
CLARELUX .....	33
clarithromycine .....	6, 39
CLARIX TOUT SECHE .....	33

clobetazole .....	33
clopidogrel .....	51
CLOROTEKAL .....	9
clozapine .....	47
codeine .....	28
CODENFAN .....	28
colchicine .....	30
COLIMYCINE .....	16
colistimethate sodique .....	16, 33
colistine .....	33
COLOBREATHE .....	33
COLOKIT .....	53
CONCERTA .....	29, 53
crizotinib .....	5
CROMOFREE .....	37
cromoglycate de sodium .....	37
CYMBALTA .....	56
cyproterone .....	15, 46
cytarabine .....	7
CYTOTEC .....	59

## D

dabigatran .....	16, 29, 51
dabrafenib .....	5
DACOGEN .....	7
DANATROL .....	11
dapoxetine .....	11, 51
darunavir .....	35
dasatinib .....	7
dasselta GÉ .....	40
decitabine .....	7
deferasirox .....	21
denosumab .....	56
DEPAKINE .....	50
DERINOX .....	44
DERMEOL .....	39
desloratine .....	40
desogestrel .....	40, 46
Desopop .....	40
dexamethasone .....	6, 19
dextromethorphan .....	33
DIANE .....	15, 46
DICLOCED .....	39
diclofenac .....	17, 36, 39, 47
dienogest .....	46
diosmectite .....	40
diosmine .....	39
docetaxel .....	4, 6, 57
dodeclonium .....	39
DOLIPRANE .....	37
DOLSTIC .....	34
domperidone .....	15, 48
DRILL .....	40
droperidol .....	34
drosiprenone .....	46
duloxetine .....	56
DUROGESIC .....	49
DYSPORT .....	22, 56

## E

eculizumab .....	20, 30
EFFENTORA .....	49
EFIENT .....	28
ELIQUIS .....	29, 51
ELUDRILPERIO .....	37
ELUSANES HARPAGOPHYTUM .....	49

ENBREL .....	24, 34
ENDIUM GÉ .....	39
enoxolone .....	39
entacapone .....	36
entecavir .....	21
ENTOCORT .....	41
EPIPEN .....	27
eplerenone .....	19
epoetine alfa .....	26
EPREX .....	26
ERIVEDGE .....	4, 50
escitalopram .....	51
ESMYA .....	25
esomeprazole .....	20, 48
etanercept .....	24, 34
ethambutol .....	30
ethinylestradiol .....	15, 43, 46
etonogestrel .....	46
EUPANTOL .....	41
everolimus .....	18, 21, 23
evista .....	41
EVRA .....	46
exemestane .....	18
exenatide .....	49
EXJADE .....	21
EYLEA .....	10

## F

fampridine .....	9
FAMPYRA .....	9
febuxostat .....	52
FEMARA .....	18
fentanyl .....	33, 49
fer 52 .....	
filgrastim .....	47
fingolimod .....	28, 47, 51
FIRAZYR .....	11, 26
Fixorinox .....	40
FLAGYL .....	55
Flixonase .....	40
FLIXOVATE .....	42
fluconazole .....	21
FLUENZ .....	12
fluidione .....	43
fluoxetine .....	51
FLUSTIMEX .....	38
fluticasone .....	40, 42
fluvoxamine .....	51
formoterol .....	26
fosfomycine trométamol .....	40
FOSFOPHARM .....	40
FOSRENOL .....	34

## G

GARDASIL .....	28, 54
GCFORM .....	41
GENOTONORM .....	34
gestodene .....	46
GILENYA .....	47, 51
GLIVEC .....	18
glucuronamide .....	41
glycopyrronium .....	10
gonadoreline .....	35
GURONSAN .....	41
GYLENIA .....	28
GYMISO .....	59

## H

HALDOL.....	37
haloperidol .....	37
harpagophyton .....	49
helicidine .....	37
HELICIDINE.....	37
HELIXATE .....	52
hormone de croissance .....	58
huile d'avocat et de soja.....	44
HUMAPEN .....	42
HUMEX .....	39
HUMEX TOUT SECHE .....	33
HUMEXLIB .....	39, 40
HUMIRA.....	24
huvanof .....	41
hydroquinidine .....	44
hydroxychloroquine .....	45
hydroxyethylamidon.....	57

## I

ibuprofene.....	23, 39, 43
icatibant.....	26
ICLUSIG .....	7
ILARIS.....	25
imatinib .....	7, 18
Imeth gé .....	40
IMMUCYST.....	32
immunoglobuline anti HBV.....	8
IMNOVID .....	6, 50
INCIVO .....	26, 45
indoramine .....	47
INEXIUM .....	20
INFIRMASTA GÉ .....	40
inipepsia .....	41
INIPOMP .....	41
INNOVAIR .....	26
INOVELON .....	34
INSPIRA.....	19
INSTANYL .....	49
insuline lispro .....	42
interferon peg alpha 2b.....	43
interferon β 1a.....	43
irbesartan .....	40
IRRISEDERMYL .....	39
isoniazide.....	30
ivacaftor.....	12

## J

JAKAVI.....	14
JANUVIA .....	36
JENTADUETO .....	38
JEVTANA .....	58
JEXT .....	27, 40

## K

KALYDECO.....	12
ketotifene .....	39, 41
KOGENATE .....	52
komboglyze .....	20

## L

LAMALINE.....	50
LAMISIL.....	55

lansoprazole.....	48
lanthane.....	34
lapatinib .....	18, 43
LARIAM .....	54
leflunomide.....	45
lenalidomide .....	6, 18
letrozole.....	18
levobunolol .....	44
levodopa .....	36, 56
levofloxacin.....	22
levonorgestrel.....	43, 46, 51
levure de riz rouge .....	56
LHRH FERRING .....	35
LIDOCAINE .....	38
lidocaïne .....	38
linagliptine .....	38, 49
LIORESAL.....	56
liraglutide.....	49
lisuride .....	47
lovastatine .....	56
LOXAPAC.....	42
loxapine .....	42
LOXEN .....	57
LUMBALGINE .....	54
LYRICA.....	35, 48

## M

MABTHERA .....	45, 48
macrogol.....	41
mannitol.....	24
MANTADIX .....	44
mebeverine.....	39
mefloquine.....	54
MENACTRA .....	25
MENCEVAX .....	13, 25
MENINGITEC .....	13
MENJUGATEKIT.....	13
MENOMUNE .....	25
MENVEO .....	25
mercaptopurine .....	36
mesalazine .....	50
metformine.....	20, 38
methotrexate .....	24, 35, 40
methylphenidate .....	29, 36, 53
metoclopramide .....	50
METOJECT .....	35
metronidazole.....	6, 55
MICROLAX MACROGOL.....	41
midazolam .....	23
MIKICORT.....	41
MIMPARA .....	53
minoxidil .....	32
misoprostol .....	59
mometasone.....	23
MONAXY .....	39
MONOKETO GÉ.....	41
MONOOX .....	35
MONURIL .....	40
moroctocog.....	36
morphine chlorhydrate.....	42
MOTILIUM .....	15, 48
MYCONAIL .....	41
MYCOSTER .....	41
MYOLASTAN.....	45

## N

naftidrofuryl .....	15
naphazoline .....	44
naproxene .....	41
NASONEX .....	23
NAXY .....	39
NEISVAC .....	13
NEULASTA .....	47
NEUPOGEN .....	47
NEUPRO .....	38
NeuroBloc .....	56
nicardipine .....	57
nicobion .....	43
NICORETTESPRAY .....	35
nicotinamide .....	43
nicotine .....	35
nilotinib .....	7, 48
NIMENRIX .....	13
nomegestrol .....	46
nonacog alpha .....	32
NORDITROPINE .....	29, 58
norelgestromine .....	46
norgestimate .....	46
NORLEVO .....	51
Novatrex .....	40
NULOJIX .....	45
NUMETAH .....	53
NUREFLEX .....	23
NUROFENFLASH .....	23
NUVARING .....	46

## O

octocog alpha .....	52
ofatumumab .....	48
ofloxacin .....	35
olanzapine .....	47, 57
olmesartan .....	49
OLMETEC .....	49
omeprazole .....	6, 48
ondansetron .....	15, 27, 41
oprymea GÉ .....	40
OPTIDRIL .....	43
OPTRUMA .....	41
oxycodone .....	35
OXYCONTIN .....	35

## P

paliperidone .....	55, 57
PANDEMRIX .....	54
PANENZA .....	54
panitumumab .....	15, 19
pantoprazole .....	40, 41, 48
PANTOZOL CONTROL .....	40
paracetamol .....	34, 37, 38, 39, 40, 41
PARLODEL .....	47
paroxetine .....	51
pasireotide .....	14
pazopanib .....	19
PECFENT .....	49
pegfilgrastim .....	47
pemetrexed .....	6
PERIDYS .....	48
PERJETA .....	4
pertuzumab .....	4
phloroglucinol .....	44

PHOCYTAN .....	35
phosphate disodique .....	35
phtalates .....	50
PIASCLEDINE .....	44
piperacilline-tazobactam .....	22
piribedil .....	16, 54
PLAQUENIL .....	45
PLASMOHES .....	57
PLAVIX .....	51
PLIAGLIS .....	38
PLUREXID .....	62
polysorbate 80 .....	39
pomalidomide .....	6, 50
ponatinib .....	7
PRADAXA .....	16, 29, 51
pramipexole .....	40, 47
prasugrel .....	28
PRAXILENE .....	15
PRAZOPANT .....	40
prednisolone .....	19, 44
prednisone .....	19
pregabalin .....	35, 48
PREVISCAN .....	43
PREZISTA .....	35
PRILIGY .....	11
PROKINYL .....	50
PROLIA .....	56
PRORHINEL .....	39
PROTELOS .....	17
pseudoephedrine .....	39
PYLERA .....	6
pyrazinamide .....	30

## Q

QUASYM .....	29, 53
quetiapine .....	47, 49, 57
QUTENZA .....	54

## R

rabeprazole .....	48
ralenate de strontium .....	17
RALOPHARM .....	41
raloxifene .....	41
ranibizumab .....	10
RANIPLEX .....	20
ranitidine .....	20
RAPISCAN .....	11
REBIF .....	43
REFACTO .....	36
regadenoson .....	11
regorafenib .....	4
retigabine .....	16, 55
REVATIO .....	36
REVLIMID .....	18
rhinadvil .....	39
rifampicine .....	30
RISPERDAL .....	55, 56, 57
RISPERDALCONSTA .....	55
risperidone .....	55, 56, 57
RITALINE .....	29, 36, 53
rituximab .....	45, 48
rivaroxaban .....	29, 51
ROTARIX .....	49
ROTATEQ .....	49
rotigotine .....	38
ROWASA .....	50

RUCONEST .....	11
rufinamide .....	34
ruxolitinib .....	14

## S

SAIZEN .....	43
salbutamol .....	17, 48
saxagliptine .....	20, 49
SEEBRI .....	10
SERECOR .....	44
sertraline .....	51
SETOFILM .....	41
SIFROL .....	40, 47
SIGNIFOR .....	14
sildenafil .....	36, 41
SINEMET .....	36
sitagliptine .....	36, 49
smecta .....	40
smectalia .....	40
SOLIAN .....	57
SOLIRIS .....	20, 30
somatotropine .....	34
somatropine .....	29, 43
SORIATANE .....	51
SPASFON .....	44
spasmopriv .....	39
SPEDIFEN .....	23
SPIFEN .....	23
STALEVO .....	36
STILNOX .....	55
STIVARGA .....	4

## T

tacrolimus .....	21
tafamidis .....	50
TAFINLAR .....	5
talidomide .....	19
TASIGNA .....	48
TAVANIC .....	22
TAXOTERE .....	57
TAZOCILLINE .....	22
telaprevir .....	26, 45
TEMODAL .....	52
temozolomide .....	52
tenofovir .....	21
terbinafine .....	55
terbutaline .....	17, 42
tetracaine .....	38
tetracycline .....	6
tetrazepam .....	45
THERALENE .....	30, 58
tiopronine .....	50
tobramycine .....	33
toxine botulinique .....	56
toxine botulique .....	22
transipeg .....	41
trastuzumab .....	4, 18
TRIFLUCAN .....	21
TRIVASTAL .....	16, 54
TROBALT .....	16, 55
TYVERB .....	18, 43

## U

ulipristal acetate .....	25
UVESTEROL .....	58

## V

vaccin grippe .....	12, 54
vaccin hépatite A .....	32
vaccin meningococcique .....	12, 13, 25
vaccin papillomavirus .....	28, 54
vaccin rotavirus .....	49
VALDOXAN .....	17
valproïque acide .....	50
VECTIBIX .....	15, 19
VELCADE .....	19, 48
vemurafenib .....	5, 14
VENaCLAR .....	39
VFEND .....	56
VIAGRA .....	41
VICKS .....	39
VIDORA .....	47
vildagliptine .....	49
VIRAFERONPEG .....	43
VIREAD .....	21
vismodegib .....	4, 50
Vistabel .....	56
VIZARSIN .....	41
VOLTARENE .....	17, 39, 47
VOLTARENE ACTIGO .....	36
voltarenophta .....	39
VOLTARENOPHTABAK .....	39
VOLUVEN .....	57
voriconazole .....	56
VOTRIENT .....	19
VOTUBIA .....	23
VYNDAQEL .....	50

## W

warfarine .....	51
-----------------	----

## X

XAGRID .....	47
XALKORI .....	5
XALUPRINE .....	36
XARELTO .....	29, 51
XELEVIA .....	36
XELODA .....	46
XEPLION .....	55, 57
XEROQUEL .....	47, 49, 57
XGEVA .....	56

## Y

YRANICID ARSENICAL .....	58
--------------------------	----

## Z

ZADITEN .....	39
ZALERG .....	41
ZALERGONIUM .....	39
ZELBORAF .....	14
ZINFORO .....	9
ZINNAT .....	22
zolpidem .....	55
ZONEGRAN .....	23
zonisamide .....	23
ZOPHREN .....	15, 27, 41
ZYLORIC .....	26, 45
ZYPREXA .....	57
ZYTIGA .....	19

## ***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<sup>®</sup> [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]

Les revues :

- Le Pharmacien Hospitalier
- Les Actualités Pharmaceutiques Hospitalières
- Le Dossier du CNHIM

## **ABREVIATIONS STANDARDISEES**

adulte = **Ad**

buvable = **bu**

comprimé = **cp**

effets indésirables = **EI**

enfant = **E**

gélule = **gélule**

injectable = **inj**

interaction médicamenteuse = **IAM**

intra-musculaire = **IM**

intra-veineuse = **IV**

laboratoire = **lab**

perfusion = **perf**

poudre = **pdre**

préparation = **prep**

Quoi de Neuf = **QDN**

Remboursé = **Remb**

Non remboursé = **NR**

sirop = **sp**

solution = **sol**

sous-cutané = **SC**

suppositoire = **suppo**

suspension = **susp**