



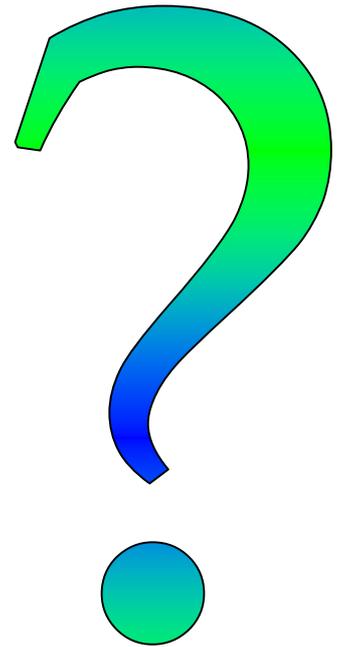
CENTRE HOSPITALIER SPECIALISE DE
DE CAEN

Pharmacie

QUOI DE NEUF

EN

2010



QUOI DE NEUF EN 2010 ?

Elaboré en Janvier 2011 pour :

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

par l'EQUIPE PHARMACEUTIQUE du C.H.S*
et le Dr Brigitte MOSQUET, médecin au Centre Régional de
Pharmacovigilance de Caen

*Rédacteurs 2010 :

Christophe ROBERGE
Cécile GABRIEL-BORDENAVE Pharmaciens praticiens
Valérie AUCLAIR

Marie BARILLET
Aurore DEININGER
Marie-Lys LE BELLEC
Sylvana MIZINGOU Internes en pharmacie
Olivia NICOL
Mathilde PERRAUDIN
France ROCHEREAU
Stéphanie TRICHET

Et Josiane STARACE, Pharmacien honoraire.

L'équipe pharmaceutique remercie Françoise GUILLOT,
pharmacien honoraire pour sa relecture.

*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*

Quoi de neuf en 2010 ?

Une nouvelle formule...

Le chapitre "nouvelles molécules" renommé "nouveaux principes actifs" se veut plus détaillé.

En revanche, les chapitres "nouvelles formes, nouveaux dosages, changement de composition, nouvelles associations, nouvelles copies" ne sont plus exhaustifs mais une sélection d'informations appartenant à ces anciens chapitres est désormais regroupée en "Divers".

Les sources documentaires sont désormais 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 AFSSaPS) - Banque de données sur le médicament Thériaque®
- Informations issues du site AFSSaPS
- 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

SOMMAIRE

<i>Nouveaux principes actifs</i>	2
<i>Sortie de réserve hospitalière</i>	14
<i>Changements d'indications et de posologies</i>	16
<i>Divers (nouvelles formes/nouveaux dosages, changement de composition, nouvelles associations, nouvelle présentation, changement de noms, nouvelles copies)</i>	26
<i>Pharmacovigilance</i>	31
<i>Des retraits du marché</i>	47
<i>Index</i>	51

Nouveaux principes actifs

Cancérologie

- **MOZOBIL 24MG/1,2ML SOL INJ SC**

Plérixafor

Liste I

Lab Genzyme

À l'hôpital, rétrocéderable
Prescription hospitalière
réservée oncologues et
hématologues
Surveillance particulière
Médicament orphelin

- Immunostimulant, antagoniste des récepteurs CXCR4, indiqué en association au G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor, filgrastim/NEUPOGEN) pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) lors d'une autogreffe dans le lymphome ou le myélome multiple, en cas d'échec au G-CSF seul.

- 0,24 mg/Kg/jour 6 à 11 heures avant la cytophérèse, après 4 jours sous G-CSF.

- EI les plus fréquents : réactions locales au site d'injection, diarrhées, vomissements.

Selon Prescrire, pas assez de recul pour être certain de l'absence d'aggravation de la maladie par mobilisation des cellules malignes et des troubles immunitaires. Le risque d'IdM est à observer attentivement après commercialisation

- Il n'y a pas d'essai comparant directement le plérixafor au G-CSF

ASMR III (modérée) par rapport au NEUPOGEN seul, chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal.

[P avril et sept]

- **CEPLENE 0.5MG/0.5ML SOL INJ SC**

Histamine

Liste I

Lab EpiCept (Meda en France)

A l'hôpital
Prescription hospitalière
réservée oncologues et
hématologues
Surveillance particulière
Médicament orphelin

Immunomodulateur indiqué dans le traitement d'entretien de l'adulte atteint de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) en 1^{ère} rémission en association avec l'interleukine 2 (IL2).

Le mécanisme d'action n'est pas entièrement établi. Il optimise les fonctions antileucémiques des cellules NK et T : il protège les cellules NK et T (responsables de la destruction immuno-médiée des cellules leucémiques résiduelles) activées par l'IL2 contre l'inhibition induite par les radicaux libres d'oxygène et l'apoptose.

Posologie : 2 inj SC/j de 0.5mg, 1 à 3min après chaque inj d'IL2. La vitesse d'injection ne doit pas dépasser 0.1ml/min. L'injection doit être faite dans une région anatomiquement différente de l'IL2.

EI : bouffées de chaleur, migraines, réaction au site d'injection, fièvre, fatigue

IAM : médicaments antagonistes des récepteurs à l'histamine, antihypertenseurs, stéroïdes systémiques.

CI : hypersensibilité au principe actif ou à des excipients, patients ayant une fonction cardiaque altérée, grossesse et allaitement.

ASMR V (aucune) [P juil] [RCP]

- **LEVACT 25MG/10ML, 100MG/40ML PDRE POUR SOL A DILUER POUR PERFUSION IV**

<i>Bendamustine</i>	Liste I	A l'hôpital
Lab Mundipharma		Prescription hospitalière réservée aux oncologues et hématologues Surveillance particulière

Agent alkylant antitumoral

Indication :

- en 1^{ère} ligne dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (stade Binet B ou C) lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.
- Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien (LNH) indolent en progression, dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.
- En première ligne dans le traitement du myélome multiple (MM) (stade II en progression ou stade III de Durie-Salmon) en association avec la prednisone chez les plus de 65 ans non éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et présentant une neuropathie excluant le traitement comportant du thalidomide ou du bortézomib.

Le traitement ne doit pas être débuté si le taux de leucocytes et/ou de plaquettes chute à des valeurs respectivement inférieures à 3000/ μ l ou à 75000/ μ l.

Posologie : 1^{ère} administration à J1 et J2 de 100mg/m² (LLC), 120mg/m² (LNH), 120-150mg/m² (MM) en perfusion intraveineuse de 30 à 60 min, puis toutes les 4 semaines (LLC et MM) et toutes les 3 semaines (LNH).

EI : réactions allergiques, infections, troubles hématologiques : thrombocytopénie, neutropénie.

ASMR : LLC : **ASMR III** (modeste), LNH : **ASMR III** (modeste), MM : **ASMR V** (aucune)
[HAS] [Thériaque]

- **VOTRIENT 200 ET 400 MG CP**

<i>Pazopanib</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital (en cours)
Lab GSK		Prescription hospitalière réservée oncologues et hématologues

Cytotoxique, inhibiteur de thyrosines kinases dont celle liée au récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) d'où une action antiangiogénèse. Il est indiqué dans le traitement de première ligne des cancers du rein avancés et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

Le gain en matière de survie sans aggravation radiologique du cancer est de quelques mois, ce qui semble du même ordre de grandeur que celui constaté avec d'autres cytotoxiques utilisés dans cette situation, tels que le *sunitinib* SUTENT ou le *sorafénib* NEXAVAR.

Posologie : 800mg une fois par jour sans nourriture, au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Les comprimés pelliculés doivent être pris entiers avec de l'eau et non cassés ou écrasés.

CI : insuffisance hépatique sévère.

EI : troubles cardiovasculaires dont torsades de pointe, troubles digestifs (perforations digestives, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales), hépatotoxicité, érythrodysesthésies palmoplantaires, modification de la couleur des cheveux, troubles hématologiques, protéinuries...

IAM : nombreuses (inhibiteur des isoenzymes CYP 3A4, 2C8 et 2D6).

ASMR non déterminée [P nov] [RCP]

- **JAVLOR 50, 100 ET 250MG/FLACON (25MG/ML) SOL A DILUER PR PERF IV**

Vinflunine

Liste I

À l'hôpital, rétrocédable

Lab Pierre Fabre Médicament

Prescription hospitalière

réservée oncologues et

hématologues

Surveillance particulière

Dérivé fluoré de la vinblastine, vinca-alcaloïde inhibiteur du fuseau, indiqué en monothérapie dans le cancer endothélial de la vessie à cellules transitionnelles à un stade avancé ou métastasé, après échec d'un traitement préalable à base de cisplatine.

Posologie: 320mg/m² toutes les 3 semaines en perf IV de 20 minutes.

EI des autres alcaloïdes de la pervenche : troubles hématologiques fréquents souvent graves, constipation sévère, allongement du QT.

Cons. 4°C

ASMR V (aucune) par rapport aux autres traitements de 2^{ème} ligne [P juin] [HAS]

Cardiologie/Hémostase

- **MULTAQ 400MG CP PELLICULE**

Dronédarone

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab Sanofi-aventis France

Remb 65%

Antiarythmique de classe III

Chimiquement proche de l'amiodarone, mais ne contient pas d'iode (pourrait diminuer les effets indésirables thyroïdiens) ni de groupe méthylsulfamide (diminuant la lipophilie et peut être les effets indésirables neurologiques).

Indiqué chez l'adulte cliniquement stable présentant un ATCD de fibrillation auriculaire (FA) ou actuellement en FA non permanente, afin de prévenir les récurrences ou de ralentir la fréquence cardiaque.

Il est moins efficace que l'amiodarone sur le taux d'échec, défini par un critère combiné associant la première récurrence de fibrillation auriculaire et l'arrêt de traitement prématuré pour intolérance ou manque d'efficacité.

Posologie : 400mg matin et soir au moment des repas.

Le traitement par antiarythmique de classe I et III doit être arrêté avant l'initiation de Multaq.

EI proches de ceux de l'amiodarone : troubles gastro-intestinaux, asthénie, bradycardies, troubles cutanés, augmentation de la créatinine et interaction avec les CYP3A4 et 2D6. Une tératogénicité n'est pas à exclure.

Janvier 2011 : des cas d'atteintes hépatiques sévères ont été décrits imposant un bilan hépatique avant instauration, puis tous les mois pendant 6 mois, à 9 et 12 mois.

Contre-indications absolues:

- Médicament à risque de torsade de pointe.
- Insuffisance hépatique et rénale sévère.

IAM : - Jus de pamplemousse

- Inhibiteur calcique (inhibiteur modéré du CYP3A4) : "risque identifié important" à utiliser avec prudence avec la dronédarone.
- Digoxine (inhibiteur puissant de la glycoprotéine-P) doit être diminuée de moitié avec surveillance de la digoxinémie et suivi clinique et électrocardiographique recommandé.
- Warfarine (substrat de 2C9) : surveillance de l'INR

ASMR V (aucune) [HAS] [P fev] [IL janv 2011]

- **EPORATIO 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 UI/0,5 ML, 10000, 20000 ET 30000 UI/ML SOL INJ EN SERINGUE PREREMPLIE**

Epoétine thêta

Liste I

Lab Ratiopharm

En ville et à l'hôpital

PIH annuelle ou médecin exerçant dans un centre de dialyse

Médicament d'exception

- Antianémique, stimulant de l'érythropoïèse.
- Indiqué en première intention dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'anémie symptomatique des patients cancéreux adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités pas chimiothérapie.
- voies : SC ou IV
- posologie initiale : 20 UI/kg de poids corporel 3 fois/semaine en SC
- le traitement est divisé en 2 phases : une phase de correction et une phase d'entretien. La dose est à adapter pour chaque patient, sans dépasser une dose max de 700 UI/kg de poids corporel par semaine.
- fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR).

ASMR V (aucune) par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse [P, LIO, VP mai]

Tableau comparatif des EPOETINES en fonction de leur AMM

DCI		SPECIALITE	INDICATIONS
EPOETINE (3 chaînes N-glucidiques)	alfa	BINOCRIT	néphrologie cancérologie (tumeurs solides, lymphomes malins ou myélome multiple de l'adulte) don de sang autologue chirurgie orthopédique majeure (carence martiale)
		EPREX	
	zêta	RETACRIT 2009	
	bêta	NEORECORMON	néphrologie cancérologie (tumeurs malignes non myéloïdes de l'adulte) don de sang autologue anémie du prématuré
	thêta	EPORATIO	néphrologie (adulte seulement) cancérologie (tumeurs malignes non myéloïdes de l'adulte)
DARBEPOIETINE α (5 chaînes N-glucidiques)		ARANESP	néphrologie cancérologie (tumeurs malignes non myéloïdes de l'adulte)
METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOIETINE β (pégylé)		MIRCERA	néphrologie

voie d'administration SC ou IV

à partir de Vidal/Thériaque, oct 2010

Diagnostic

- **SCINTIMUN 1MG TROUSSE POUR PREP RADIOPHARMACEUTIQUE**

Besilesomab

Lab CIS Bio International

Réserve hospitalière

Prescription réservée au

Praticien autorisé

- Ig G1 murine monoclonale antigranulocytes indiquée pour la détermination de la localisation d'une inflammation ou d'une infection du squelette en cas de suspicion d'ostéomyélite chez l'adulte.

- Le technétium n'est pas inclus dans la trousse, la $\frac{1}{2}$ vie étant trop faible.

Réactions anaphylactiques Cf Pharmacovigilance

ASMR V (aucune) par rapport aux autres spécialités à base de technétium [VP mars, avril] [HAS]

Endocrinologie

- **SAMSCA 15 ET 30 MG CP**

Tolvaptan

Liste I

Lab Otsuka Pharmaceutical France

En ville et à l'hôpital (en cours)

PIH annuelle

Surveillance particulière

- Antagoniste non peptidique des récepteurs V2 de la vasopressine (famille des vaptans). Indiqué dans l'hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

- Mode d'action : s'opposent à l'action de l'ADH. Ils provoquent ainsi une diurèse aqueuse, entraînant une élévation de la concentration plasmatique de sodium.

- Instauration du traitement en milieu hospitalier (surveillance étroite de la natrémie et du bilan volémique). Les doses peuvent aller de 15 à 60 mg/jour pour atteindre la concentration sérique en sodium recherchée (pendant ou en dehors d'un repas, de préférence le matin).

- Métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 ⇒ risque élevé d'IAM

Le traitement de référence repose sur la restriction hydrique et la déméclocycline/ALKONATREM, seul médicament ayant une AMM dans cette indication

ASMR V (aucune) (absence de données comparatives versus produit actif)

[P mai] [HAS]

- **ONGLYZA 5MG CP**

Saxagliptine

Liste I

Lab BMS/AstraZeneca

En ville et à l'hôpital

Remb 65%

Troisième inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (gliptine) après la sitagliptine/JANUVIA-XELEVIA et la vidagliptine/GALVUS indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant ou à une glitazone.

Posologie : 1 cp par jour à n'importe quel moment de la journée

EI voisins de ceux des autres gliptines : infections urinaires et des voies respiratoires supérieures, hypoglycémie (en association avec un sulfamide hypoglycémiant), troubles digestifs, réaction d'hypersensibilité, oedèmes périphériques.

IAM plus nombreuses qu'avec les autres gliptines : prudence avec les inhibiteurs (diltiazem, kétoconazole...) et inducteurs (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, dexaméthasone...) du cytochrome P450 3A4/5, car métabolisée par cette isoenzyme.

ASMR V (aucune)

[P sept et nov] [VP, IL, LIO sept]

Maladies rares

- **ILARIS 150MG PDRE POUR SOL INJ SC**

Canakinumab

Liste I

Lab Novartis

En ville et à l'hôpital

Prescription hospitalière

Prescription initiale et

renouvellement réservés

rhumatologues, internistes,

dermatologues ou pédiatres

Médicament d'exception

Surveillance particulière

Ac monoclonal anti IL1 β humaine indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 4 ans et pesant plus de 15kg dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS). Les CAPS résultent d'un phénomène auto-inflammatoire lié à une mutation génétique induisant la libération excessive et incontrôlée d'une cytokine (IL1 β) responsable des symptômes (fièvre, rash, conjonctivite, fatigue, arthralgies...).

Posologie : - 150mg toutes les 8 semaines pour les patients pesant plus de 40kg.

- 2mg/kg toutes les 8 semaines entre 15 et 40kg \Rightarrow intérêt par rapport au rilonacept (ARCALYST) qui s'injecte toutes les semaines

EI les plus fréquents : infections respiratoires hautes et rhinopharyngites, réactions d'hypersensibilité.

Risque d'infections graves (infections opportunistes bactériennes, virales et fongiques) et d'immunodépression.

IAM : warfarine, inhibiteurs TNF α , vaccin vivant atténué

Cons. 4°C

ASMR II (importante)

[VP sept] [P oct]

- **ARCALYST 220 MG PDRE ET SOLVANT POUR SOL INJ SC**

Rilonacept

Liste I

A l'hôpital

Lab Regeneron EUK

Non commercialisé en février 2011

Protéine recombinante qui se lie à l'interleukine 1, indiquée dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine

L'effet immunodépresseur expose à des infections et à un risque de cancer, notamment de lymphome à long terme

1 inj/semaine

Cons. 4° C

ASMR non déterminée [P oct]

Métabolisme

- **ADENURIC 80 ET 120 MG CP**

Fébusostat

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab Menarini et Beaufour Ipsen

Remb 65%

- Inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase et de la synthèse de l'acide urique comme l'allopurinol/ZYLORIC, indiqué dans l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).

- Dose recommandée : 80 mg/j, pendant ou en dehors des repas. La posologie sera de 120 mg/j si après 2 à 4 sem l'uricémie est > 60 mg/L (objectif thérapeutique).

- Pendant les 6 premiers mois, le patient reçoit un traitement préventif de la crise de goutte (AINS, colchicine).

- Alternative à l'allopurinol (traitement de ref.) en cas d'IR légère à modérée ou si intolérance

ASMR IV (mineure)

Par rapport à allopurinol : effet hypouricémiant > mais risques cardiovasculaires et hépatiques. Le traitement de 1^{ère} ligne reste allopurinol après diminution des apports caloriques et puriniques (charcuterie, abats) et des boissons alcoolisées

[VP, IL, LIO mars] [P mai] [HAS]

Néphrologie/Urologie

- **RESIKALI PDRE PR SUSP BUV OU RECTALE, RECIPIENT MULTIDOSE DE 500G + C. MESURE DE 20G.**

Polystyrène sulfonate de calcium Liste II En ville et à l'hôpital
Lab Fresenius Remb 100%

- Résine échangeuse d'ions, indiquée dans le traitement de l'hyperkaliémie (responsable de troubles cardiaques qui engagent le pronostic vital) chez l'insuffisant rénal chronique ou aigu, y compris chez les patients dialysés.
- Voie orale : mélange à 150 ml de liquide : eau, thé ou boissons non alcoolisées (pas de jus de fruits, riches en K⁺)
 - chez l'adulte : 1 c. mesure 1 à 3 fois/j
 - chez l'enfant : 0,5 à 1 g/kg de poids corporel par jour en plusieurs prises (au moins 3)La prise doit s'effectuer au cours des principaux repas, au moins 3h après la prise d'antiacide, de laxatif et de carbonate de calcium.
- Voie rectale : après un lavement rectal évacuateur, mise en suspension dans 150 ml de solution de glucose à 5 %
 - chez l'adulte : 2 c. mesure 1 à 3 fois/j
 - chez l'enfant : doses au moins équivalentes aux doses administrées par voie oraleL'administration simultanée de sorbitol expose à des nécroses coliques.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres résines échangeuses d'ions hypokaliémiantes (KAYEXALATE et CALCIUM SORBISTERIT)

[VP, LIO janv] [HAS] [P mai]

- **RENVELA 800 MG CP OU 2,4 G PDRE POUR SUSP BUV SACHET**

Carbonate de sévélamer Liste I En ville et à l'hôpital
Lab Genzyme Remb 65%

- A rapprocher du chlorhydrate de sévélamer / RENAGEL. Chélateur du phosphore
- Indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale et chez l'adulte insuffisant rénal chronique non dialysé avec un taux de phosphates sériques supérieur ou égal à 1,78 mmol/l. Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25- dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale
- Les sachets sont à reconstituer dans 60 ml d'eau
- Posologie initiale : 2,4 ou 4,8g/j en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques pris 3 fois/j avec les repas. Cette posologie peut être augmentée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates acceptable

ASMR V (aucune)

[VP oct] [P fév]

- **PHOSPHOSORB 660 MG CP**

Acétate de calcium Liste II En ville et à l'hôpital
Lab Fresenius médical care Remb 65%

- Sel de calcium chélateur de phosphore, indiqué dans l'hyperphosphatémie/hyperphosphorémie des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés, comme le carbonate de calcium/CALCIDIA et EU-CALCIC

- Posologie initiale recommandée : 2 cp 3 fois/j, augmentée progressivement sauf en cas d'hypercalcémie pour atteindre généralement 3 à 4 cp **au cours** de chaque repas pour une chélation optimale. Avaler les cp entiers de préférence. Prendre les autres médicaments à distance d'au moins 2h.

ASMR V (aucune) [VP sept] [LIO août] [P janv, sept et janv 2011]

• **SILODYX ET UROREC 4 ET 8MG GELULES**

Silodosine

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab Zambon France et lab Bouchara-Recordati

Remb 35%

5^{ème} α bloquant 1a sélectif indiqué dans le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate, comme l'*alfuzosine* XATRAL

Posologie : 4 à 8mg/j. La gélule doit être avalée entière sans être ouverte ni croquée pendant un repas, de préférence avec un verre d'eau et à heure fixe.

EI : troubles de l'éjaculation, diarrhée, vertiges, hypotension orthostatique, céphalées, congestion nasale, fatigue.

ASMR V (aucune) par rapport à *tamsulosine* JOSIR LP 0.4mg

[VP nov] [HAS]

Neurologie

• **QUTENZA 179MG PATCH (20X14 CM) 8%**

Capsaïcine

Liste I

En ville et à l'hôpital (en cours)

Lab Astellas

La capsaïcine est une substance naturelle extraite du piment rouge.

- Antidouleur entraînant une déplétion en substance P des terminaisons nerveuses sensibles. Agoniste des récepteurs vanilloïdes présents au niveau des terminaisons nerveuses périphériques et centrales des neurones sensoriels. Indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques **non diabétiques de l'adulte** (douleurs postzostériennes ou liées à l'infection HIV), seul ou en association avec d'autres antalgiques.

L'utilisation ponctuelle de capsaïcine libère une partie de substance P des terminaisons nerveuses, ce qui entraîne une exacerbation de la douleur, au contraire en application chronique, elle les vide de substance P ce qui réduit la transmission de la douleur

- Pas d'essai versus lidocaïne emplâtre VERSATIS (cf sortie de la réserve hospitalière)

- A appliquer sur les lésions les plus douloureuses (4 patchs maximum) 30 min sur les pieds et 60 min pour le reste du corps. A répéter tous les 90 jours si nécessaire.

- A utiliser dans les 2 heures suivant l'ouverture du sachet.

- EI : douleurs, érythèmes, oedèmes, prurit, papule au site d'application, HTA transitoire (réaction à la douleur provoquée par le patch), signes d'insuffisance coronaire, troubles du rythme.

- Nécessité d'anesthésier la zone d'application une heure au préalable.

- Fort pouvoir irritant : attention à l'application et au retrait du patch : port de gants nitriles (contre le risque de nébulisation) .

- Gel nettoyant et sachet pour déchets médicaux fournis

ASMR V (aucune)

[P avril]

- **FIRDAPSE 10MG CP SECABLE**

Amifampridine Liste I
Lab Biomarin Europe Ltd

En ville et à l'hôpital
Remb 100%
Prescription hospitalière
réservée oncologues,
neurologues et internistes
Médicament orphelin

Bloqueur des canaux K voltage-dépendants

Indication en première ligne dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte. Ce syndrome (SMLE) est paranéoplasique dans 50 à 60 % des cas. Il est alors associé à un carcinome bronchique anaplasique à petites cellules. Il est dû à des anticorps dirigés contre les canaux calciques de la terminaison nerveuse. La réponse immunitaire primitivement dirigée contre l'antigène tumoral (canal calcique de la tumeur) induirait secondairement (par réaction croisée) le syndrome myasthénique. Le trouble de la transmission neuro-musculaire est présynaptique. La traduction électromyographique est un effondrement de l'amplitude du potentiel d'action musculaire.

L'amifampridine prolonge la dépolarisation membranaire des cellules présynaptiques et augmente ainsi la transmission neuromusculaire.

Le traitement étiologique du LEMS consiste en un traitement du cancer ou de la maladie auto-immune sous-jacents.

Posologie : dose initiale recommandée /j : 15 mg en 3 à 4 prises au cours d'un repas, dose max/j : 60 mg, dose maximale par prise : 20 mg.

EI : paresthésies, convulsions, vertiges transitoires, étourdissements, asthénie.

ASMR IV (mineure)

[HAS] [RCP] [LIO nov]

Pneumologie

- **ONBREZ BREEZHALER 150 ET 300µG PDRE POUR INHALATION EN GELULES**

Indacatérol Liste I
Lab Novartis Pharma

En ville et à l'hôpital (en cours)

- Bêta-2 stimulant de longue durée d'action, indiqué dans le traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez l'adulte atteint de BPCO.

- La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule de 150 µg 1 fois / jour à l'aide de l'inhalateur. La posologie ne doit être augmentée que sur avis médical, avec une dose max de 300 µg 1 fois/j

- Il doit être administré quotidiennement à heure fixe (en cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain).

- EI les plus fréquents: rhinopharyngite, toux, infections respiratoires hautes et céphalées.

Il se présente sous la forme d'un inhalateur monodose, à jeter après 30 jours d'utilisation.

Le salmétérol / SEREVENT AEROSOL DOSEUR ET DISKUS et le formotérol / FORMOIR AEROSOL DOSEUR ont déjà cette indication.

ASMR non déterminée

[VP janv] [EPAR] [LIO nov]

Rhumatologie

- **ARCOXIA 30 ET 60 MG CP**

Etoricoxib

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab Merck

Remb 35%

- AINS, inhibiteur sélectif de la COX-2 indiqué en 2^{ème} intention dans le traitement symptomatique de l'arthrose.
- Dose recommandée : 30 mg/j après évaluation des risques de chaque patient et après échec au paracétamol. Si le soulagement des symptômes est insuffisant, passer à 60 mg/j (dose max).
- Possibilité d'augmentation des risques cardiovasculaires : prescrire à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible.
- Contrôle de la PA dans les 2 semaines après initiation du traitement et régulièrement par la suite.

Le RCP d'ARCOXIA précise qu'il peut être associé à un risque d'HTA plus fréquent et plus sévère qu'avec d'autres AINS et coxibs, en particulier à dose élevée.

- Contrôle de l'INR au début et surveillance de la fonction rénale chez les patients sous IEC ou AAI.
- L'efficacité est plus précoce si le cp est pris sans aliment.

La commercialisation d'ARCOXIA en France est conditionnée par un plan de gestion des risques (PGR) qui inclut un suivi national de pharmacovigilance

ASMR V aucune par rapport aux autres AINS indiqués dans l'arthrose
[VP, IL, LIO mars] [P avril] [HAS]

- **CIMZIA 200MG/1ML SERINGUE PRE-REPLIE SC- BTE DE 2**

Certolizumab pégol

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab UCB

Prescription initiale hospitalière
annuelle et renouvellement réservés
rhumatologues et internistes
Médicament d'exception
Remb 65%

Immunodépresseur, anti-TNF α pégylé indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, chez l'adulte en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond ou en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate.

En association au méthotrexate, il ralentit la progression des dommages structuraux articulaires et améliore les capacités fonctionnelles. Aucune étude le comparant aux autres anti-TNF α ou ayant évalué son efficacité en cas d'échec à un autre anti-TNF α n'est à ce jour disponible.

La pegylation augmente la demi-vie en améliorant la stabilité de la structure moléculaire, la solubilité en solution aqueuse et la biodisponibilité.

Posologie : 2 inj de 200mg le même jour aux semaines 0, 2 et 4 puis 200mg toutes les 2 semaines dans la cuisse ou l'abdomen.

EI : proches des autres anti-TNF α dominés par des infections parfois graves et des cancers à long terme. Risque hémorragique important.

CI : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis ou infections opportunistes, insuffisance cardiaque modérée à sévère.

ASMR V (aucune)

[P juil et nov] [dossier CNHIM oct]

Vaccins

- **PREVENAR 13 SERINGUE PREREMPLIE DE 0,5 ML POUR INJ IM**

Vaccin pneumococcique osidique conjugué à 13 valences

Lab Wyeth

Liste I

En ville et à l'hôpital

Remb 65%

- Immunisation active pour la prévention des maladies invasives, pneumonies et otites moyennes aiguës causées par 13 des 91 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* chez le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans.

Calendrier vaccinal 2010 : remplace le vaccin à 7 valences

Enfants de 2 mois à 2 ans : 2 doses à 2 et 4 mois – Rappel à 12 mois sauf prématurés et nourrissons ayant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque, qui nécessitent 3 doses à 2, 3 et 4 mois avec un rappel à 12 mois

Enfants de 2 à 5 ans non précédemment vaccinés avec facteurs de risque de développer une infection invasive à pneumocoque : 2 doses à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose au moins 2 mois après

EI : réactions au site d'injection, fièvre, perte d'appétit, irritabilité, troubles du sommeil

Cons. 4°C

ASMR de même niveau que celle obtenue en 2002 et 2009 par PREVENAR 7

ASMR I (majeure) pour la prévention des infections invasives à *S. pneumoniae* (bactériennes et méningites) chez les enfants dont la vaccination est recommandée par le HCSP.

ASMR V (aucune) pour la prévention des otites moyennes aiguës et des pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic.

[VP juin] [P sept] [HAS]

- **MENVEO (flacon pdre + une seringue de solution) 0,5 ML POUR INJ IM**

Vaccin méningococcique polyosidique conjugué des sérogroupes A, C, W135 et Y

Lab Novartis vaccines

Liste I

A l'hôpital et centres de vaccinations (en cours)

NR

- Indiqué dans l'immunisation active des adolescents (âgés **de plus de 11 ans**) et des adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir la maladie invasive

- poso : reconstitution extemporanée, injection IM d'une dose unique de 0,5 ml.

- EI : douleur au site d'injection, céphalées, nausées.

- Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande que tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois reçoivent une dose de vaccin et que, en rattrapage et de façon transitoire les enfants, les adolescents et les adultes jusqu'à l'âge de 24 ans révolus soient également vaccinés.

- Selon le HCSP il faut respecter 1 délai de 3 ans après l'injection d'un vaccin non conjugué.

Cons. 4°C

ASMR V (aucune) par rapport à Mencevax

Ci-après la liste des vaccins méningococciques disponibles à partir de :

[http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20100625_vaccmeninMenveo.pdf]

[<http://www.afssaps.fr/var/afssaps-site/storage/original/application/106a4eed2e6281>]

[<http://www.meningo.org/fr/limitations.vaccines.php>]

Liste des vaccins méningococciques disponibles :

Spécialités	DCI	Indications	Schéma vaccinal	Laboratoire
VACCIN MENINGOCOCCIQUE A+C	vaccin polysidique sérogroupes A et C	à partir de 2 ans	Pour les adultes et enfants de plus de 2 ans : une seule dose (0,5 ml) de vaccin reconstitué IM ou SC. Revaccination : indiquée après 2 à 4 ans en fonction de l'âge du patient lors de la première dose, du risque d'exposition, et du sérotype impliqué	SANOI PASTEUR
MENINGITEC	vaccin oligosidique conjugué absorbé sérotype C	à partir de 2 mois	- Chez le nourrisson entre 2 et 12 mois : 2 doses de 0.5ml chacune administrée avec un intervalle d'au moins 2 mois et une dose de rappel dans le 2 ^{ème} année de vie, en respectant un délai d'au moins 6 mois entre la 2 ^{nde} dose et le rappel. - Chez l'enfant âgé de plus de 1 an, l'adolescent et l'adulte : une dose unique de 0.5 ml	WYETH (PFIZER)
MENJUGATEKIT	vaccin oligosidique conjugué absorbé sérotype C	à partir de 2 mois		NOVARTIS VACCINES
NEISVAC	vaccin polysidique conjugué absorbé sérotype C	à partir de 2 mois		BAXTER
MENCEVAX	vaccin polysidique sérotype A, C, W135 et Y	à partir de 2 ans	Une dose de 0,5 ml en SC Les sujets restant exposés à un risque accru de maladie méningococcique invasive peuvent être revaccinés	GSK
MENOMUNE	vaccin polysidique sérotype A, C, W135 et Y	à partir de 2 ans	- <u>Primovaccination</u> : 1 dose unique - <u>Revaccination</u> après 3 à 5 ans en cas d'exposition continue ou répétée à des épidémies	AVENTIS non commercialisé en France
MENACTRA	vaccin polysidique conjugué sérotype A, C, W135 et Y	à partir de 2 ans	Une dose unique de 0,5 ml en IM dans le muscle deltoïde	SANOI PASTEUR non commercialisé en France (dispo en ATU jusqu'en août 2010)
MENVEO	vaccin polysidique conjugué sérotype A, C, W135 et Y	à partir de 11 ans	Une dose unique de 0,5 ml en IM dans le muscle deltoïde	NOVARTIS VACCINES

Les vaccins polysaccharidiques non conjugués sont généralement peu immunogènes, en particulier avant l'âge de 2 ans (système immunitaire immature). La réponse immunitaire contre les polysides est thymo-indépendante et n'induit donc pas de mémoire immunologique. Ils confèrent une protection qui ne dure que 2 à 3 ans et ne diminuent pas le portage de la bactérie.

Les vaccins conjugués sont créés en couplant de manière chimique une protéine telle qu'une anatoxine diphtérique ou tétanique à un antigène polyside. Ils induisent une réponse immunitaire thymo-dépendante, réponse apparaissant dans la petite enfance (dès 2 mois). L'induction de la mémoire immunitaire permet une réponse immunitaire intense, de longue durée et ultérieurement d'un effet rappel. Ils diminueraient le portage de la bactérie et créeraient une immunité de groupe protégeant la population non vaccinée.

Un point d'histoire.....

En 2002, le HCSP recommande la vaccination méningococcique dans les situations à risque élevé d'infections invasives à méningocoque C, ce qui entraîne une baisse modérée de l'incidence de ces infections, inférieure cependant à celle observée dans les pays où cette vaccination était généralisée.

C'est pourquoi, fin 2009, le HCSP a généralisé cette vaccination à toutes les personnes âgées de 1 à 24 ans avec 1 seule dose (en même temps le vaccin a obtenu son remboursement à 65%)

La balance bénéfice/risque des différents vaccins est similaire et les EI sans gravité : réactions locales, fièvre, céphalées, nausées, vertiges...

La vaccination des nourrissons de moins de 1 an, qui requiert 3 doses, est efficace à partir de 2 mois, mais n'a pas été retenue en raison de la difficulté de l'intégrer au calendrier vaccinal.
[VP juin] [P sept 2009 juil et sept 2010]

Sortie de réserve hospitalière

Cancérologie

- **VEPESIDE 50 MG CAPSULE**

Etoposide

Liste I

Lab Genopharm

Prescription hospitalière
réservée oncologues et
hématologues

- Dérivé de la podophyllotoxine inhibiteur des topo- isomérasés.
- Indiqué dans le traitement des carcinomes embryonnaires du testicule, des cancers bronchiques à petites cellules, des choriocarcinomes placentaires, des cancers du sein antérieurement traités, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens et des leucémies aiguës.
- Posologie double par rapport à la voie parentérale, soit 100 à 300 mg/m²/jour, le plus souvent pendant 3 jours. Diminution de dose en cas d'IR.
- Nécessité d'une surveillance sanguine hebdomadaire durant le traitement. [VP fév]

- **IRESSA 250 MG CP**

Géfitinib

Liste I

Lab Astra Zeneca

Prescription hospitalière
réservée oncologues et
hématologues

- Médicament sous ATU depuis 2004 – Cytotoxique inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR
- Indiqué chez l'adulte dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR- TK
- Posologie : 1 cp/j
- Les cp peuvent être avalés avec un peu d'eau ou administrés après dispersion uniquement dans l'eau non pétillante, avec ou sans aliment, approximativement à la même heure.

ASMR IV (mineure) en 1^{ère} ligne, par rapport à carboplatine + paclitaxel et ASMR V en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne dans la prise en charge habituelle.

[VP fév] [P mars]

Infectiologie

- **MERONEM 1G PDRE POUR SOL INJ IV**

Méropénème

Liste I

Lab Astra Zeneca

Prescription hospitalière
Remb 65%

Cette sortie de la réserve hospitalière est associée à une extension d'indication
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes :
pneumonies, y compris pneumonies communautaires et nosocomiales ; infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ; infections des voies urinaires compliquées ; infections

intra-abdominales compliquées ; infections intra et post-partum ; infections compliquées de la peau et des tissus mous ; méningites bactériennes aiguës.

Nouvelle posologie : - adultes et enfants > 50kg : 500mg à 2g toutes les 8h

- enfants de 3 mois à 11 ans et jusqu'à 50kg : 10 à 40 mg/kg toutes les 8h

Profil d'EI des carbapénèmes : céphalées, diarrhée, nausées, prurit, érythème, plus rarement convulsions et réactions d'hypersensibilité [P nov]

Neurologie

- **VERSATIS 5% EMLATRES MEDICAMENTEUX cf QDN 2008**

Lidocaïne

Liste II

Lab Grünenthal

Indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes.

La lidocaïne ainsi appliquée a montré un effet antalgique local. Le mécanisme d'action serait lié à une stabilisation des membranes neuronales entraînant une diminution d'activité des canaux sodiques aboutissant ainsi à la diminution de la douleur.

Posologie et mode d'administration :

Appliquer les emplâtres sur la zone douloureuse une fois par jour ; les poils de la zone concernée doivent être coupés avec des ciseaux (ne pas raser).

Si nécessaire, les emplâtres peuvent être découpés à la taille requise avec des ciseaux avant d'enlever le film protecteur. Au total, utiliser 3 emplâtres au maximum en même temps.

L'emplâtre doit être appliqué tel quel, sur une peau sèche et non irritée (après cicatrisation des vésicules de zona) mais pas plus de 12 heures.

Il est nécessaire de respecter un intervalle de 12 heures avant l'application de l'emplâtre suivant.

N'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

ASMR IV (mineure)

[IL oct]

Radiologie

- **IOMERON 350 (ioméprol) 52,5G/150ML SOL INJ**

Produit de contraste iodé

[VP avril]

Changements d'indications et de posologies

Restrictions d'indications

Cardiologie :

- **FIBRATES : BEFIZAL (bezafibrate), LIPANOR (ciprofibrate), LIPANTHYL (fénofibrate), FENOCOR, LIPUR (gemfibrosil)**

En seconde intention lorsque les statines sont contre indiquées ou mal tolérées
Cf Pharmacovigilance

Dermatologie :

- **REGANEX (bécaplermine) GEL A 0,01% POUR USAGE LOCAL**

Facteur de croissance indiqué dans le traitement des plaies et ulcères diabétiques chroniques profonds d'origine neuropathique. Désormais CI chez les patients atteints de cancer
Cf Pharmacovigilance [VP mars, avril]

Hématologie :

- **KEPIVANCE (palifermin) 6,25 MG PDRE POUR SOL INJ**

Facteur de croissance humain des kératinocytes (KGF), agent détoxifiant dans le traitement anticancéreux

Indiqué dans la réduction de l'incidence, de la durée et de la sévérité de la mucite buccale, chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant une **radiochimiothérapie** myéloablative associée à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Ne doit pas être utilisé chez les patients recevant uniquement une chimiothérapie myéloablative préalable à une transplantation autologue de CSH (manque d'efficacité associé à une fréquence plus élevée des EI graves). *Cf Pharmacovigilance*

Un nouveau schéma posologique est associé *[VP mai]*

Neurologie / psychiatrie :

- **MODIODAL (modafinil) 100MG CP**

En raison d'EI psychiatriques (idées suicidaires, manies, hallucinations) et cutanés graves (syndrome de Stevens-Johnson) les indications doivent être restreintes à la narcolepsie uniquement. Ne plus prescrire dans les hypersomnies idiopathiques, somnolence diurne excessive résiduelle associée au syndrome d'apnées du sommeil en raison du rapport bénéfique/ risque jugé défavorable

CI chez les patients porteurs d'une hypertension modérée à sévère non contrôlée et chez les patients souffrant d'arythmie cardiaque. Cf *Pharmacovigilance*
Déconseillé chez l'enfant en raison du risque d'EI graves cutanés ou allergiques
[*le Pharmacien Hôpital n°267*] [*VP sept*]

- **MEPRONIZINE (acéprométazine, méprobamate) 10MG/400MG CP**

Cf *Pharmacovigilance*

ORL / Pneumologie

- **FLUIDIFIANTS / MUCOLYTIQUES (carbocystéine, acetylcystéine, benzoate de méglumine, héliidine)**

CI chez l'E < 2 ans : risque de majoration de l'encombrement bronchique
(Cf *retraits du marché, Pharmacovigilance*) [*P oct*] [*AFSSAPS Avril*]

- **ANTI-HISTAMINIQUES H1 DE PREMIERE GENERATION :
SIROP(méglumine+prométhazine), RHINATHIOL PROMETHAZINE SIROP
(carbocystéine+prométhazine), THERALENE 0.05%(alimémazine), TOPLEXIL
0.33MG/ML(oxoméazine) ET CHLORPHEN (chlorphéniramine), CALMIXENE
(pimétixène) PNEUMOREL 0,2% (fenspiride)**

CI dans le traitement de la toux à partir de mi-mars 2011 en raison du rapport bénéfice/risque défavorable chez le nourrisson de moins de 2 ans (avec des complications neuropsychiatriques, dépression respiratoire et potentialisation de l'effet sédatif augmentant le risque d'encombrement bronchique) [*Afssaps oct*]

- **CORTICOIDES : DEXAMETHASONE , HYDROCORTISONE HÉMISUCCINATE**

Les corticoïdes sont envisagés uniquement dans les trois premières semaines de vie chez les très grands prématurés dépendants d'une ventilation mécanique dans le seul but d'aider à l'extubation ou d'éviter une réintubation secondaire.

Les corticoïdes ne sont pas indiqués dans la prévention de la dysplasie broncho-pulmonaire.

La dexaméthasone est déconseillée en raison de son effet délétère sur le développement neurocognitif. [*Afssaps oct*]

Rhumatologie:

- **BI-PROFENID (kétoprofène) LP 100 MG CP SECABLE :**

La forme LP 100 mg remplace le LP 150 mg retiré du marché. En application des recommandations de l'Agence Européenne établissant la posologie journalière maximale de kétoprofène à 200mg/j, soit 2 cp à 100mg

Indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans dans le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës (lombalgies, tendinites), et le traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment de la polyarthrite rhumatoïde.

Perd son AMM dans la migraine : mise à disposition de PROFEMIGR dans l'indication "crise de migraine avec ou sans aura" chez les patients > 15 ans

Cf *Pharmacovigilance*

[*IL sept*]

- **PROFEMIGR (kétoprofène) 150MG CP SECABLES**

Il est recommandé de prendre le traitement le plus tôt possible, dès le début de la crise

Débuter le traitement par ½ cp (soit 75 mg)

L'efficacité est généralement significative dans les 2 heures qui suivent la prise

En cas d'inefficacité de la dose de 75 mg, une dose de 150 mg (soit 1 cp) pourra être prise lors d'une crise suivante

Si un patient n'est pas soulagé après la première prise, une seconde dose (qu'elle soit de 75 mg ou de 150 mg) **ne doit pas être prise au cours de la même crise**. Toutefois, la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit ni un AINS, ni de l'aspirine

Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent ou si une nouvelle crise débute dans la même journée :

- Si la dose initiale était de 75 mg, une deuxième dose de 75 mg peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 12 heures entre les 2 prises

- Si la dose initiale était de 150 mg, une deuxième dose ne doit pas être prise au cours des 24 heures suivant la dose initiale. Toutefois, la crise peut être traitée avec un autre traitement (qui ne soit ni un AINS ni de l'aspirine)

Dose max : 150 mg/j

[VP, LIO déc] [Thériaque]

Extensions d'indications

Cancérologie :

- **YONDELIS (trabectédine) 0,25 ET 1 MG PDRE POUR SOL A DILUER POUR PERF**

En association avec la doxorubicine liposomale pégylée, dans le cancer de l'ovaire récidivant sensible au cisplatine

L'association augmente la fréquence d'EI graves , surtout digestifs, hématologiques et hépatiques

Déjà indiqué dans le sarcome des tissus mous évolué, en 2^{ème} intention (QDN 08 p 3)

Réservé à l'usage hospitalier. Prescription restreinte. L'agrément aux collectivités est conditionné au respect d'une organisation définie.

[VP janvier] [P déc]

- **CAMPTO (irinotécan) 40 MG/2ML, 100MG/5ML ET 300 MG/15ML INJ**

Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable, en association avec la capécitabine (XELODA), avec ou sans bévacizumab (AVASTIN), dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer colorectal métastatique.

Pour mémoire, CAMPTO était déjà indiqué dans le cancer colorectal avancé.

Prescription hospitalière - Prescription restreinte - Demande de rétrocession en cours pour l'extension ci-dessus.

[VP janvier]

- **MABTHERA (rituximab) 100 MG/10ML ET 500 MG/50ML SOL INJ A DILUER POUR PERF**

En association à une chimiothérapie dans la **leucémie lymphoïde chronique (LLC)**, en 1^{ère} et 2^{nde} ligne

Rappel : dans la LLC symptomatique pour laquelle un traitement est indiqué, la référence en 1^{ère} ligne est l'association rituximab, fludarabine, et cyclophosphamide

Hydratation appropriée et uricostatiques 48 heures avant instauration du traitement afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes $> 25.10^9/l$, une prémédication par 100 mg de prednisone/prednisolone IV est recommandée peu avant la perfusion

Prescription hospitalière - Prescription restreinte – Rétrocédable - 1^{ère} perfusion en milieu hospitalier

[P déc]

- **HERCEPTIN (trastuzumab) 150 MG PDRE POUR SOL A DILUER POUR PERF IV**

Anticorps monoclonal antinéoplasique désormais indiqué dans le **traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique avec surexpression tumorale de HER2** (confirmée par une méthode précise et validée) en association à la capécitabine ou au 5 FU et au cisplatine chez les patients non préalablement traités pour leur maladie métastatique.

Prescription hospitalière - Prescription restreinte – Rétrocédable - 1^{ère} perfusion en milieu hospitalier

[VP fév] [P oct]

- **AVASTIN (bévacicumab) 100 ET 400 MG SOL A DILUER POUR PERF IV – RES. HOPITAL**

Nouvelle indication, en traitement de **1^{ère} ligne dans le cancer du sein métastatique en association avec le docétaxel/TAXOTERE**.

Réservé à l'usage hospitalier – Prescription restreinte

Cf Pharmacovigilance

[P mars]

- **TARCEVA (erlotinib) 150 MG CP PELLICULES :**

Désormais indiqué en monothérapie dans le **traitement de maintenance** des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules) chez les patients stabilisés après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

Posologie moyenne recommandée 150 mg au moins une heure avant ou 2h après un repas.

Prescription hospitalière - Prescription restreinte

[VP juin]

- **DECAPEPTYL (triptoréline) LP 22,5 MG Poudre et solvant PR SUSP INJ IM**

S'ajoute au dosage 11,25 mg et permet 1 inj tous les 6 mois

Analogue de la GnRH utilisé dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique. Un autre analogue de la GnRH le dégarelix/FIRMAGON est disponible depuis février 2010. Il s'administre tous les mois.

[VP fév] [P juil]

Cardiologie :

- **CRESTOR (rosuvastatine) 5, 10 ET 20MG CP PELLICULES**

Prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez les patients à haut risque, en complément de la correction des autres facteurs de risque

En pratique, pravastatine et simvastatine restent les statines de choix dans cette indication

[P déc]

- **MICARDIS ET PRITOR (telmisartan) 40 ET 80 MG CP**

Désormais indiqué en prévention cardiovasculaire, pour la réduction de la morbidité chez les patients présentant une maladie athérombotique connue ou un diabète de type 2 avec une atteinte d'organe cible documentée

[VP fév]

- **TAREG (valsartan) 40MG, 80MG 160MG CP**

Obtention d'une indication en pédiatrie pour le traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans

Posologie : en pratique, la posologie initiale recommandée est fonction du poids de l'enfant.

La dose sera à adapter en fonction de la réponse tensionnelle

- de 18 à 35 kg : 40mg en 1 prise par jour ; dose max de 80mg

- de 35 kg à 80 kg : 80mg en 1 prise par jour ; dose max : 160mg

- de 80 kg à 160 kg : 80mg en 1 prise par jour ; dose max : 320mg

[IL sept]

- **COZAAR (losartan) 50 ET 100 MG CP** sécables pour le dosage à 50 mg

En seconde intention dans l'HTA essentielle chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 16 ans après échec aux bêta-bloquants et certains diurétiques

Posologie : entre 20 et 50 kg : 25 mg/j - > 50 kg : 50 mg/j

NB : la prise en charge de l'HTA de l'enfant diffère peu de celle de l'adulte, mais on manque de formes pédiatriques

[P avril]

- **ADCIRCA (tadalafil) 20MG CP**

Vasodilatateur, inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5. (déjà connu sous le nom de CIALIS® 2,5mg ; 5mg ; 10mg ; et 20mg indiqué dans le traitement de la dysfonction érectile).

Indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III, selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique ou associée à une connectivite, maladie due au dérèglement du système immunitaire qui porte atteinte au tissu conjonctif.

Posologie : 40mg/j en 1 prise avec ou sans nourriture

Rétrocédable, prescription hospitalière réservée aux pneumologues, cardiologues et internistes

ASMR V (aucune)

[P juil]

Gastro-entérologie :

- **INEXIUM (esomeprazole) 10MG SACHET DE GRANULES GASTRORESISTANTS POUR SUSP BUV**

Forme pédiatrique, dans le RGO de l'enfant de 1 à 11 ans

Le contenu du sachet est dispersé dans l'eau. Pas d'eau gazeuse

Attendre quelques minutes que la suspension s'épaississe avant de l'avaler. Ne pas mâcher, ni croquer les granulés

[VP avril]

- **MOPRAL (oméprazole) 10 ET 20MG GELULE**

Indiqué chez l'enfant de plus de 1 an pesant plus de 10 kg dans le traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien (RGO)

Posologie : 10 à 40 mg/j selon l'âge et le poids pendant 2 à 4 semaines. Les gélules peuvent être ouvertes. Auparavant : "oesophagite érosive ou ulcéralive symptomatique par RGO"

- Mise à disposition de MOPRALPRO (oméprazole cp 20 mg) sans ordonnance. Indication : traitement du RGO de l'adulte. Boîte de 7 ou 14 comprimés. Poso : 1cp /j pendant 14 jours.

En effet, l'oméprazole est "délisté" si la quantité maximale remise au public est ≤ 280 mg

Cf Pharmacovigilance [LIO] [P mai et déc]

- **PANTOLOC CONTROL (pantoprazole) 20 MG CP GASTRO-RESISTANTS :**

Indiqué dans le traitement à court terme des symptômes du RGO chez l'adulte. Conseil

Posologie : 20 mg/j **pendant 4 semaines maximum**.

[Ne pas banaliser une prise d'IPP, conseil du pharmacien nécessaire pour rappeler au patient de consulter son médecin si les symptômes persistent après 4 semaines de traitement]

= INIPOMP-EUPANTOL *[VP juin]*

- **ONSENAL (célécoxib) 400MG GELULES** [du même laboPFIZER]

Le celecoxib, déjà commercialisé sous le nom de CELEBREX, est commercialisé sous le nom d'ONSENAL. dans la polypose adénomateuse familiale (évolue toujours en cancer colorectal).

L'administration de fortes doses (800mg/j en 2 prises) vise à réduire le nombre de polypes, ce qui n'empêche pas le traitement chirurgical et la surveillance par endoscopie

Le RCP mentionne que le célécoxib n'a pas montré de diminution du risque de cancer

Non remboursé - Non agréé aux collectivités

[VP nov] [P nov]

Hématologie :

- **ACTILYSE (altéplase) 2MG PDRE ET SOLVANT POUR SOL INJ**

Indiqué dans le traitement thrombolytique des cathéters veineux centraux occlus y compris ceux utilisés dans l'hémodialyse

Seul dosage recommandé dans cette indication

Après échec de l'héparine, l'efficacité thrombolytique de l'altéplase semble un peu supérieure à celle de l'urokinase sans risque hémorragique accru. Le dosage et le conditionnement sont mieux adaptés que ceux d'ACTOSOLV/UROKINASE selon l'HAS

Dose max : 2mg

Cons 4°C

Réservé à l'usage hospitalier *[IL mai] [P juin]*

Infectiologie :

- **APTIVUS (tipranavir) 100MG/ML SOL BUV ET 250MG CAPSULE MOLLE**

Coadministré avec le ritonavir à faible dose dans le traitement de l'infection par le VIH-1 avec d'autres antirétroviraux chez l'enfant et l'adolescent lourdement prétraités ayant des virus multirésistants aux antiprotéases, sous forme buvable entre 2 ans et 12 ans, et de capsules molles ensuite

Posologie :

- pour les capsules molles : 500mg de tipranavir avec 200mg de ritonavir 2 fois/j
 - pour la solution buvable : 375mg/m² de tipranavir avec 150mg/m² de ritonavir 2 fois/j
- La solution buvable n'est pas commercialisée au 1/06/2010.
Prescription initiale hospitalière [P juil]

- **VIREAD (ténofovir disoproxil) 245MG CP PELLICULES**

Désormais indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique décompensée de l'adulte

Posologie : 1 cp/j au cours d'un repas [VP, IL déc]

- **VIRAFERON (peginterferon α 2b) et REBETOL (ribavirine)**

Extension d'indication **chez l'enfant** à partir de 3 ans atteint d'hépatite C chronique à la dose de 60 mcg/m² - avec un avantage pratique d'une injection hebdomadaire au lieu de 3 avec un interféron non pegylé - et 15mg/kg/j de ribavirine par voie orale en 2 prises/j au moment des repas. Néanmoins, il existe des préoccupations concernant la croissance [P nov]

Neurologie :

- **COPAXONE (glatiramère) 20MG SER PRE-REMPLE SC**

Après un premier événement clinique bien défini et si haut risque de développer une sclérose en plaques (SEP)

Déjà autorisé en cas de SEP évoluant par poussées

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie – Médicament d'exception

[P avril]

- **EPITOMAX (topiramate) 15, 25 ET 50 MG GELULE ET 50, 100 ET 200MG CP**

Est indiqué :

➔ Dans le **traitement prophylactique** de la migraine chez l'adulte après évaluation des alternatives thérapeutiques pour le dosage à 15mg (déjà indiqué pour les 25 et 50mg)

➔ Dans les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut

Etait déjà indiqué :

➔ En monothérapie ou en association chez l'adulte et l'enfant > 2 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées

[VP avril]

- **KEPPRA (lévétiracétam) 100MG/ML SOL BUV FLACON 150ML**

A partir de 1 mois

Dans le cadre de cette extension d'indication en pédiatrie, 2 nouvelles présentations destinées à l'administration chez les enfants de moins de 4 ans sont disponibles :

- Nourrisson de 1 à 6 mois : flacon de 150 ml avec seringue doseuse de 1 ml graduée tous les 0,05 mL (soit tous les 5 mg)

- Nourrisson de plus de 6 mois à l'enfant de moins de 4 ans : flacon de 150 ml avec seringue doseuse de 3 mL graduée tous les 0,1 ml (soit tous les 10 mg)

Ces présentations s'ajoutent au flacon de 300 ml avec seringue doseuse de 10 ml graduée tous les 0,25ml (qui remplace la seringue graduée en mg), destiné à l'enfant de plus de 4 ans, l'adolescent et l'adulte

Il faudra veiller à ce que les prescriptions rédigées en mg, **mentionnent bien l'équivalence de la posologie en ml** [LIO, IL, VP déc] [P avril] [HAS]

- **BOTOX (toxine botulique A) 50, 100 et 200UI PDRE PR SOL INJ IM OU ID**

Chez les **enfants de 2 ans et plus**

Précédemment indiqué dans le traitement de la déformation dynamique du pied équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale. Désormais il est également indiqué dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs. Les injections doivent être effectuées par des praticiens hospitaliers

Liste I - Réserve hospitalière [P nov]

ORL/Pneumologie :

- **ASMELOR NOVOLIZER (formotérol) PDRE POUR INH BUCCALE**

Bêta 2 stimulant d'action prolongée désormais indiqué dans le traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients présentant une BPCO nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action

Auparavant, la seule indication était l'asthme

Ce dispositif Novolizer inhalateur de poudre en cartouche utilise le formotérol déjà commercialisé en gélule (Foradil). Sont aussi commercialisés sous forme de poudre avec un dispositif inhalateur : l'indacatérol (Onbrez Breezhaler), et le salmétérol (Serevent Diskus)

Cf nouveaux principes actifs [P janvier]

- **ARIDOL (mannitol) 5, 10, 20, 40 MG PDRE POUR INHALATION EN GELULE TEST A VISEE DIAGNOSTIQUE**

Indiqué dans l'identification de l'hyperréactivité bronchique chez les sujets dont le VEMS (volume expiratoire maximal au cours de la première seconde) basal est supérieur ou égal à 70% des valeurs théoriques. C'est le premier **test d'hyperréactivité bronchique** sous forme de poudre pour inhalation présenté sous forme de kit ne nécessitant pas de matériel supplémentaire.

Le mannitol en inhalation augmente l'osmolarité au sein des voies aériennes, entraînant la libération de différents médiateurs de la broncho-constriction (histamine, leucotriènes, prostaglandines...) à partir des cellules inflammatoires présentes dans les voies aériennes

Posologie : l'opération commence avec la gélule sans mannitol pour la détermination du VEMS basal. Elle est répétée ensuite en faisant inhaler successivement les gélules à 10 mg, puis 20 mg 40 mg de mannitol. Dose cumulative maximale : 635mg

EI : céphalées, douleurs pharyngées, toux (nécessité d'arrêter le test), rhinorrhée, irritation de la gorge, rhinopharyngites, infections des voies respiratoires hautes, aggravation de l'asthme, dyspnée, nausées, douleur abdominale haute, diarrhée, vomissements, fatigue, oppression thoracique et douleurs rachidiennes

Réservé à l'usage hospitalier – ASMR IV [HAS oct]

Psychiatrie :

- **ZOLOFT (sertraline) 25 ET 50 MG GELULE**

- Désormais indiqué dans :

- ✓ l'état de stress post-traumatique
- ✓ le trouble de l'anxiété sociale
- ✓ le trouble panique avec ou sans agoraphobie

- Posologie : traitement débuté à la dose de 25 mg/j puis augmenté à 50 mg/j au bout d'une semaine. Chez les non répondeurs, une augmentation de dose est envisageable par palier de 50 mg à intervalle d'au moins une semaine jusqu'à une dose de 200 mg/j [P fév]

- **HALDOL (haloperidol) 2 MG/ML SOL.BUV :**

- Nouveau libellé des indications reprenant les indications de la sol buv à 0,5 mg/ml, retirée du marché en 2007 : "traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles. Chez l'adulte et l'enfant >3 ans : chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette" [P juin]

Rhumatologie :

- **ORENCIA (abatacept) 250 MG PDRE A DILUER POUR PERF**

Nouvelle indication dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérée à sévère en association au MTX chez l'enfant > 6 ans ayant une réponse insuffisante aux autres traitements (incluant au moins un anti TNF) [VP mars]

Divers :

- **GADOVIST (gadobutrol) 1 MMOL/ML SOL INJ IV EN SERINGUE PREREMPLIE**

- Indication élargie à l'enfant de 7 ans et plus [VP janvier, fév]

- **OXYCONTIN LP, OXYNORM, OXYNORMORO (oxycodone) TOUTES FORMES**

Auparavant indiqués dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse uniquement. Nouveau libellé d'indication au 09/07/2010 : traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs cancéreuses [IL août]

- **NUROFEN (ibuprofène) 200 MG CP**

L'indication dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs est étendue à **l'enfant de plus de 20 Kg, soit environ 6 ans**
Parallèlement mise à disposition de :
[VP fév]

- **ADVILEFF (ibuprofène) 200MG CP EFFERVESCENTS**

En conseil chez l'enfant pesant plus de 20kg et chez l'adulte
Mauvais goût masqué grâce à une encapsulation dans un sel de potassium [LIO août]

- **ACTIFED ALLERGIE CETIRIZINE 10 MG CP ET HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE 10 MG CP**

Dorénavant indiqué chez l'enfant à **partir de 6 ans**
Posologie : ½ cp 2 fois/j [VP janvier]

- **ARIXTRA (fondaparinux sodique) 2.5MG/0.5ML SOL INJ SC OU IV**

Désormais indiqué dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée. La dose recommandée est de 2.5mg/j en SC pendant 30 à 45 jours. Auto-administration possible par le patient. [VP nov]

Modification du schéma posologique

- **RETROVIR (zidovudine) CP, GELULES, SOL BUV**

Diminution du nombre de prises à 2/j, y compris chez l'enfant.

Les modifications de la posologie sont dues au changement de mode de calcul : la dose n'est plus rapportée à la surface corporelle, mais au poids

[P avril]

- **VACCINS VARICELLEUX (VARILIX-VARIVAX)**

2 doses au lieu d'une entre 1 et 12 ans, pour une protection optimale

[P Avril]

- **FORSTEO (tériparatide) fragment recombinant de la PTH humaine 20 µG/ 80 µL SOL INJ SC**

La durée totale maximale de traitement passe de 18 à 24 mois.

Ce traitement ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient

[P janvier]

- **FASLODEX (fulvestrant) 250MG/5ML SERINGUE PRE-REMPLEIE IM**

Antiestrogène indiqué dans le cancer du sein

Auparavant 250mg 1 fois par mois, désormais 500mg 1 fois par mois avec 1 dose supplémentaire de 500mg 2 semaines après la dose initiale

[IL août]

***Divers (nouvelles formes/nouveaux dosages,
changement de composition, nouvelles
associations, nouvelle présentation, changement
de noms, nouvelles copies)***

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

Nouvelles formes - Nouveaux dosages

• **4 NOUVELLES FORMES ET DOSAGES PEDIATRIQUES**

- **MODIGRAF (tacrolimus) 0,2 ET 1 MG SACHETS POUR SUSP BUV**

Immunosuppresseur

(Prograf : forme à libération immédiate - Advagraf : forme à libération prolongée, soit 3 noms pour une spécialité!) [IL] [P juil]

- **SINGULAIR (montelukast) 4MG GRANULES POUR SUSP BUV**

A côté des comprimés à 5mg et des comprimés à croquer à 10mg

Indiqué :

- dans le traitement de l'asthme persistant léger à modéré, en association avec les corticoïdes, pour les E de moins de 6 mois
- dans le traitement préventif de l'asthme d'effort pour les enfants à partir de 2 ans
- en monothérapie de 2^{ème} ligne dans l'asthme persistant léger [P mai]

- **SUSTIVA (efavirenz) 100 MG GELULES**

Remise à disposition en ville et à l'hôpital d'une forme pharmaceutique utile aux enfants, supprimée en 2008 pour des raisons commerciales

Avantage des gélules à 100 mg :

- 2 fois moins de gélules à avaler qu'avec celles à 50 mg.
- sol buv parfois mal acceptée (goût désagréable).
- ouverture possible des gélules [P avril]

- **PREZISTA (darunavir) 75 ET 150MG CP**

2 prises/j au cours des repas

- entre 20 et 30kg : 375mg de darunavir et 50mg de ritonavir
- entre 30 et 40kg : 450mg de darunavir et 60mg de ritonavir
- à partir de 40kg : 600mg de darunavir et 100mg de ritonavir

[P juil]

• **ZYPADHERA (olanzapine pamoate) 210, 300 ET 405 MG LP PDRE ET SOLVANT POUR SUSP INJ IM PROFONDE**

- Traitement de maintien des adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement
- Après chaque injection, les patients doivent être surveillés dans un établissement de soins pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes d'un surdosage (delirium, sédation, symptômes extrapyramidaux, ataxie, vertiges, convulsions...) [VP fev] [P mars]

- **SEROPLEX (escitalopram) 20MG/ML SOL BUV**

- S'ajoute aux cp à 5, 10, 15 et 20 mg [P mai]

- **SIFROL (pramipexole) 0,26 ; 0,52 ; 1,05 ET 2,1MG CP LP**

- S'administre 1 seule fois/j

- S'ajoute aux comprimés à libération immédiate à 0,18 et 0,70 mg. La substitution peut se faire du jour au lendemain à la même posologie quotidienne. Un réajustement de la posologie est parfois nécessaire

- Agoniste dopaminergique indiqué dans la maladie de Parkinson mais pas dans le syndrome des jambes sans repos (à la différence des comprimés à libération immédiate)

[LIO mai, VP avril] [P sept]

- **NORVIR (ritonavir) 100MG CP PELLICULES**

Remplace les capsules molles

Se conservent à température ambiante (contrairement aux capsules molles)

Ne pas mâcher, couper ou broyer [IL juil]

- **COZAAR (losartan) 500MG/240ML PDRE POUR SUSP BUV (2,5mg/ml)**

S'ajoute aux comprimés à 50 et 100mg. Mêmes indications et mêmes posologies

Une fois reconstituée elle se conserve 4 semaines au réfrigérateur [LIO oct]

- **INTANZA (vaccin grippal saisonnier) 15 μ G/0,1ML SUSP INJ INTRADERMIQUE**

Vaccin grippal inactivé trivalent à injecter par voie intradermique qui est annoncé pour la saison 2010-2011. Sa composition est la même que Vaxigrip de la même firme SANOFI PASTEUR MSD

Par rapport à une injection intramusculaire ou sous-cutanée, l'injection intradermique améliore la réponse immune, mais il n'est pas démontré qu'elle diminue la mortalité, ni les complications cliniques ni les épisodes de grippe, alors que les réactions au site d'injection sont plus fréquentes et plus intenses

Cons. 4° [P sept]

- **COOLMETEC (olmésartan, hydrochlorothiazide) 40MG/12,5MG ET 40MG/25MG CP PELLICULES**

Ces nouveaux dosages s'ajoutent à ceux de 20mg/12,5mg et 20mg/25mg cp

Risque de confusion [VP sept] [IL sept] [P déc] [P juin]

- **DOLENIO (glucosamine) 1178MG CP ET OSAFLEXAN 1178MG SACHET CF VOLTAFLEX, FLEXEA 625 MG CP, ET STRUCTOFLEX 625MG GELULE**

Indiqué dans le soulagement des symptômes de la gonarthrose légère à modérée. Le dosage à 1178 mg autorise la prise d'un unique cp ou sachet /j (pendant ou en dehors des repas)

ASMR V (aucune)

[P, VP, LIO sept] [P sept] [HAS]

- **CAYSTON (aztréonam) 75MG POUDRE ET SOLVANT POUR SOL. POUR INHALATION PAR NEBULISEUR**

A l'hôpital, prescription initiale hospitalière semestrielle

Indication : infections pulmonaires chroniques dues à Pseudomonas aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus.

Troisième antibiotique inhalé dans la mucoviscidose après la tobramycine (TOBI) et la colistine (COLIMYCINE). CAYSTON est administré par inhalation durant une période de 2 à 3 minutes. CAYSTON ne doit être utilisé avec aucun autre nébuliseur. Il ne doit être mélangé à aucun autre médicament dans le combiné du nébuliseur Altera. Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque dose de CAYSTON. Pour les patients recevant plusieurs thérapies respiratoires, l'ordre recommandé est : 1) bronchodilatateur, 2) kinésithérapie de drainage, 3) autres médicaments inhalés et 4) CAYSTON.

Posologie : 75mg 3 fois/j pendant 28 jours.

EI : Toux, sensations de gêne respiratoire et de sifflements

[P oct, Gilead Sciences Canada, Inc. sept 09]

- **ORDIPHA (azithromycine) 500 MG CP DISPERSIBLES SECABLES**

Indiqué chez l'adulte dans le traitement des angines à streptocoque A bêta-hémolytique en alternative aux bêtalactamines, des surinfections des bronchites aiguës, des exacerbations des bronchites chroniques, des infections stomatologiques.

Pour les patients qui ont des difficultés à avaler

[P nov]

- **IZILOX (moxifloxacin) 400 MG/250ML SOL PR PERF IV**

Indiqué dans le traitement des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsque les antibiotiques, habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés. Réservé à l'usage hospitalier.

Poso : 400 mg administrés 1 fois par jour en perfusion à débit constant sur 60 minutes. Relais par voie orale en fonction du contexte clinique.

L'HAS a émis un avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication "infections compliquées de la peau et des tissus mous"

ASMR V (aucune)

[VP nov]

- **IMETH (méthotrexate) 10 MG CP SECABLES**

Indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte, les formes sévères de psoriasis vulgaris et l'arthrite psoriasique sévère

[VP nov]

- **LEVITRA (vardenafil) 10 MG CP ORODISPERSIBLES**

S'ajoute aux comprimés pelliculés à 5mg, 10mg et 20mg

Attention le comprimé orodispersible à 10mg n'est pas bioéquivalent au comprimé pelliculé à 10mg

Placer sur la langue, où le comprimé se dissout rapidement, et avaler sans liquide

Dose max : 1cp/j

[VP nov]

- **TEVALGIESPRAY (diclofenac) 4% SOL PR PULVERISATION CUTANEE**

Indiqué dans la douleur légère à modérée et l'inflammation consécutives à un traumatisme aigu sans lésion associée

Poso : à partir de 15 ans. Au max 5 pulvérisations 3 fois par jour (8mg de diclofénac par pulvérisation soit 40mg/g de solution équivalent à une concentration de 4%)

Non remboursé Sécurité sociale et non agréé aux collectivités

Attention : même en application locale les AINS sont à éviter pendant la grossesse

[P nov]

- **DORIBAX (doripénème) 250MG PDRE PR SOL PR PERF**

Il s'ajoute à Doribax® 500mg poudre pour solution pour perfusion

Il est indiqué chez dans le traitement des pneumonies nosocomiales, des infections intra-abdominales et des voies urinaires compliquées

[VP déc]

Changement de composition

- **NEXPLANON (étonogestrel) 68MG IMPLANT SOUS-CUTANE**

Nexplanon®, nouveau nom d'Implanon®, est un implant contraceptif sous-cutané constitué d'un nouvel applicateur conçu pour faciliter son insertion sous-cutanée. La formulation contient désormais du *sulfate de baryum* le rendant radio-opaque facilitant ainsi sa localisation par radiographie et scanner.

[IL déc]

Nouvelles associations

- **DUOPLAVIN (clopidogrel + acide acétylsalicylique) 75MG/75MG ET 75MG/100MG CP**

AMM européenne dans la prévention des événements liés à l'athérombose, l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q ou avec sus-décalage du segment ST

[VP avril] [P déc]

- **EXFORGE HCT (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) 5/160/12.5MG OU 5/160/25MG OU 10/160/12.5MG OU 10/160/25MG CP PELLICULES**

Trithérapie antihypertensive.

Poso : 1cp/j le matin. Dose max : 10/320/25mg.

! multiplicité des dosages avec des conditionnements peu différents ⇒ **Risque de confusion**

[IL juin] [P nov]

Nouvelle présentation

- **EBIXA (mémantine) 5MG/DOSE = pression SOL BUV**

Le doseur de la forme buvable est devenu une pompe

! Une pression de la pompe délivre 10 fois plus de mémantine qu'une goutte de l'ancien flacon compte gouttes

! Lors de la 1^{ère} utilisation, le flacon doit être amorcé par 5 pressions

Cf Pharmacovigilance

[p sept]

Changements de noms

- **ADIXONE (fludrocortisone) 50 µG CP SECABLE**

- Remplace la préparation hospitalière **Fludrocortisone AP-HP 50 µg cp**. Les cp à 10 µg ont toujours le statut de préparation hospitalière et sont toujours commercialisés par l'AGEPS (ex PCH)

- Minéralocorticoïde indiqué dans la substitution au long cours lors d'insuffisance corticosurrénalienne en association avec un glucocorticoïde

- Surveillance régulière de la PA, kaliémie, natrémie et activité rénine plasmatique pour ajuster la posologie minimale efficace

[P mars]

- **SEDACOLLYRE CETHEXONIUM 0,025 % COLLYRE**

Nouveau nom de BACTYL collyre

Les 3 composants, dont l'oxédrine vasoconstrictrice, sont remplacés par du bromure de céthéxonium, un ammonium quaternaire antiseptique

Utilisable chez l'adulte et l'enfant [VP, LIO janvier] [thériaque]

Nouvelles copies

- **ONYTEC (ciclopirox) 80MG/ 6,6ML VERNIS A ONGLE HYDROSOLUBLE**

Antifongique local indiqué dans les onychomycoses légères à modérées sans atteinte de la matrice unguéale, provoquées par des dermatophytes et /ou d'autres champignons sensibles au ciclopirox.

Son efficacité est similaire à celle de MycoSter 8%, insoluble dans l'eau. Il s'applique 1 fois/j au coucher. Eviter tout lavage pendant 6 heures après l'application.

Remb : 35%

[VP sept] [LIO août] [HAS] [P nov]

- **CURANAIL (amorolfine) 5% vernis - Conseil**

Id LOCERYL sur prescription – 1 application/semaine

A éviter chez la femme enceinte. Comme le ciclopirox

[P juil]

- **LEELOO Gé et LOVAVULO Gé (éthinyloestradiol 20µg+lévonorgestrel 100µg) CP**

Contraception orale microdosée

Posologie : 1 comprimé/j à peu près à la même heure pendant 21 jours consécutifs sur 28

C'est une association estroprogestative un peu moins dosée que les spécialités préexistantes :

Minidril, Ludeal (30/150), Adépal (30-40/150-200), Trinordiol et Daily (30-40/50-75-125).

Le princeps n'est pas commercialisé en France

[P oct] [VP, LIO nov]

- **ZIKIALE Gé (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) 30/150 µg cp**

Copie de MINIDRIL [P déc]

- **DESOBEL Gé (éthinyloestradiol et désogestrel) 20 OU 30 µG/150 µG CP**

Copie de CYCLEANE [VP fév]

Pharmacovigilance

Effets allergiques et cutanés

A l'occasion de l'extension d'indication du PROTOPIC® (**tacrolimus** pommade) au traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère, les prescripteurs ont reçu une lettre insistant sur la tolérance, les modalités de prescription et de suivi. Les principaux risques sont infections cutanéomuqueuses herpétiques, lésions cutanées malignes et lymphomes. L'effet sur le système immunitaire en développement de l'enfant n'est pas connu, ce qui incite chez eux à une prudence encore plus grande. Ainsi, la prescription se fera en seconde intention, le traitement initial en cures courtes, le traitement d'entretien respectant un délai de 2-3 jours entre les applications. Une réévaluation à 12 mois de la nécessité du traitement est nécessaire pour tous les patients, basée pour les enfants sur le suivi clinique lors de l'interruption momentanée de Protopic® (*Afssaps et Astellas Pharma 11 février 2010*).

Devant la persistance d'éruptions cutanées graves et d'hypersensibilité rapportées sous **lamotrigine** (LAMICTAL®), l'Afssaps a rappelé les recommandations principales visant à limiter ce risque figurant dans le RCP du Lamictal® et de ses génériques : augmentation progressive de la posologie, adaptation posologique si co-prescription avec valproate, divalproate de sodium ou valpromide, arrêt immédiat de la lamotrigine en cas de symptômes d'hypersensibilité si une autre étiologie ne peut être établie. Les patients et leur famille doivent être informés du risque et de la nécessité de consulter en cas de survenue de symptômes évocateurs (*Afssaps 2 février 2010*).

La **propolis** est un produit des abeilles, traditionnellement utilisé pour ses propriétés dites "anti-inflammatoires et antibactériennes" dans des affections ORL et cutanées bénignes, sans efficacité démontrée. Un bilan des notifications à la pharmacovigilance italienne et quelques observations publiées ont rapporté à ce produit diverses manifestations d'hypersensibilité à type d'oedèmes, réactions cutanées et respiratoires, ainsi que des insuffisances rénales réversibles. A prendre en compte dans le rapport bénéfice/risque avant de le conseiller à visée thérapeutique (*Revue Prescrire mars 2010*).

Le **bufexamac** (PARFENAC® crème) est un AINS disponible depuis 1974 qui restait en France indiqué dans le traitement symptomatique du prurit provoqué par des inflammations cutanées. Plusieurs enquêtes de pharmacovigilance conduites depuis 1990 devant la survenue d'allergies de contact parfois graves, avaient mené à sa contre-indication en 1997 dans l'eczéma de contact, la dermatite atopique et les brûlures. Les données les plus récentes montrent malgré ces mesures un nombre d'effets indésirables cutanés important. Par ailleurs il subsiste une utilisation hors AMM et sans avis médical. La réévaluation européenne, au vu également de données d'efficacité très limitées, a conclu à un rapport bénéfice/risque devenu défavorable et demandé le retrait des AMM de tous les médicaments contenant du bufexamac en Europe. L'AMM de Parfenac® a été retirée en France et ce médicament n'est plus disponible depuis le 14 septembre 2010 (*Afssaps 23 avril et 14 septembre 2010*).

Le marché des **produits injectables de comblement des rides** est en constant développement, avec en France environ 80 produits commercialisés par 25 fabricants. Ils ont le statut de dispositif médical et peuvent être classés en 3 catégories principalement selon leur durée de présence dans l'organisme : résorbables, lentement résorbables, non résorbables. Les risques les plus fréquents associés à leur utilisation sont immédiats (hématome, érythème), retardés (pigmentation, allergie) ou liés aux conditions d'asepsie de l'injection (infection). D'autres risques tardifs très rares, tels que les granulomes et nécroses sont associés notamment aux produits lentement ou non résorbables. Ils concernent de 0.1 à 1% des patients traités et peuvent survenir de quelques jours à plusieurs années après l'injection du produit. Ils sont parfois réactivés par d'autres produits ou traitement locaux. A ce jour, l'Afssaps déconseille l'utilisation des produits non résorbables dans une finalité esthétique. La traçabilité de ces produits est primordiale et doit être conservée pendant une période de 15 ans dans un dossier ou "carnet esthétique". La déclaration des effets indésirables doit être faite en matériovigilance (*Afssaps 11 mai 2010*).

La FDA a pointé des effets graves de la **prométhazine** injectable par voie intra-veineuse (PHENERGAN®) en cas d'extravasation ou d'injections intra-artérielles par erreur : thromboses, atteintes nerveuses, nécroses tissulaires et gangrènes ayant pu conduire à une amputation. Un cas d'ischémie grave de la main a également été rapporté en France. La prométhazine expose aussi aux effets secondaires des neuroleptiques. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces inconvénients devraient être préférées dans le traitement de l'urticaire aiguë, seule indication retenue de cet anti-H1 par voie injectable (*Revue Prescrire mai 2010*).

Une étude randomisée en double aveugle chez 281 patients atteints de myélome multiple recevant uniquement une chimiothérapie myéloablative n'a pas montré de bénéfice de l'utilisation de **palifermin** (KEPIVANCE®) sur la réduction de la fréquence ou de la durée de la mucite buccale sévère comparativement au groupe placebo. De plus cette étude retrouvait davantage d'effets indésirables graves chez les patients ayant reçu du palifermin. En conséquence, l'indication de Kepivance® a été restreinte aux patients recevant à la fois une radiothérapie et une chimiothérapie préalablement à une transplantation autologue de cellules souches. Parallèlement, la fréquence des EI à type d'œdèmes périphériques, des lèvres, des paupières ou de paresthésies buccales, a été modifiée dans le RCP (*Afssaps 21 mai 2010*).

La notification récente en France de réactions sévères de type anaphylactique a conduit à l'analyse des données de pharmacovigilance liées à l'utilisation de FERRISAT® (fer sous forme de **complexe hydroxyde ferrique et dextran**). Celle-ci a montré un taux de notification d'évènements allergiques de 125/100 000 patients traités, et de 44/100 000 pour les cas mettant en jeu le pronostic vital. Le délai de survenue était court, dans l'heure suivant le début de la perfusion pour 75% des cas. La plupart des réactions étaient survenues dès la 1^{ère} perfusion, mais il existait des réactions sévères après plusieurs perfusions. La nécessité de pratiquer une dose test avant d'administrer la 1^{ère} dose à un patient a été rappelée. L'arrêt immédiat et définitif du Ferrisat® est nécessaire en cas de symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité (*Afssaps 7 juin 2010*).

Le **modafinil** (MODIODAL® et génériques) est un médicament éveillant sympathomimétique d'action centrale, disponible dans l'UE depuis 1992. Nous avons déjà souligné ses effets allergiques et cutanés graves. Des effets indésirables psychiatriques (idées suicidaires, manie, hallucinations) ont également été notifiés et les RCPs ont été modifiés en 2008 – cf QdN 2006 et 2008. La réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ce médicament a conduit en 2010 à restreindre les indications du modafinil à la narcolepsie uniquement, à le déconseiller

chez l'enfant et à le contre-indiquer chez les patients présentant une HTA non contrôlée et/ou souffrant d'arythmie cardiaque. De nouvelles études de sécurité et évaluant l'usage détourné du modafinil sont demandées (*Afssaps 26 juillet 2010*).

Un bilan des effets indésirables graves de la **fluidione** (PREVISCAN®) a été présenté par la pharmacovigilance française. Les syndromes d'hypersensibilité, associant de manière variable des effets indésirables cutanés, hépatiques, rénaux, parfois pulmonaires et une hyperéosinophilie, arrivaient en seconde position après les manifestations hémorragiques et représentaient près de 17% des observations. La récurrence en cas de réintroduction dans de nombreux cas plaidait en faveur d'un mécanisme immuno-allergique. L'hypersensibilité n'est pas croisée avec les antivitamines K coumariniques (acénocoumarol, coumadine) (*Revue Prescrire juillet 2010*).

Le **panitumumab** (VECTIBIX®), qui inhibe le développement de cellules tumorales exprimant l'EGFR, est indiqué dans certains cancers colorectaux métastatiques. Des réactions liées à la perfusion, d'intensité légère ou modérée, incluant frissons, dyspnée, rougeur, hypotension, pyrexie, tachycardie et vomissements, sont signalées chez près de 3% des patients dans un délai de 24 heures. Des réactions sévères incluant anaphylaxie, œdème de Quincke, bronchospasme, arrêt cardio-respiratoire et hypotension peuvent survenir et engager le pronostic vital. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue tardive et de leurs symptômes. En cas de réaction sévère, Vectibix® doit être définitivement arrêté. Le RCP de Vectibix® a été modifié pour inclure ces nouvelles données (*Afssaps 20 mai 2010*).

SCINTIMUN® (**besilesomab**) est un médicament à usage diagnostique mis sur le marché en juin 2010 et indiqué en scintigraphie de l'adulte pour la détermination de la localisation d'une inflammation ou infection de l'os périphérique. Il a été rappelé aux spécialistes de médecine nucléaire le risque de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes parfois graves, de formation d'anticorps humains anti-souris (HAMA) pouvant rarement être à l'origine de réactions d'hypersensibilité retardée de type 3, et d'hypotension artérielle de mécanisme inconnu. Un test de détection des HAMA doit être systématique avant l'injection de Scintinum® ; un résultat positif contre-indique son administration (*Afssaps 7 juin 2010*).

Un risque de survenue de réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion de **bévacizumab** (AVASTIN®) a été identifié chez 5% des patients traités dans les essais cliniques, dont 0.2% de réactions graves sans cas fatal. Des réactions similaires ont été rapportées avec de nombreux anticorps monoclonaux. Une prémédication systématique n'est pas justifiée. La décision de réinstaurer le traitement chez les patients ayant présenté une réaction liée à la perfusion doit être basée sur une évaluation de la sévérité et les objectifs thérapeutiques individuels. En cas de réaction d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2 selon le National Cancer Institute), une réadministration est possible (en particulier après la première exposition) après résolution complète des symptômes, à une vitesse de perfusion réduite, en associant antihistaminiques et corticoïdes. Le RCP d'AVASTIN® a été actualisé pour inclure ces nouvelles informations (*Afssaps 23 juin 2010*).

Le **tocilizumab** (ACTEMRA®, ROACTEMRA®) est un anticorps humanisé recombinant dirigé contre le récepteur de l'IL-6 indiqué en seconde ligne dans la polyarthrite rhumatoïde. Des réactions d'hypersensibilité nécessitant l'arrêt du traitement, généralement observées entre la 2^{ème} et la 5^{ème} perfusions d'ACTEMRA®, ont été signalées chez 0,3% des patients dans les études cliniques et sont notées dans le RCP. Un décès par réaction anaphylactique vient d'être rapporté. En cas de réaction grave d'hypersensibilité, le traitement par tocilizumab doit être définitivement arrêté (*SantéCanada 13 septembre, Afssaps 15 décembre 2010*).

Un bilan des notifications d'alopecie enregistrées dans la base nationale française de pharmacovigilance a retrouvé 47 notifications de ce type chez des patients traités par **inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (IRS)** sans anticancéreux concomitant. Pour 34 de ces patients, l'évolution connue était favorable après arrêt de l'IRS. Chez des patients traités par antidépresseur IRS ou apparenté et gênés par une alopecie, penser au médicament peut rendre service (*Revue Prescrire novembre 2010*).

La **tianeptine (STABLON®)** est un psychotrope commercialisé comme antidépresseur. L'analyse de la base nationale de pharmacovigilance a permis de retrouver 13 signalements d'acné (2 nodulokystiques), dont 11 chez des patients ne prenant que ce médicament. La plupart des doses étaient conformes au RCP. A rapprocher des cas d'acné qui avaient été signalés avec l'amineptine (SURVECTOR®, retiré du marché). Cet effet indésirable s'ajoute aux cas de dépendances, toxicomanies, hépatites et cauchemars signalés avec ce produit (*Revue Prescrire novembre 2009*).

Effets cardiovasculaires

Le **prasugrel (EFIENT®)** a obtenu une AMM en février 2009 en association avec l'acide acétylsalicylique dans la prévention des complications athérotrombotiques des syndromes coronaires aigus et infarctus myocardiques traités par une intervention coronaire percutanée. La spécialité dosée à 10 mg ne doit pas être prescrite chez les patients de 75 ans et plus et/ou de moins de 60 kg en raison d'un risque hémorragique accru, parfois fatal, démontré par une étude pré-AMM qui portait sur 13608 patients. L'AMM européenne mentionne pour ces patients une dose d'entretien réduite à 5 mg/j, mais aucune donnée clinique de cette dose n'est actuellement disponible et le dosage 5 mg n'est pas commercialisé. Les comprimés de 10 mg ne doivent pas être coupés ni écrasés (*Afssaps DDL 11 janvier 2010*).

La **dompéridone (MOTILIUM® et génériques)** est un neuroleptique caché, utilisé notamment pour le traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien. Elle est connue pour allonger parfois l'intervalle QT de l'ECG, avec un risque de trouble du rythme cardiaque potentiellement mortel. Cet effet indésirable grave avait motivé en 1986 le retrait de la forme injectable particulièrement impliquée. Une étude observationnelle française effectuée chez 31 nouveau-nés et nourrissons âgés de 2 à 42 jours a récemment montré un allongement significatif de 14 msec en moyenne de cet intervalle après administration orale. L'allongement était plus important chez les enfants d'âge gestationnel inférieur à 37 semaines. Aucun bébé n'a eu de trouble du rythme ventriculaire enregistré. Ces effets cardiaques figurent depuis 2008 au RCP de la dompéridone orale. En cas de régurgitations banales, les mesures hygiénodiététiques sont à placer au premier plan (*Revue Prescrire juin 2010*).

Le **saquinavir (INVIRASE®)** est une antiprotéase indiquée en association au ritonavir et à d'autres antirétroviraux pour le traitement du VIH chez l'adulte. Un allongement des intervalles QT et PR, proportionnel à la dose reçue, a été observé chez des volontaires sains recevant INVIRASE® et ritonavir. Cette prescription est donc désormais contre-indiquée chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger le QT ou présentant des antécédents d'allongement de cet intervalle, l'administration à des patients atteints de troubles préexistants de la conduction cardiaque devant être prudente. Invirase® doit être arrêtée en cas d'arythmie, d'allongement de QT ou de PR. Rappelons que le saquinavir est un inhibiteur de CYP3A4 et de la P-gp. De nombreuses interactions pouvant générer le surdosage d'un médicament associé et

un risque d'allongement de QT et/ou de trouble du rythme sont connues et signalées dans le RCP, en particulier avec amiodarone, bépridil, quinidine, antidépresseurs tricycliques, antihistaminique mizolastine, pimozide (*Afssaps 30 juillet 2010*).

Le **lénalidomide** (REVLIMID®) est un analogue du thalidomide indiqué dans le traitement du myélome multiple. L'Agence européenne a fait état de 314 notifications d'infarctus du myocarde confirmés ou d'ischémies myocardiques imputables notifiés jusqu'en décembre 2008, qui s'ajoutent aux troubles du rythme cardiaque déjà connus signalés dans le RCP. L'Afssaps a mis en garde en particulier contre l'association lénalidomide-dexaméthasone qui expose les patients à un risque accru d'évènements thrombo-emboliques pulmonaires et cardiaques. Lors de traitement par cette association, tous les facteurs de risque modifiables doivent être minimisés et un traitement anti-thrombotique est recommandé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (*Revue Prescrire juillet 2010, Afssaps 29 décembre 2010*).

De nombreux sites web font la promotion de l'administration de **chlorure de césium** par voie orale comme solution de rechange à la chimiothérapie. Celle-ci peut entraîner des troubles cardiaques mettant la vie en danger (arythmies, malaises, arrêts cardiaques). En plus de ce risque, le bénéfice de ce type de traitement n'a pas été démontré (*Santé Canada, communiqué du 10 septembre 2009*).

L'augmentation du nombre de déclarations d'évènements thromboemboliques chez les patients traités par OCTAGAM® (**immunoglobuline**) a conduit à une recommandation européenne de suspension d'AMM. Le traitement des patients doit être adapté par la prescription d'une autre immunoglobuline (*Afssaps 24 septembre 2010*).

Plusieurs cas d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés lors de la vaporisation à l'aide d'un régulateur de pression des **colles (à usage humain) QUIXIL®** ou EVICEL®, indiquées pour renforcer l'hémostase chirurgicale. Ce phénomène semble lié à l'utilisation à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à une distance de vaporisation trop petite. Des recommandations concernant les modalités d'utilisation et de surveillance ont été ajoutées aux RCP (*Afssaps 28 septembre 2010*).

La **rosiglitazone** (AVANDIA®, AVANDAMET®) est un antidiabétique oral de la classe des glitazones ou thiazolidinediones, qui augmentent la sensibilité des récepteurs à l'insuline et sont utilisées dans le diabète de type 2. Depuis sa mise sur le marché en 2000, la tolérance cardiovasculaire fait l'objet d'une surveillance particulière du fait d'un risque identifié de rétention hydrique associé à un risque accru d'insuffisance cardiaque. En 2008, une restriction d'indication concernant les patients présentant des antécédents ischémiques a été ajoutée au RCP – cf QdN 2007. En septembre 2010, une réévaluation européenne prenant en compte deux études publiées récentes a considéré que le rapport bénéfice sur la glycémie/risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) de la rosiglitazone est insuffisant. L'Europe a recommandé la suspension de l'AMM des spécialités contenant de la rosiglitazone. Le retrait est effectif depuis le 3 novembre 2010. Aux Etats-Unis, une attitude conservatoire assortie de restrictions d'emploi et d'une demande de réévaluation d'une vaste étude épidémiologique est pour l'instant adoptée. Rappelons que la pioglitazone (ACTOS®), autre agoniste PPAR-gamma, sur laquelle les prescriptions risquent de se reporter, a été mise en cause dans une étude clinique dans la survenue de cancers de vessie - cf QdN 2007; d'autres études sont en cours sur ce sujet (*Afssaps 23 septembre et 3 novembre 2010, Revue Prescrire décembre 2010*).

De nouvelles données sur les valvulopathies liées au **benfluorex** (MEDIATOR® et génériques retirés du marché en novembre 2009) ont été communiquées à l'issue d'une étude pharmacoépidémiologique complémentaire de la CNAMTS, qui liait la consommation en ville à des registres d'hospitalisation et de décès. Elle portait sur 303 000 patients exposés en 2006 suivis pendant 4,5 ans. L'atteinte d'une valve cardiaque aurait été à l'origine de l'hospitalisation de 1 patient traité sur 2000. L'étude retrouvait 46 décès imputables à ce médicament ; par extrapolation, près de 500 patients exposés au benfluorex entre 1979 et 2009 seraient décédés de valvulopathie en lien avec ce traitement. De nouvelles recommandations concernant les patients traités au moins 3 mois entre 2006 et 2009 ont été émises, préconisant une consultation médicale orientée, même en l'absence de symptômes cliniques évocateurs. En outre, il est prévu que l'Assurance Maladie contacte les patients traités plus de 3 mois entre novembre 2008 et novembre 2009 pour s'assurer de leur demande d'avis médical – cf QdN 2009 (*Afssaps 16 novembre, 2 décembre 2010*).

La **mexiletine** (MEXILETINE® AP-HP 200 mg), anti-arythmique du groupe Ib, a été remise sur le marché en rétrocession sur prescription hospitalière pour le traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et canalopathies). En raison des effets pro-arythmisants (qui avaient conduit au retrait de la spécialité MEXITIL®), la réalisation d'un bilan cardiologique et d'un ECG est prévue avant et au cours du traitement. L'équilibre électrolytique doit être surveillé et corrigé. En cas de trouble de conduction le traitement doit être arrêté. Le bénéfice/risque doit être réévalué devant la survenue de trouble du rythme (*Afssaps 14 décembre 2010*).

Une étude observationnelle a analysé les données concernant près de 7000 patients, jeunes adultes traités entre 1985 et 1996 par la **somatotropine recombinante** hormone de croissance synthétique (GENOTONORM®, NORDITROPINE®, NUTROPINAQ®, OMNITROPE®, SAIZEN®, UMATROPE®, ZOMACTON®), soit pour un déficit en hormone de croissance isolé, soit pour une petite taille idiopathique. Les premiers résultats indiquent une surmortalité par rapport à la population générale, liée principalement à la survenue de complications vasculaires cérébrales ou de tumeurs osseuses. L'Afssaps a transmis ces données à l'Agence européenne en vue d'une réévaluation multinationale. Elle recommande de réserver le traitement aux enfants pour lesquels le bénéfice escompté est grand, et de respecter strictement les posologies recommandées, dans la mesure où le risque est particulièrement augmenté chez les patients ayant reçu de fortes doses (*Afssaps 10 décembre 2010*).

Le **dutastéride** (AVODART®) est un inhibiteur de la 5-alpha-réductase indiqué dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Une majoration significative du risque d'insuffisance cardiaque a été rapportée dans un essai versus placebo ayant inclus 6700 hommes suivis pendant 4 ans en moyenne. Le RCP de Avodart® a été modifié aux Etats-Unis. Des données similaires ne figurent pas dans les études du finastéride (*Revue Prescrire novembre 2010*).

Effets digestifs

L'Afssaps a rappelé qu'un risque d'invagination intestinale aiguë du nourrisson a été mis en évidence avec les **vaccins contre les rotavirus**. Ce risque est très faible, de l'ordre de 2 cas pour 1 million d'enfants vaccinés, alors qu'il avait été estimé à 1 cas pour 10 000 avec Rotashield® premier vaccin de ce type commercialisé, puis retiré du marché aux USA. Ce risque a conduit à une modification du RCP pour ROTARIX®. Par ailleurs, la détection de fragments de circovirus porcin dans les 2 vaccins ROTARIX® et ROTATEQ® a conduit en mai 2010 à une restriction d'utilisation, dans l'attente d'une évaluation de la dangerosité potentielle. L'analyse

de l'EMA n'a détecté aucun signal de pharmacovigilance lié à ces virus fréquemment retrouvés dans des produits alimentaires et qui n'induisent pas de maladie chez l'homme. L'EMA puis l'Afssaps ont donc confirmé le rapport bénéfice/risque favorable de ces vaccins, inchangé par la présence de fragments de PCV-2 (*Afssaps 26 mars et 26 mai 2010, 28 janvier 2011*).

Le **tocilizumab** (ACTEMRA®, ROACTEMRA®) est un anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l'IL-6 indiqué dans certains cas de polyarthrite rhumatoïde. La pharmacovigilance européenne avait connaissance en janvier 2010 de 40 cas de perforations digestives imputées à ce médicament, en majorité intestinales et souvent dans le cadre d'une diverticulose. Ces complications qui figurent dans le RCP sont à prendre en compte dans la balance bénéfice/risque (*Revue Prescrire mai 2010*).

Une étude de cohorte et une nouvelle étude cas-témoins convergent avec les résultats d'une étude de 2006 pour montrer un risque d'hémorragies digestives hautes multiplié au moins par 2, et dose-dépendant, chez des patients traités par **spironolactone** (ALDACTONE®). Le mécanisme de cet effet indésirable est incertain, et pourrait être lié au ralentissement de la cicatrisation des érosions gastriques et intestinales par son effet anti-aldostérone. Signal à suivre et notifier en pharmacovigilance, le cas échéant - cf QdN 2006 (*Revue Prescrire juillet 2010*).

A la suite de la réévaluation européenne du **kétoprofène** (spécialités de la gamme PROFENID®), la posologie maximale recommandée par voie orale est désormais de 200 mg/j afin d'optimiser la sécurité cardio-vasculaire, gastro-intestinale et cutanée du traitement. Les RCPs ont été modifiés pour préciser ces recommandations posologiques, la contre-indication en cas d'antécédent ulcéreux ou d'hémorragie sous AINS, les facteurs de risque (sujet âgé, antécédent d'HTA et/ou d'insuffisance cardiaque). Les patients doivent être informés des risques afin que le traitement soit arrêté dès les premiers signes de complication (*Afssaps 24 août 2010*). Le Bi-Profenid® LP 100 mg a donc été lancé pour remplacer dans les indications rhumatologiques Bi-Profenid® 150, appelé à disparaître. Le kétoprofène 150 sera disponible en 2011, dans l'indication migraine uniquement, sous le nom de PROFEMIGR®.

RELISTOR® (bromure de **méthylaltréxone**) est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients en soins palliatifs lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante. Dix cas de perforation intestinale ont été rapportés depuis la commercialisation, et ce médicament doit être utilisé avec précaution en cas de lésion du tractus gastro-intestinal, connue ou suspectée. Le RCP a été modifié (*Afssaps 20 septembre 2010*).

Effets gynécologiques et grossesse

Le **méthotrexate** (NOVATREX®, METOJECT®, LEDERTREXATE®, et génériques) présente des propriétés antimétaboliques et immunosuppressives et des indications en cancérologie et rhumatologie. Il est mutagène et tératogène chez l'animal. Dans l'espèce humaine, une trentaine de cas de malformations fœtales ont été publiés, cliniquement assez homogènes : atteintes du crâne, anomalies faciales, malformations des membres, retard de croissance intra-utérin, cardiopathies congénitales. La fréquence des malformations est probablement dose-dépendante. A faible dose (en rhumatologie) et arrêté avant la 8^{ème} semaine de grossesse, le risque malformatif semble faible. A fortes doses, mêmes uniques, comme c'est le cas de l'utilisation dans les grossesses ectopiques ou pour son action abortive dans une grossesse intra-utérine, le risque de malformation grave est plus important en cas d'échec de traitement (*Revue Prescrire mai 2010, CRAT*).

Le **nicorandil** (ADANCOR®, IKOREL®), antiangoreux connu pour causer des ulcérations douloureuses du tube digestif (de la bouche à l'anus) et de la cornée, a aussi été imputé dans une observation d'ulcération vaginale étendue résistante à tous les traitements et ayant cicatrisé totalement après arrêt de ce médicament. Ces ulcérations chroniques et douloureuses pèsent négativement dans la balance bénéfique/risque du nicorandil - cf QdN 2005, 2007, 2008 (*Revue Prescrire juillet 2010*).

Une méta-analyse des études concernant les nouveau-nés exposés in utero à la **fluoxétine** (PROZAC® et génériques) a conclu à un risque doublé de malformations cardiaques (2% versus 1% pour la population non exposée). Ce risque est déjà suspecté depuis 2005 pour la paroxétine (DEROXAT® et autres), autre inhibiteur de la recapture de sérotonine - cf QdN 2005 et 2006 (*Revue Prescrire septembre 2010*).

Effets hématologiques et sur l'hémostase

Le **dobésilate de calcium** (DOXIUM®) est un médicament vasculoprotecteur/veinotonique indiqué dans les symptômes d'insuffisance veino-lymphatique et utilisé pour traiter des troubles visuels présumés d'origine vasculaire. Une observation de neutropénie sévère publiée récemment s'ajoute à 3 publications antérieures. Trois fois, la réadministration du produit s'est avérée positive. Le SMR a été jugé insuffisant par l'HAS. On peut s'interroger sur le rapport bénéfique/risque de ce produit, qui a d'ailleurs été retiré du marché dans certains pays (*Revue Prescrire avril 2010*).

Les contraceptifs oraux augmentent le risque de thrombose veineuse en fonction du dosage d'éthinylestradiol et du type de progestatif. Deux études épidémiologiques récentes, à financement public, incitent à revoir à la hausse le risque de thrombose veineuse lié à la **drospirénone**, progestatif dérivé de la spironolactone et associé à l'éthinylestradiol dans certains contraceptifs oraux (JASMINE®, JASMINELLE®). Le risque relatif par rapport à des associations comportant du lévonorgestrel serait de l'ordre de 1,6 à 1,7. L'Agence européenne a demandé que cette information soit ajoutée au RCP des spécialités concernées (*Revue Prescrire septembre 2010*).

La FDA a renouvelé sa mise en garde contre l'utilisation de la quinine dans les crampes, suite à la notification de 38 cas d'effets graves, dont 21 cas de thrombopénies (2 suivies de décès). 25 patients avaient pris la quinine pour des crampes, bien qu'elle ne soit plus autorisée pour cet usage depuis 1995. En France, des spécialités à base de **quinine** (HEXAQUINE®, OKIMUS®, QUININE VIT C GRAND®) sont encore commercialisées dans cette indication – cf QdN 2007 (*Revue Prescrire décembre 2010*).

Effets hépatiques

Le **sitaxentan** (THELIN®), bloqueur des récepteurs de l'endothéline ET-1 indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, a été retiré du marché international par le laboratoire Pfizer devant la survenue de deux cas d'atteinte hépatique fatale. L'hépatotoxicité de ce médicament faisait l'objet d'une surveillance depuis sa mise sur le marché en décembre 2007 (*EMA décembre 2010, Afssaps 6 janvier 2011*).

Interactions

Le **tamoxifène** est un anti-estrogène indiqué dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant. C'est un pro-médicament qui doit, pour être efficace, donner naissance à un métabolite actif, essentiellement l'endoxifène, dont la formation dépend du CYP2D6. Une inactivité constitutionnelle partielle ou totale du CYP2D6 (7% de la population caucasienne) ou une interaction avec des médicaments inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la **fluoxétine** (PROZAC® et génériques) et la **paroxétine** (DEROXAT® et génériques) entraîne une baisse des concentrations circulantes d'endoxifène, donc de l'efficacité du traitement par tamoxifène. Le thésaurus des interactions a été mis à jour et déconseille ces associations. La **quinidine** (dans QUINIMAX®, et la **terbinafine** (FUNGSTER® Gé, LAMISIL®) dans une moindre mesure, interagissent également avec le tamoxifène par le même mécanisme (*Afssaps 22 juin 2010*).

Effets métaboliques

Les données épidémiologiques suggèrent une augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et de l'obésité chez les patients atteints de maladie psychiatrique (de 1,5 à 2 fois chez les patients schizophrènes) comparativement à la population générale. La modification de ces facteurs de risque est multifactorielle, faisant intervenir notamment une alimentation déséquilibrée, un mode de vie sédentaire, un accès aux soins plus limité que pour la population générale et les médicaments administrés. Les études suggèrent que les patients recevant certains antipsychotiques de 2^e génération (dits atypiques), en particulier l'olanzapine et la clozapine, sont exposés à un risque plus important de diabète que ceux traités par antipsychotiques de 1^{ère} génération (dits classiques). Cependant tous les **antipsychotiques** peuvent s'accompagner d'une prise de poids et de troubles des métabolismes glucidique et lipidique, regroupés sous le terme de "syndrome métabolique". Le suivi des paramètres cardio-métaboliques doit être assuré avant et pendant traitement conformément aux recommandations publiées (*Afssaps 26 avril 2010*).

Des cas d'hypomagnésémie symptomatique (vomissements, tétanie, convulsions, troubles du rythme cardiaque, troubles psychiques) imputés à l'**oméprazole** (MOPRAL et génériques) ont été rapportés aux agences de pharmacovigilance européenne et néo-zélandaise. Le mécanisme invoqué est une diminution de l'absorption digestive active du magnésium (*Revue Prescrire septembre 2010*).

Effets neurologiques

Un 3^{ème} cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) d'évolution fatale a été rapporté chez une patiente traitée pour polyarthrite rhumatoïde par l'anticorps monoclonal **rituximab** (MABTHERA®), et n'ayant pas reçu antérieurement de méthotrexate ni d'anti-TNF. Par ailleurs, 126 cas de LEMP dans le monde ont été rapportés au rituximab dans les indications oncologiques. L'Afssaps a rappelé que MabThera® n'est pas indiqué en première ligne dans le traitement de la PR - cf QdN 2007 et 2008 (*Afssaps 21 janvier 2010*).

L'EMA a diffusé de nouvelles recommandations pour l'utilisation du **natalizumab** (TYSABRI®), immunosuppresseur sélectif indiqué dans le traitement de fond des formes très actives et d'évolution intermittente-récurrente de la SEP chez l'adulte. En effet, l'Agence a conclu au maintien du rapport bénéfice/risque favorable malgré le recensement jusqu'en janvier 2010 de 31 cas mondiaux de leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) dont 8

sont décédés, en raison de son efficacité et de l'absence d'alternatives thérapeutiques. Les patients doivent donc être informés de ce risque et bénéficier d'une IRM dans les 3 mois précédant le début de traitement et annuellement par la suite. Le rapport bénéfice/risque doit être reconsidéré avec le patient après 2 ans. Le traitement par natalizumab doit être interrompu dès qu'une LEMP est suspectée et tant que le diagnostic n'est pas définitivement exclu, notamment par une IRM et une ponction lombaire. Les patients doivent être si possible suivis dans des registres nationaux ou des études post-AMM. En France, l'étude Tysedmus a été mise en place à la demande de l'Afssaps - cf QdN2008 (*Afssaps 22 janvier et 11 mars 2010*).

Une enquête de pharmacovigilance a été menée depuis octobre 2008 sur les effets indésirables neurologiques après injections radioguidées de suspensions de **glucocorticoïdes** aux rachis lombaire et cervical. Elle conclut pour la prednisolone à un risque plus élevé d'infarctus médullaire après infiltration lombaire, notamment par voie foraminale et chez des patients ayant des antécédents de chirurgie lombaire, ainsi qu'à un risque d'accident vasculaire cérébral potentiellement fatal et d'infarctus médullaire après infiltration au niveau cervical. Les RCP des spécialités ayant ces indications en France (**acétate de prednisolone** HYDROCORTANCYL® et **cortivazol** ALTIM®) ont été modifiés pour apporter ces informations, et les injections épidurales en ont été contre-indiquées chez les patients présentant des troubles sévères de la coagulation ou traités par anticoagulants/antiagrégants plaquettaires (*Afssaps 20 juillet 2010*).

Une enquête de pharmacovigilance française a porté sur plus de 300 cas d'effets indésirables de la **trimétazidine** (VASTAREL® et génériques). Outre les cas de syndromes parkinsoniens et de thrombopénies (cf QdN 2006 et 2008) ont été recensés notamment des atteintes cutanées, des hépatites cytolytiques, des atteintes hématologiques dont une anémie hémolytique avec réadministration positive, des hypotensions orthostatiques, des surdoses et des cas de chute plus fréquents dans le sous-groupe des sujets très âgés. Une étude de pharmacocinétique a montré que la trimétazidine s'accumule chez le sujet âgé (élimination rénale). La seule indication pour laquelle il existerait une efficacité prouvée est l'angor, qui ne représente que 6 à 8% des prescriptions. La commission nationale de pharmacovigilance a proposé une inscription sur la liste II et une réévaluation du bénéfice/risque de ce médicament (*Revue Prescrire janvier 2010, commission nationale de pharmacovigilance 19 mai 2009*).

Effets oculaires

Un bilan des cas de diplopies sous **quinolones** enregistrées dans la base nationale française de pharmacovigilance a permis de retrouver une vingtaine de cas notifiés, survenus entre 1 et 11 jours après le début du traitement et ayant régressé dans un délai de 30 heures à 1 mois pour les 7 cas où l'évolution était connue. Le RCP de ces antibiotiques signale des troubles de la vision (*Revue Prescrire novembre 2009*).

Effets ostéo-musculaires

Le **sunitinib** (SUTENT®) est un inhibiteur des protéine-kinases indiqué dans certaines tumeurs gastro-intestinales et rénales. Il peut être un facteur de risque additionnel à la survenue de nécroses des os de la mâchoire chez des patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des biphosphonates par voie IV. Un examen bucco-dentaire et des soins appropriés doivent être envisagés avant d'instaurer le sunitinib. Chez les patients qui reçoivent ou ont reçu

des biphosphonates IV, les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible (*Afssaps 30 décembre 2010*).

Effets psychiques

La **méphédronne** est une drogue de synthèse dérivée de la cathinone, principale substance active des feuilles de Khat, plante d'Afrique utilisée pour ses propriétés stimulantes. Elle semble circuler aujourd'hui dans toute l'Europe, vendue sur internet en tant qu'engrais pour plantes, sels de bains ou produit utilisé pour la recherche. Cette substance a été classée comme stupéfiant en avril 2010, en raison de ses effets psychoactifs, d'un potentiel d'abus et de dépendance et de sa toxicité : phase de « descente » parfois violente avec céphalées, angoisse et paranoïa ; troubles digestifs ; hallucinations ; irritation nasale ; constriction des vaisseaux périphériques ; bruxisme (*Afssaps 11 juin 2010*).

Les résultats d'une étude française de grande envergure ont permis pour la 1^{ère} fois de cerner la part des **accidents de la route qui peut être attribuée à la prise de médicaments**. L'étude a associé l'Afssaps, l'Assurance Maladie, l'INVS, l'INSERM et l'Institut National de Recherche sur les Transports et leur Sécurité (INRETS). Elle a concerné plus de 70 000 conducteurs impliqués dans un accident corporel sur une période de 3 ans (2005-2008). Les résultats montrent que la prise de médicaments comportant un pictogramme de niveau 2 ou 3 est associée à une augmentation significative du risque d'être responsable d'un accident, que le risque augmente avec le nombre de ces médicaments potentiellement dangereux consommés, et enfin que la proportion d'accidents de la route qui leur est attribuable est de l'ordre de 3% (*Afssaps 17 novembre 2010*).

Effets pulmonaires et respiratoires

A la suite de plusieurs cas d'encombrement respiratoire et d'aggravation de bronchiolite aiguë chez des nourrissons, dont la majorité ont nécessité une hospitalisation, l'Afssaps a décidé de contre-indiquer, chez l'enfant de moins de 2 ans, l'utilisation par voie orale des médicaments mucolytiques (**carbocistéine**, **acétylcystéine**), mucofluidifiants (**benzoate de méglumine**) et de l'**hélécidine**. Ces médicaments, qui ont pour objectif de fluidifier les sécrétions bronchiques, peuvent en effet aggraver dans certains cas un encombrement bronchique, en raison de la faible capacité des nourrissons à tousser pour éliminer les sécrétions produites. Les fluidifiants restent indiqués au delà de l'âge de 2 ans. Un document d'information à remettre aux parents lors de la demande ou de la prescription a été élaboré, rappelant le caractère non pathologique de la toux et ses modalités de prise en charge non médicamenteuse chez le nourrisson (*Afssaps 29 avril 2010*).

Par ailleurs, dans la toux du nourrisson, le bénéfice des **anti-H1 de 1^{ère} génération et du fenspiride** a été jugé insuffisant pour contrebalancer les risques, en particulier sédatifs, et leur contre-indication sur ce terrain est prévue pour mi-mars 2011.

Une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des **suppositoires terpéniques** chez les enfants de moins de 30 mois est également en cours, la France en ayant proposé la contre-indication à l'instar des voies d'administration cutanée et nasale.

Les nouvelles **recommandations de prise en charge de la toux aiguë banale du nourrisson** préconisent pendant 10 à 15 jours une prise en charge non médicamenteuse. De nouveaux documents d'information (dépliants, affichettes) sont disponibles sur demande à l'Afssaps (28 octobre 2010).

Effets rénaux

Des cas d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale ont été observés suite à l'administration d'ACLASTA® (**acide zolédronique** 5 mg pour administration annuelle), parfois dès la première administration. Certains cas étaient graves, nécessitant une dialyse, voire d'issue fatale. Les facteurs de risque retrouvés étaient : une altération rénale préexistante, l'âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques, une déshydratation survenue après l'administration d'Aclasta®. En conséquence, Aclasta® est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 35 ml/min, les patients doivent être correctement hydratés avant la perfusion, la créatinémie doit être surveillée chez les patients à risque (Afssaps 6 avril 2010).

Depuis 2008 on sait qu'un risque d'insuffisance rénale est lié à l'**exénatide** (BYETTA®), hypoglycémiant indiqué dans le diabète de type 2 (cf QdN 2008). La FDA a rapporté 62 insuffisances rénales aiguës imputées à ce traitement, 3 mois à 2 ans après son début. Au moins un facteur d'insuffisance rénale était présent chez 95% des patients. 91% des patients ont été hospitalisés et 4 sont décédés. 18 ont été dialysés, dont 6 sans altération préalable, et 2 greffés. L'arrêt de l'exénatide chez 80% des patients a été suivi d'une amélioration de la fonction rénale chez 50% d'entre eux. Une réadministration positive a été constatée. Une mise en garde vis à vis de ces effets rénaux figure maintenant dans le RCP (Revue Prescrire juin 2010).

Tumeurs/cancers

Les méningiomes représentent environ 20% des tumeurs intracrâniennes, bénignes dans plus de 90% des cas. 70% expriment des récepteurs à la progestérone et 30% des récepteurs aux estrogènes. Une étude rétrospective américaine portant sur plus de 350 000 femmes dont 1390 atteintes d'un méningiome a montré un risque multiplié par 2 chez les utilisatrices de **traitement hormonal substitutif de la ménopause** (THS). La découverte d'un méningiome incite à proposer aux patientes sous THS de l'arrêter (Revue prescrire février 2010).

La **tibolone** (LIVIAL®) est un stéroïde de synthèse avec des propriétés estrogéniques, progestatives et androgéniques indiqué dans le traitement symptomatique des troubles de la ménopause. Un risque accru de cancer du sein a été retrouvé dans la cohorte britannique MWS chez les femmes ménopausées (RR : 1,45). Un essai randomisé versus placebo incluant plus de 3000 femmes ayant un antécédent de cancer du sein opéré, pour la plupart traitées par tamoxifène, a montré une augmentation significative du risque de récurrence dans le groupe tibolone (RR :1,4). Une telle augmentation n'était pas retrouvée dans un essai de tibolone à mi-dose, interrompu pour excès d'AVC – cf QdN 2006 (Revue Prescrire juin 2010).

Le **finastéride** est indiqué dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (CHIBRO-PROSCAR® et génériques) et l'alopecie androgénique (PROPECIA®). En inhibant l'activité de la 5 alpha-réductase, il abaisse le taux intra-prostatique de dihydrotestostérone dérivée de la testostérone, et augmente les concentrations plasmatiques de testostérone et estradiol.

La pharmacovigilance britannique a fait état de plus de 50 notifications de cancers du sein chez des hommes traités par finastéride jusqu'en novembre 2009. Dans les essais cliniques, on comptait 7,8 cancers du sein pour 100 000 sujets exposés au finastéride plus d'un an, versus 3,8 pour les témoins (différence non significative). L'éventualité de cet effet secondaire grave est néanmoins à prendre en compte dans la balance bénéfice/risque, et l'observation d'un cas à signaler à la pharmacovigilance (*Revue Prescrire mars 2010*)

La **bécaplermine** (REGRANEX®) est un facteur de croissance humain recombinant dérivé des plaquettes (rh-PDGF-BB) qui stimule la prolifération cellulaire et l'angiogénèse impliquées dans la cicatrisation des plaies sous forme de gel, indiqué pour les lésions ulcérées chroniques des neuropathies diabétiques. Une étude observationnelle rétrospective de l'incidence des cancers et de la mortalité par cancer a montré une augmentation de cette dernière, avec un RR de 5,2 - IC [1,6-17-6], chez les patients qui avaient utilisé 3 tubes ou plus de béclapermine. Par ailleurs, des cas de cancers à distance du site d'application de Regranex® ont été rapportés au cours des études cliniques et depuis sa commercialisation. La bécaplermine est donc désormais contre-indiquée chez les patients présentant une tumeur maligne connue (*DDL Ethicon-Afssaps-EMA 18 mars 2010*). D'autre part, une évaluation européenne établie sur 1880 patients traités au cours de 17 essais cliniques a montré que les effets indésirables les plus fréquents étaient : l'infection de l'ulcère (12,3%), des cellulites (10,3%), des ostéomyélites (7,2%). Ces effets ont été ajoutés au RCP. L'utilisation de la béclapermine doit être réservée à des cas particulièrement difficiles, en l'absence d'infection (*Revue Prescrire avril 2010*).

Le **desrazoxane** (CARDIOXANE®) est un cytotoxique inhibiteur de la topoisomérase II indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative liée à l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine. Des études publiées dans la littérature suggèrent que chez l'enfant traité pour maladie de Hodgkin ou leucémie aiguë lymphoblastique, l'incidence des cancers secondaires (notamment leucémies aiguës myéloblastiques /syndromes myéloprolifératifs) peut augmenter lors de traitements associant le desrazoxane à des chimiothérapies anticancéreuses cytotoxiques, en particulier en cas d'association avec les inhibiteurs de la topoisomérase II (par exemple étoposide, doxorubicine). Ces informations sont ajoutées au RCP de Cardioxane® (*Afssaps 29 juillet 2010*).

Le **voriconazole** (VFEND®) est un antifongique triazolé, indiqué principalement dans les infections évolutives pouvant menacer le pronostic vital. Parmi les patients traités ayant développé une phototoxicité et en présence d'autres facteurs de risque dont notamment une immunodépression, un petit nombre de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés lors de traitements de longue durée (plus de 6 mois dans la majorité des cas). Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer au soleil durant le traitement, qui doit être le plus court possible. La notification des cas éventuels est importante (*Afssaps 12 octobre 2010*).

Mésusages

Non respect de l'indication

Dans le cadre du PGR européen de ALLI® (**orlistat** 60 mg), médicament inhibiteur des lipases gastriques et pancréatiques, à visée amaigrissante en vente libre, plusieurs enquêtes de prescription ont montré un mésusage important (16 à 40%) principalement lié au non respect de la prise en compte de l'IMC, malgré la fiche d'aide à la dispensation. Cette fiche va être mise à jour et d'autres actions de minimisation du risque sont proposées : modification du conditionnement externe incluant indication et IMC, création d'une carte pharmacien avec conseils et précautions d'emploi (Alli® reminder card). Par ailleurs, le suivi national de pharmacovigilance a enregistré 3 cas d'hépatites et 2 crises épileptiques liées à des interactions, effets connus et notés dans le RCP – cf QdN 2009, à mettre en balance avec l'efficacité modeste du produit. La sortie d'une forme Alli® cp à croquer est prévue pour mai 2011, et une 3^{ème} enquête d'utilisation va être effectuée auprès des pharmaciens d'officine.

Confusions liées au nom ou à la présentation

L'Afssaps a reçu plusieurs notifications de confusion entre **LAMICTAL®** (lamotrigine) et **LAMISIL®** (terbinafine) à l'origine de réactions cutanées graves ou de crises convulsives. Une vigilance accrue a été demandée aux pharmaciens avant la délivrance (*Afssaps 16 février et 22 mars 2010*).

A la suite d'une erreur de dispensation avérée, les pharmaciens ont été informés du risque de confusion entre la nouvelle forme de comprimé **PREVISCAN® quadrisécable** et le comprimé de **LISINOPRIL EG® 20 mg**. Les pharmaciens d'officine doivent éduquer les patients à conserver leurs médicaments dans le blister d'origine jusqu'au moment de l'administration et à lire l'étiquetage du médicament avant sa prise afin d'éviter tout automatisme lié à la forme du comprimé (*Afssaps 8 mars 2010*).

Six cas graves d'effets indésirables liés à la délivrance erronée de **PREVISCAN®** (fluindione) à la place du complément alimentaire **PRESERVISION®** ont été signalés à l'Afssaps. Ces confusions ont eu des conséquences graves chez 5 patients, hospitalisés en raison de la survenue de manifestations hémorragiques (*Afssaps 28 juin 2010*).

La **confusion entre dosettes** de sérum physiologique et de chlorhexidine a été à l'origine de convulsions chez un nourrisson de 2 mois. L'afssaps rappelle à cette occasion qu'une information sur le risque de confusion doit être dispensée lors de la délivrance d'unidoses. Un groupe de travail multidisciplinaire a été mis en place ainsi qu'une enquête complémentaire auprès du Comité de coordination de toxicovigilance, en vue d'élaborer des recommandations d'utilisation de ces unidoses (*Afssaps 29 novembre 2010*).

Confusions liées au système d'administration

Des cas d'erreurs médicamenteuses et d'usage inadapté des dispositifs transdermiques de **rivastigmine** (EXELON®) ont entraîné des surdosages manifestés par troubles digestifs, hypertension et hallucinations. Il s'agissait le plus souvent d'oubli de retrait du dispositif avec comme conséquence l'application simultanée de plusieurs dispositifs transdermiques. Les techniques d'utilisation appropriées ont été rappelées aux soignants et aux utilisateurs (*Afssaps 10 mai 2010*).

XYREM® (**oxybate de sodium**) est un médicament classé stupéfiant indiqué dans le traitement de la cataplexie avec narcolepsie chez l'adulte. Des cas de surdosages consécutifs à une prescription inappropriée en mL ou à l'utilisation d'un dispositif pour administration orale inadapté, ont résulté en l'administration d'une double dose qui a été associée à des effets indésirables non graves respiratoires, digestifs et/ou neurologiques. La nécessité de prescrire uniquement en grammes et d'utiliser la seringue adaptée graduée en grammes a été rappelée (*Afssaps 19 août 2010*).

Plusieurs cas d'erreurs d'administration avec la nouvelle pompe doseuse de la solution buvable de **mémantine** (EBIXA®), mise sur le marché en juin 2010, ont entraîné des surdosages. Ces erreurs étaient liées à une confusion entre les doses dispensées par cette nouvelle pompe et celles dispensées par le compte-gouttes qui n'est plus distribué. La dose maximale quotidienne est de 20 mg soit 4 pressions de la pompe doseuse (*Afssaps 21 octobre 2010*).

Deux nouvelles spécialités de Pimpéran® (**métoclopramide**) enfants et nourrissons, dont le système de dispensation est adapté au poids de l'enfant, remplacent les anciennes solutions buvables. Ce changement fait suite à une enquête de pharmacovigilance qui avait constaté un mésusage pouvant conduire à un surdosage responsable d'effets indésirables neurologiques – cf QdN 2007 (*Sanofi-Aventis 20 octobre 2010*).

Confusions dose/volume

22 cas internationaux de surdosage accidentel en **paracétamol** ont été rapportés chez le nouveau-né et le nourrisson lors d'un traitement par PERFALGAN® NOURRISSONS et ENFANTS 10 mg/ml (flacons de 50 ml). Un enfant grand prématuré est décédé. Les enfants avaient reçu une dose 10 fois plus importante que la dose prescrite, par confusion entre les milligrammes (mg) et les millilitres (ml). Les professionnels de santé ont été incités à la plus grande vigilance (*Afssaps 25 février 2010*). Le laboratoire Panpharma a aussi mis en garde les prescripteurs contre le surdosage de PARACETAMOL PANPHARMA®, en ajoutant une information sur le risque de douleurs et brûlures au site d'injection liés à ce médicament (*Afssaps 21 septembre 2010*).

Surdosages volontaires

La Commission européenne a confirmé le 14 juin 2010 l'avis défavorable de l'EMA au maintien sur le marché des médicaments contenant du **dextropropoxyphène** (DXP) et demandé le retrait définitif dans un délai de 15 mois, soit au plus tard en septembre 2011. L'Afssaps a rappelé aux professionnels de santé qu'ils ne doivent plus prescrire de DXP à de nouveaux patients, et qu'ils doivent reconsidérer la prise en charge antalgique de ceux actuellement traités par DXP. Des recommandations sur la prise en charge de la douleur dans ce nouveau contexte ont été publiées en décembre 2010. Une attention particulière sera portée à l'évolution des données d'utilisation et de sécurité d'emploi des alternatives thérapeutiques, particulièrement dans le contexte d'un surdosage. cf QdN 2009 (*Communiqué Afssaps 20 juillet 2010*).

La MEPRONIZINE® (**méprobamate, acéprométazine**) est un somnifère indiqué dans l'insomnie occasionnelle chez l'adulte. La gravité des intoxications volontaires, liée au méprobamate, et les effets neurologiques observés plus particulièrement chez le sujet âgé (sédation et/ou sensations vertigineuses pouvant favoriser les chutes) ont conduit l'Afssaps à en restreindre le conditionnement et les conditions d'utilisation (benzodiazépines non souhaitables, 1 cp le soir pendant 5 jours au plus, déconseillé si > 75 ans) (*Afssaps 7 octobre 2010*).

Bilan de pharmacovigilance des **vaccins contre la grippe A(H1N1)** (Pandemrix®, Panenza®, Focetria®, Celvapan®). Un dispositif renforcé de pharmacovigilance a été mis en place dans le cadre de la campagne nationale de **vaccination** en 2009-2010, ciblant particulièrement les effets graves ou nouveaux, l'exposition au cours de la grossesse. Une liste d'évènements d'« intérêt particulier » qui incluait des affections neurologiques, des vascularites, les échecs vaccinaux et les décès, a été établie. 4428 notifications spontanées d'EI, dont 269 graves, ont été recueillies. 20% provenaient directement des patients. Parmi les effets d'intérêt particulier figuraient 4 chocs anaphylactiques, 9 purpuras thrombopéniques idiopathiques, 6 poussées de sclérose en plaque et 9 syndromes de Guillain-Barré (nombre inférieur aux 42 cas attendus sur la même période chez les 5.7 millions de vaccinés en France). Les effets indésirables graves rapportés chez les femmes enceintes vaccinées par Panenza® ont été principalement des morts fœtales in utero et des fausses couches, évènements fréquents en dehors de toute vaccination. Par ailleurs, 2 études de pharmacopidémiologie chez la femme enceinte sont en cours d'évaluation (*Afssaps 11 mai 2010*).

La décision du 17 décembre 2009 par laquelle le directeur de l'Afssaps a suspendu l'AMM de la spécialité KETUM® 2.5% gel (**kétoprofène**) a été définitivement annulée le 7 juillet 2010 par le Conseil d'Etat suite à la requête en référé-suspension déposée par le laboratoire Menarini. La conclusion du Conseil d'Etat considérait que le caractère d'urgence de la suspension n'était pas établi et les dommages économiques importants que la décision de retrait faisait courir à la firme. L'EMA s'est prononcée en juillet en faveur du maintien sur le marché des spécialités de kétoprofène destinées à être appliquées sur la peau. Les mesures pour minimiser le risque de photoallergie (prescription médicale, information des professionnels de santé, se laver les mains après application, ne pas s'exposer au soleil, risque de réaction croisée avec l'octocrylène, contre-indication si antécédent de photosensibilité, si hypersensibilité à AINS ou fénofibrate) ont été rappelées et généralisées. L'impact de ces mesures sera évalué au bout de 3 ans (*Afssaps 12 mai, 15 et 27 juillet, 15 novembre 2010*).

Des recommandations concernant la sécurité des **produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans** ont été publiées par l'Afssaps. Elles tiennent compte des particularités que sont le rapport surface/masse corporelle plus élevé que chez l'adulte, de l'immaturation fonctionnelle des systèmes métaboliques, de l'exposition fréquente de la zone du siège, de l'application possiblement fréquente et prolongée de produits "sans rinçage". Elles concernent la formulation, l'évaluation toxicologique, la tolérance cutanée et la sécurité du conditionnement. L'Agence recommande de ne pas utiliser de produit cosmétique chez le prématuré en néonatalogie (*Afssaps 14 mai 2010*).

La décision européenne de 2005 de n'utiliser les **fibrates (bézafibrate BEFIZAL®, ciprofibrate LIPANOR®, fénofibrate FEGENOR®-LIPANTHYL®-SECALIP®** et génériques, **gemfibrozil LIPUR®**) qu'en seconde intention, lorsque les statines sont contre-indiquées ou mal tolérées, a été remise en cause par certains titulaires d'AMM qui n'ont pas souhaité intégrer cette information dans leur RCP. Une réévaluation européenne récente de cette classe d'hypolipémiants confirme les conclusions émises en 2005 : rapport bénéfice/risque qui reste favorable en seconde intention. Chez certains patients à haut risque dont l'hyperlipémie mixte n'est pas équilibrée par une statine seule, un fibrate peut être associé (*Afssaps 22 octobre 2010*).

Des retraits du marché

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

- A** Actitonic adultes sol buvable
Activox sol pour pulvérisation buccale
Aérius 5mg cp orodispersibles
Apidra sol inj en cartouches pour stylo réutilisable Opticlick
Avandamet cp *cf Pharmacovigilance*
Avandia cp *cf Pharmacovigilance*
Azantac cp à 75mg
Azulène collyre
- B** Baséal sol pour application cutanée
Bi Profenid LP 150mg cp
Broncalène nourrissons sirop
Bronkirex sans sucre enfants Gé sirop
Buspar cp
- C** Calcifluor cp
Calciforte pdre pour susp buv
Carencyl capsules
Carpilo collyre
Carteabak 1% flacon 5ml
Cébédexacol préparation pour collyre
Céprozine cp à 250mg
Cibaclacine 0,25 et 0,5mg bte de 5 flacons pdre + 5 amp pour sol inj
Ciblor enfants poudre pour susp buv à 100mg + 12,5mg/ml
Ciblor adultes cp à 500mg + 62,5mg
Clastoban gélules à 400mg
Claventin enfant nourrisson et nouveau-né
Clérégil adultes sol buv
Codotussyl expectorant adultes sirop à 5%
Codotussyl maux de gorge pâtes à sucer
Codotussyl toux sèche capsules molles
Cutiphile pdre pour application locale
Cystichol gélules
Cytéal savon solide
- D** Dacryoboroline collyre
Dermazol sol pur application locale
Désoméline collyre en unidose, boîte de 10
Dexambutol-INH cp
Diamicron 80mg cp : 1 cp de 80mg équivaut à 1 cp LM 30 mg, si le patient prend 2 cp 80 mg matin + soir il sera relayé par 2 cp LM 30mg en une seule prise le matin au petit déjeuner ou 1 cp LM 60mg sécable, mis à disposition en 2010 [VP 19 au 25/03]
Diaseptyl gel
Dolirelax cp sublinguaux
Dolitravel cp sublinguaux
Drill enrouement pastilles à sucer

- E** Efimag poudre pour sol buvable
 Elusanes Phytofibre gélules
 Emadine collyre
 Eucalyptine Le Brun adultes, enfants et nourrissons suppos
 Exomuc nourrissons granulés pour sol buv à 100mg
- F** Fébrectol suppos
 Flavoquine cp bte de 16
 Flubilar sol buv à 200mg
 Fluvic enfants sirop
- G** Ginkorgel gel pour application locale
 Glycérine Cooper sol pour application cutanée
 Gonosiol collyre
- H** HEC pommade rectale
 Hibitane sol pour application locale à 5% à diluer
- I** Iskédyl sol inj
- J** Jonctum gélules
 Justor cp à 0,5mg
- K** Kaliale Gé cp
 Kératyl collyre
- L** Laccoderme à l'huile de cade pommade
 Lamicstart cp
 Lantus sol inj en cartouches pour stylo réutilisable Opticlick
 Lanzor 30mg gélules
 Lovenox 10000 UI anti-Xa sol inj, bte de 2 seringues préremplies
 Lutrelef préparation inj à 0,8mg
- M** Maxomat préparation inj
 Métacuprol cp effervescents pour sol pour application locale bte de 18
 Méthergin sol buv 0,25mg/ml
 Miacalcic sol inj à 80 UI/0,8ml
 Miglucan cp
 Miniphase cp
 Minirin 0,2mg cp bte de 15
 Morphine Aguettant sp
 Mucomyst nourrissons pdre pour susp buv à 100mg/5ml

N Neorecormon sol inj en seringue préremplie à 1000 UI
Niaspan LP cp
Nizaxid sol inj
Nizaxid gélules à 300mg
Nortussine enfants sirop

O Ophthalmine collyre
Orgamétil cp
Ornicétil pdre pour sol pour perf à 5g
Ortho-Novum cp en bte de 3 plaquettes
Ozothine sirop

P Paliuryl sol buv
Parfenac crème *cf Pharmacovigilance*
Paxéladine gélules
Paxène sol pour perf
Pega adultes et enfants cp à croquer
Percutalgine spray sol pour pulvérisation cutanée
Pharmakod adultes expectorant sirop
Pharmakod adultes toux sèche sirop
Phlebogel tube 100g
Pletal cp
Polaramine repetabs LP 6mg
Polyfra pommade ophtalmique
Prévenar susp inj (vaccin pneumococcique 7 valences)
Proampi cp
Progesterone retard Pharlon sol inj à 250mg
Prorhinite sol pour pulv nasale

Q Quitadrill cp

R Renniechew cp à mâcher
Rhinaaxia sol pour pulv nasale

S Sandoglobuline sol pour perf
Sédacollyre collyre
Sédarène gel boîte de 20
Sédarène adultes suppositoires
Sédatif PC suppositoires
Sensivision au plantain collyre en flacon
Sibutral gélules
Sirop Valda toux sèche sans sucre
Sophtal sol pour lavage oculaire en flacon
Spagulax au citrate de potassium granulés bte de 700g
Spagulax au sorbitol granulés
Spasmine enfants suppos
Spasmodex sol inj
Sporanox sol pour perf
Sudafed sirop

Sympavagol sol buv
Synercid 500mg (pdre pour sol pour perfusion)

T Tagamet cp effervescents à 200mg
Terpone suppos enfants
Théprubicine prép inj
Tienam pdre pour perfusion à 250 et 500mg avec système de transfert et prép inj IM
(la poudre pour perfusion à 500 mg sans système de transfert reste commercialisée)
Tinset cp et suspension buvable
Top Mag cp effervescents et pdre pour sol buv
Topalkan cp à croquer et susp buv
Tranxène prép inj à 100mg/5ml
Triateckit cp
Trophirès A et Trophirès E sirop

U Unicordium cp

Z Zamudol Gé gélules à libération immédiate et sol inj
Zoltum 10 et 20mg gélules

Index

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

A

abatacept	24
acéprométazine	17, 45
acétate de calcium	8
acétylcystéine	41
acide acétylsalicylique	29
acide zolédronique	42
ACLASTA	42
ACTEMRA	33, 37
ACTIFED ALLERGIE CETIRIZINE	24
ACTILYSE	21
ADANCOR	38
ADCIRCA	20
ADENURIC	7
ADIXONE	30
ADVILEFF	24
ALDACTONE	37
ALLI	44
altéplase	21
amifampridine	10
amineptine	34
amiodarone	4
amlodipine	29
amorofline	30
<i>antihistaminiques</i>	17
APTIVUS	21
ARCALYST	7
ARCOXIA	11
ARIDOL	23
ARIXTRA	24
ASMELOR NOVOLIZER	23
AVANDAMET	35
AVANDIA	35
AVASTIN	19, 33
AVODART	36
azithromycine	28
aztréonam	27

B

BACTYL	30
bécaplermine	16, 43
BEFIZAL	46
bendamustine	3
benfluorex	36
besilesomab	5, 33
bévacizumab	18, 19, 33
bézafibrate	46
BI-PROFENID	17, 37
BOTOX	23
bufexamac	31
BYETTA	42

C

CAMPTO	18
canakinumab	6
capsaïcine	9
carbocistéine	41

carboplatine	14
CARDIOXANE	43
CAYSTON	27
celvapan	46
CEPLENE	2
certolizumab pégol	11
césium	35
CHIBRO-PROSCAR	43
chlorhexidine	44
ciclopirox	30
CIMZIA	11
ciprofibrate	46
clopidogrel	29
clozapine	39
<i>colles (à usage humain)</i>	35
COOLMETEC	27
COPAXONE	22
<i>corticoïdes</i>	17
cortivazol ALTIM	40
COZAAR	20, 27
CRESTOR	19
CURANAIL	30
CYCLEANE	30

D

darunavir	26
DECAPEPTYL	19
DEROXAT	38, 39
DESOBEL Gé	30
désogestrel	30
desrazoxane	43
dextropropoxyphène	45
diamicron	47
diclofenac	28
dobésilate de calcium	38
DOLENIO	27
dompéridone	34
DORIBAX	29
doripénème	29
DOXIUM	38
dronédarone	4
drospirénone	38
DUOPLAVIN	29
dutastéride	36

E

EBIXA	29, 45
efavirenz	26
EFIENT	34
EPITOMAX	22
époétine thêta	5
<i>époétines</i>	5
EPORATIO	5
erlotinib	19
escitalopram	27
esoméprazole	20

éthinyloestradiol.....	30
étonogestrel.....	29
étoposide.....	14
étoricoxib.....	11
EVICEL.....	35
EXELON.....	44
exénatide.....	42
EXFORGE HCT.....	29

F

fébuxostat.....	7
FEGENOR.....	46
fénofibrate.....	46
fenspiride.....	41
FERRISAT.....	32
FIBRATES.....	16
finastéride.....	43
FIRDAPSE.....	10
FLEXEA.....	27
fludrocortisone.....	30
<i>fluidifiants</i>	17
fluindione.....	33
fluoxétine.....	38, 39
focetria.....	46
fondaparinux sodique.....	24
formotérol.....	23
FORSTEO.....	25
FUNGSTER.....	39

G

gadobutrol.....	24
gadovist.....	24
géfítinib.....	14
gemfibrozil.....	46
GENOTONORM.....	36
glatiramère.....	22
glucosamine.....	27

H

HALDOL.....	24
haloperidol.....	24
hécididine.....	41
HERCEPTIN.....	19
HEXAQUINE.....	38
histamine.....	2
HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE.....	24
hydrochlorothiazide.....	27, 29
HYDROCORTANCYL.....	40

I

ibuprofène.....	24
IKOREL.....	38
ILARIS.....	6
IMETH.....	28
<i>immunoglobuline</i>	35
implanon.....	29
indacatérol.....	10
INEXIUM.....	20
INTANZA.....	27
INVIRASE.....	34
ioméprol.....	15
IRESSA.....	14

irinotécan.....	18
IZILOX.....	28

J

JASMINE.....	38
JASMINELLE.....	38
JAVLOR.....	4

K

KEPIVANCE.....	16, 32
KEPPRA.....	22
kétoprofène.....	17, 18, 37, 46
KETUM.....	46

L

LAMICTAL.....	31, 44
LAMISIL.....	39, 44
lamotrigine.....	31, 44
LEDERTREXATE.....	37
LEELOO Gé.....	30
lénalidomide.....	35
LEVACT.....	3
lévétiracétam.....	22
LEVITRA.....	28
Lidocaïne.....	15
LIPANTHYL.....	46
LIPANOR.....	46
LIPUR.....	46
LISINOPRIL.....	44
LIVIAL.....	42
losartan.....	20, 27
LOVAVULO Gé.....	30

M

MABTHERA.....	18, 39
mannitol.....	23
MEDIATOR.....	36
méglumine.....	41
mémantine.....	29, 45
MENVEO.....	12
méphédronne.....	41
méprobamate.....	17, 45
MÉPRONIZINE.....	17, 45
MERONEM.....	14
méropénème.....	14
méthotrexate.....	28, 37
méthylantrexone.....	37
métoclopramide.....	45
METOJECT.....	37
mexiletine.....	36
MICARDIS.....	20
MINIDRIL.....	30
modafinil.....	16, 32
MODIGRAF.....	26
MODIODAL.....	16, 32
montelukast.....	26
MOPRAL.....	21, 39
MOTILIUM.....	34
moxifloxacin.....	28
MOZOBIL.....	2
<i>mucolytiques</i>	17
MULTAQ.....	4

N

natalizumab	39
NEXPLANON	29
nicorandil	38
NORDITROPINE	36
NORVIR	27
NOVATREX	37
nurofen	24
NUTROPINAQ	36

O

OCTAGAM	35
OKIMUS	38
olanzapine	39
olanzapine pamoate	26
olmésartan	27
oméprazole	21, 39
OMNITROPE	36
ONBREZ BREEZHALER	10
ONGLYZA	6
ONSENAL	21
ONYTEC	30
ORDIPHA	28
ORENCIA	24
orlistat	44
OSAFLEXAN	27
oxybate de sodium	45
oxycodone	24
OXYCONTIN	24
OXYNORM	24
OXYNORM ORO	24

P

paclitaxel	14
palifermin	16, 32
PANDEMRIX	46
PANENZA	46
panitumab	33
PANTOLOC CONTROL	21
pantoprazole	21
paracétamol	45
PARFENAC	31
paroxétine	38, 39
pazopanib	3
peginterferon	22
PERFALGAN	45
PHENERGAN	32
PHOSPHOSORB	8
plérixafort	2
polystyrène sulfonate de calcium	8
pramipexole	27
prasugrel	34
prednisolone	40
PRESERVISION	44
PREVENAR	12
PREVISCAN	33, 44
PREZISTA	26
primpéran	45
PRITOR	20
PROFEMIGR	18, 37
PROFENID	37

prométhazine	32
PROPECIA	43
propolis	31
PROTOPIC	31
PROZAC	38, 39

Q

quinidine	39
QUINIMAX	39
quinine	38
<i>quinolones</i>	40
QUIXIL	35
QUTENZA	9

R

REBETOL	22
REGANEX	16, 43
RELISTOR	37
RENAGEL	8
REVELA	8
RESIKALI	8
RETROVIR	25
REVLIMID	35
ribavirine	22
riloncept	7
ritonavir	27
rituximab	18, 39
rivastigmine	44
ROACTEMRA	33, 37
rosiglitazone	35
ROTARIX	36

S

SAIZEN	36
SAMSCA	6
saquinavir	34
saxagliptine	6
SCINTIMUN	5, 33
SECALIP	46
SEDACOLLYRE CETHEXONIUM	30
SEROPLEX	27
sertraline	23
sérum physiologique	44
sévélamer	8
SIFROL	27
silodosine	9
SILODYX	9
SINGULAIR	26
sitaxentan	38
somatotropine	36
spironolactone	37
STABLON	34
STRUCTOFLEX	27
sunitinib	40
SURVECTOR	34
SUSTIVA	26
SUTENT	40

T

tacrolimus.....	26, 31
tadalafil	20
tamoxifène.....	39
TARCEVA.....	19
TAREG	20
telmisartan.....	20
ténofovir.....	22
terbinafine	39, 44
tériparatide	25
TEVALGIESPRAY	28
THELIN	38
tianeptine.....	34
tibolone	42
tinset.....	50
tipranavir	21
tocilizumab.....	33, 37
tolvaptan.....	6
topiramate	22
toxine botulique	23
trabectédine	18
trastuzumab	19
trimétazidine	40
triptoréline.....	19
TYSABRI	39

U

UMATROPE.....	36
UROREC	

V

vaccin grippal saisonnier.....	27
--------------------------------	----

vaccin pneumococcique.....	12
vaccins varicelleux.....	25
valsartan	20, 29
vardenafil	28
VARILIX.....	25
VARIVAX.....	25
VASTAREL.....	40
VECTIBIX.....	33
VEPESIDE.....	14
VERSATIS	15
VFEND	43
vinflunine.....	4
VIRAFERON.....	22
VIREAD	22
VIT C GRAND.....	38
VOLTAFLIX.....	27
voriconazole.....	43
VOTRIENT	3

X

XYREM.....	45
------------	----

Y

YONDELIS	18
----------------	----

Z

zidovudine.....	25
ZIKIALE Gé.....	30
ZOLOFT	23
ZOMACTON.....	36
ZYPADHERA	26