

Quoi de

Neuf

en 2012 ?



Quoi de Neuf en 2012 ?

Elaboré en Janvier 2013 pour :

- la commission du médicament de l'Établissement Public de Santé Mentale de Caen
- l'E.P.U Pharma Basse-Normandie

Rédacteurs et relecteurs 2012

Dr Christophe ROBERGE	Pharmacien	EPSM Caen
Dr Sophie FEDRIZZI	Pharmacien	Centre Régional de Pharmacovigilance Caen
Dr Mathieu COLOMBE	Pharmacien	EPSM Caen
Dr Valérie AUCLAIR	Pharmacien	EPSM Caen
Dr Cécile GABRIEL-BORDENAVE	Pharmacien	EPSM Caen
Dr Josiane STARACE	Pharmacien honoraire	
Dr Françoise GUILLOT	Pharmacien honoraire	
Lucile COCHARD	Interne en pharmacie	EPSM Caen
Priscilla FEISTL	Interne en pharmacie	EPSM Caen
Aline GOUSSET	Interne en pharmacie	EPSM Caen
Pauline GUILLARD	Interne en pharmacie	EPSM Caen
Anne-Sophie LEBEGUE	Interne en pharmacie	EPSM Caen
Audrey MARTIN	Interne en pharmacie	EPSM Caen
Alice MOISAN	Interne en pharmacie	EPSM Caen
Marion TOROMANOFF	Interne en pharmacie	EPSM Caen

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

SOMMAIRE

<i>Nouveaux principes actifs</i>	4
<i>Sortie de réserve hospitalière</i>	14
<i>Changements d'indications et de posologies</i>	16
<i>Divers (nouvelles formes/nouveaux dosages, changement composition, nouvelles associations, nouveaux conditionnements, changement de noms, nouvelles copies, déremboursements, modif. des conditions de délivrance)</i>	30
<i>Pharmacovigilance</i>	43
<i>Des retraits du marché</i>	56
<i>Et des retours</i>	59
<i>Index</i>	60
<i>Sources documentaires</i>	65

NOUVEAUX PRINCIPES ACTIFS

CANCEROLOGIE

- **YERVOY 50 ET 200MG SOL INJ PERF IV**

Ipilimumab

Liste I

Réserve hospitalière

Lab BMS

Prescription réservée cancérologues

Anticorps (AC) monoclonal indiqué dans le **traitement du mélanome avancé** (non résecable ou métastatique) chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement. Cet AC active les cellules T ; l'infiltration des tumeurs par les lymphocytes aboutissant à la destruction des cellules tumorales.

Posologie : 3mg/kg en 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses.

EI : colites avec ou sans perforation, myélodysplasie, nécrolyse épidermique, syndrome de Guillain-Barré, insuffisance hépatique, syndrome de fuite vasculaire, prurit, éruptions cutanées, hypopituitarisme.

Cons 4°C

ASMR IV (mineure)

[P fev][HAS]

- **CAPRELSA 100 ET 300MG CP**

Vandetanib

Liste I

A l'hôpital, rétrocéderable

Lab AstraZeneca

Prescription hospitalière

Réservée hématologues et cancérologues

+ avis endocrinologue

Nouvel inhibiteur de l'angiogénèse indiqué dans le traitement du **cancer médullaire de la thyroïde** agressif et symptomatique, inopérable ou métastasé. Le vandetanib est un **inhibiteur de tyrosines kinases**, notamment celle liée au VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire), celle liée à l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) et la RET kinase (REarranged during Transfection).

La posologie est de 300mg en une prise par jour. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 semaines. Le profil d'effets indésirables est lourd avec des diarrhées, des troubles cardiovasculaires avec un allongement de l'intervalle QT (14% des patients traités par vandétanib versus 1% sous placebo), une photosensibilisation, des hypertensions artérielles, des hypoglycémies, etc. De nombreuses interactions médicamenteuses sont à prévoir puisqu'il est métabolisé par le CYP 3A4 et qu'il inhibe la glycoprotéine P.

ASMR IV (mineure)

[P avr][HAS]

- **ZELBORAF 240MG CP**

Vemurafenib

Liste I

A l'hôpital, rétrocéderable

Lab Roche

Prescription hospitalière réservée
cancérologues

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

Posologie : 960mg matin et soir (soit 4cp à chaque prise), toujours au cours d'un repas OU toujours en dehors d'un repas.

Si une dose est oubliée, elle peut être prise jusqu'à 4h avant la dose suivante. Sinon, ne rien faire.

EI : photosensibilité, carcinome épidermoïde cutané et non cutané, nouveau mélanome primitif, anomalies hépatiques, réactions cutanées sévères, réactions oculaires (notamment des névrites), réactions d'hypersensibilité, allongement QT.

ASMR III (modérée)

[P juin][HAS][ANSM janv-mars][IL fev][VP avr]

- **INLYTA 1 ET 5MG CP**

Axitinib

Lab Pfizer

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable

Prescription hospitalière réservée oncologues

Inhibiteur de tyrosine kinase sélectif des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), l'axitinib est indiqué dans le traitement des **cancers du rein avancés après échec d'un traitement antérieur par sunitinib (SUTENT) ou cytokine.**

La dose initiale recommandée est de 5mg 2 fois par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10mg 2 fois par jour selon la tolérance du patient.

En cas de vomissement ou d'oubli de dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. Les comprimés sont avalés entiers, à intervalle d'environ 12h, au cours ou en dehors des repas.

La pression artérielle et la fonction thyroïdienne doivent être contrôlées avant et pendant la durée du traitement. Le traitement doit être interrompu au moins 24 heures avant une intervention chirurgicale.

L'axitinib est principalement métabolisé par CYP 3A4 et, à un moindre degré, par CYP 1A2, CYP 2C19 et l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase.

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

[IL oct][HAS]

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

Ruxolitinib

Lab Novartis

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable

Prescription hospitalière réservée hématologues

Inhibiteur de tyrosine kinase sélectif des Janus kinases, enzymes impliquées dans la signalisation des différents facteurs de croissance et cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. Il est indiqué dans le traitement de la **splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle.**

La dose initiale recommandée est adaptée au taux de plaquettes. La posologie maximale est de 25mg 2 fois par jour. Ce traitement peut être pris au cours ou en dehors des repas. En cas d'omission d'une prise, pas de prise supplémentaire.

Les effets indésirables hématologiques observés, thrombopénie, neutropénie et anémie, sont des effets dose-dépendants réversibles par diminution de la dose ou interruption temporaire du traitement. Des ecchymoses, des étourdissements et des céphalées sont également observés.

Le ruxolitinib est métabolisé par les CYP 3A4 et CYP2C9.

Après ouverture, la conservation est limitée à 1 mois.

ASMR inconnue

[IL oct]

CARDIOLOGIE/HEMOSTASE

- **ARGANOVA 100MG/ML SOL PERF IV**

Argatroban
Lab LFB

Liste I

Réserve hospitalière

Dérivé synthétique de la L-arginine, inhibiteur direct de la thrombine indiqué dans l'**anticoagulation chez l'adulte ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II**, nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale.

Forme concentrée à 250mg/2,5mL à diluer pour une concentration finale de 1mg/mL.

Les principaux effets secondaires sont digestifs : diarrhées, nausées, vomissements ; hépatiques : hépatites fulminantes ; cardiaques : hypotensions, arrêts cardiaques et tachycardies ventriculaires. Ces effets indésirables ne sont pas décrits avec le danaparotide (traitement de référence).

ASMR V (aucune) *par rapport à danaparotide ORGARAN et lepirudine REFLUDAN*
[P oct][HAS][VP janv]

- **GILURYTHMAL 50MG/10ML SOL INJ**

Ajmaline
Lab Inresa France

Liste II

Réserve hospitalière

Il s'agit d'un antiarythmique de classe Ia, similaire au CARDIORYTHMINE 50mg/10mL (dont la commercialisation est arrêtée), qui est mis à disposition de manière exceptionnelle et transitoire. Il est utilisé dans le **diagnostic des troubles de la conduction**.

[ANSM nov]

ENDOCRINOLOGIE

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

Pasireotide
Lab Novartis

Liste I

Réserve hospitalière

Prescription réservée endocrinologues et internistes

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

L'utilisation du pasireotide doit être réservée aux adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie. Il s'agit de la première spécialité ayant une AMM dans la maladie de Cushing.

EI : allongement de l'espace QT

ASMR IV (mineure)

[ANSM mars][HAS]

- **TRAJENTA 5MG CP**

Linagliptine
Lab Boehringer Ingelheim

Liste I

En ville et à l'hôpital (en cours)

Remb 65% en association

-NR- en monothérapie

Quatrième gliptine (inhibiteur de DPP4) indiquée dans le **diabète de type II** :

- En monothérapie lorsque la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée.

- En bithérapie ou en trithérapie :
 - En association à la metformine avec ou sans sulfamide hypoglycémiant.
 - En association à l'insuline avec ou sans metformine.

En monothérapie, l'avantage en terme de réduction du taux d'HbA1c est modeste comparativement à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ayant par ailleurs montré un impact positif en termes de morbi-mortalité. Il n'existe pas d'essai thérapeutique versus comparateur actif. En conséquence, cette indication n'est pas prise en charge par la sécurité sociale. En bithérapie avec la metformine, la linagliptine n'apporte rien de plus que les autres médicaments de la même classe. Il n'existe pas de comparaison directe entre gliptines.

La linagliptine est éliminée principalement sous forme non métabolisée par la bile et les intestins. Ainsi, aucune adaptation à la fonction rénale n'est nécessaire. Elle est un substrat du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P.

Le profil d'effets indésirables est semblable aux autres gliptines : nausées, constipation, infections (notamment respiratoires hautes), myalgies, pancréatites, réactions cutanées...

La posologie est de 5mg une fois par jour.

ASMR V (aucune) en bi ou trithérapie.

SMR insuffisant en monothérapie

[P sept][HAS][ANSM oct]

HEMATOLOGIE

- **ELIQUIS 2,5MG CP**

Apixaban

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab Bristol-Myers Squibb / Pfizer

Remb 65%

Anticoagulant administré par voie orale qui **inhibe le facteur Xa**. Il possède l'AMM dans la **prévention des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou**. Deux prises quotidiennes de 2,5 mg sont préconisées. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. Pour une prothèse totale de hanche, la durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours. En revanche, pour une prothèse totale de genou, la durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours.

Il est également indiqué dans **la prévention des AVC et de l'embolie systémique chez l'adulte atteint de fibrillation atriale non valvulaire avec au moins un facteur de risque**, tel qu'un antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, un âge supérieur à 75ans, une hypertension, un diabète ou une insuffisance cardiaque symptomatique.

Cependant, il est contre-indiqué en présence d'une lésion ou une situation présentant un risque élevé de saignement et traitement avec un autre agent anticoagulant.

L'apixaban est principalement métabolisé par les CYP 3A4 et 3A5 et se lie à la glycoprotéine P, ce qui implique un potentiel d'interactions pharmacocinétiques élevé. L'insuffisance rénale est également un facteur de surdosage. Le bénéfice clinique par rapport à l'énoxaparine SC est modeste, et le risque hémorragique ne semble pas différent. Comme le fondaparinux, le dabigatran et le rivaroxaban, l'apixaban ne nécessite pas en routine de surveillance biologique, n'a pas d'antidote en cas de surexposition, et n'est pas recommandé après chirurgie pour fracture de hanche.

ASMR IV (mineure) par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité

ASMR inconnue pour la nouvelle indication

[P mai-oct][HAS][ANSM oct]

IMMUNOLOGIE

• ORALAIR 100 ET 300 IR (INDICE DE REACTIVITE) CP SUBLINGUAL

Extrait allergénique de pollens de graminées Liste I En ville et à l'hôpital
Lab Stallergenes Remb 15%

Il est indiqué dans le traitement de la **rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique significative avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.**

Contient : dactyle aggloméré, flouve odorante, ivraie vivace, pâturin des près et fléole des prés.

Le traitement doit être initié environ 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique par un médecin formé et expérimenté dans le traitement des maladies allergiques, et poursuivi pendant toute la saison pollinique. Le schéma posologique comprend une phase d'initiation avec une augmentation progressive de la dose sur 3 jours : 1 comprimé à 100 IR le 1^{er} jour, 2 comprimés à 100 IR le 2^{ème} jour et 1 comprimé à 300 IR à partir du 3^{ème} jour. Le 1^{er} comprimé sera pris sous surveillance médicale pendant 30 min. Suit une phase d'entretien (1 cp à 300 IR par jour). Prendre le comprimé le matin à jeun, sous la langue

ORALAIR peut être proposé en 2^{ème} intention lorsque les corticoïdes et/ou les antihistaminiques utilisés dans le traitement symptomatique sont insuffisants. En l'absence d'amélioration significative des symptômes, il ne sera pas prescrit l'année suivante.

ASMR IV (mineure) comme GRAZAX cf. QdN 2007
[P avril 2011][HAS][VP nov][LIO dec]

INFECTIOLOGIE

• DIFICLIR 200MG CP

Fidaxomicine Liste I Réserve hospitalière
Lab Astellas Pharma

Nouvelle classe d'antibiotique (les macrocycliques) à spectre étroit et action bactéricide indiqué dans le traitement des **infections à Clostridium difficile**, appelées également diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD), **après échec du métronidazole ou de la vancomycine per os, chez l'adulte (>18 ans).**

Posologie : 200 mg 2x /j pendant 10 j (pas d'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal ou hépatique)

EI : nausées, vomissements, constipation, perte d'appétit, dysgueusie, étourdissements, céphalées.

EI graves : colite à Clostridium difficile, pneumonie, sepsis, et hyponatrémie.

Substrat de la glycoprotéine P, la fidaxomicine expose à des interactions avec les inhibiteurs de cette glycoprotéine.

En pratique, le métronidazole oral reste le traitement de premier choix. En France, en l'absence de vancomycine orale, la commercialisation de la fidaxomicine aura pour avantage de pallier le manque d'antibiotique oral en alternative au métronidazole. Des essais montrent une efficacité similaire à celle de la vancomycine.

ASMR III (modérée) dans la prise en charge des infections à *Clostridium difficile* documentées (diarrhées)

[P dec][HAS][ANSM mars][VP nov]

- **EDURANT 25MG CP**

Rilpivirine
Lab Janssen-Cilag

Liste I

En ville et à l'hôpital, rétrocéderable
Prescription initiale hospitalière annuelle,
renouvellement non restreint

Antirétroviral, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le **traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte naïf de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN de VIH-1.**

Parmi les autres INNTI, seuls l'efavirenz (SUSTIVA) et la névirapine (VIRAMUNE) ont également une indication chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. L'etravirine (INTELENCE) est uniquement indiquée chez les patients prétraités par des antirétroviraux.

La posologie recommandée est de 25mg une fois par jour, **au cours d'un repas**. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale légère ou modérée. De nombreuses interactions médicamenteuses sont à prévoir car la rilpivirine est en majeure partie métabolisée par le CYP3A4 et qu'elle inhibe la glycoprotéine P.

EI : nausées, sensations vertigineuses, céphalées, rêves anormaux, augmentation de la créatininémie, lithiases urinaires, allongement du QT.

ASMR V (aucune)

[P juil-dec][HAS]

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

Piperaquine/Artemimol
Lab Sigma-Tau France

Liste I

En ville et à l'hôpital
NR

Association d'antipaludiques à base d'un analogue de la chloroquine et d'un dérivé de l'artémisinine, indiquée dans le traitement du **paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*** chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 6 mois ou plus et pesant 5 kg ou plus.

L'artémimol provoque l'altération du système membranaire du parasite par l'intermédiaire de la formation des radicaux libres. Le mécanisme d'action exact de la piperaquine n'est pas élucidé, mais il est probablement identique à celui de la chloroquine. La chloroquine se lie à l'hème toxique (provenant de l'hémoglobine du patient) dans le parasite palustre, en empêchant sa détoxification.

En 2011, selon les recommandations de l'OMS, l'EURARTESIM fait partie des traitements de 1^{ère} intention de l'accès palustre non compliqué dû à *P. falciparum*, en zone d'endémie et en cas de paludisme d'importation.

La posologie dépend du poids corporel, le traitement doit être administré en une prise par jour, à heure fixe, pendant 3 jours consécutifs et **en dehors des repas**. Pour les enfants et nourrissons, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau. Les patients ne doivent pas recevoir plus de 2 cures d'EURARTESIM sur une période de 12 mois. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la piperaquine, la seconde cure d'EURARTESIM ne doit pas être administrée dans les 2 mois suivant la fin de la première cure.

EI : toux, fièvre, syndrome grippal, céphalées, allongement du QTc, tachycardie, asthénie, anémie, éosinophilie,...

IAM : contre-indiqué avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc.

La piperaquine inhibe et est métabolisée par le CYP3A4.

ASMR V (aucune) *par rapport à RIAMET (artemether/luméfanantrine) malgré un schéma d'administration plus simple (6 prises de 4cp en 60h pour RIAMET)*

[VP juillet][HAS]

NEPHROLOGIE

- **NULOJIX 250MG PDRE PERF IV**

Belatacept
Lab BMS

Liste I

Réserve hospitalière

Immunodépresseur (inhibition de l'activation des lymphocytes T) indiqué dans la **prévention du rejet de greffon chez l'adulte transplanté rénal** en association avec des corticoïdes et de l'acide mycophénolique/CELLCEPT, MYFORTIC. Sa structure chimique est proche de l'abatacept/ORENCIA indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde. A ce jour, le belatacept n'apporte pas d'allongement significatif de la survie à 3 ans versus un inhibiteur de calcineurine (traitement de référence). Il présenterait une meilleure préservation de la fonction rénale mais un risque significatif de rejet aigu.

Posologie : 10mg/kg à J1 (jour de la transplantation), J5 puis à S2, S4, S8, S12. A partir de S16, 5mg/kg toutes les 4 semaines. Le suivi des concentrations n'est pas demandé.

EI : lymphomes, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), tuberculose, herpès, anticorps circulants, hypersensibilité.

IAM : acide mycophénolique (augmentation de la biodisponibilité)

ASMR IV (mineure) pour les patients jeunes à statut positif pour l'Epstein Barr virus

ASMR V (aucune) pour les autres patients

[P mars][HAS]

OPHTALMOLOGIE

- **YELLOX 0,9MG/ML COLLYRE FLACON**

Bromfenac
Lab Croma Pharma

Liste I

En ville et à l'hôpital
Remb 65%

AINS indiqué dans l'**inflammation oculaire post opératoire après chirurgie de la cataracte** chez l'adulte.

EI surtout oculaires avec des cas graves d'érosions et de perforations cornéennes, une hépatotoxicité car risque de passage systémique.

La posologie est de 1 goutte dans l'œil malade 2 fois par jour, dès le lendemain de l'opération et pendant 2 semaines. A conserver à température ambiante (4 semaines après ouverture).

ASMR V (aucune)

[P fev][HAS][VP sept]

PNEUMOLOGIE

- **ESBRIET 267MG GELULE**

Pirfenidone
Lab Intermune

Liste I

En ville et à l'hôpital
Prescription hospitalière réservée aux pneumologues
Médicament d'exception
Remb 15%

Cet immunosuppresseur aux propriétés anti-fibrotique et anti-inflammatoire est indiqué dans la **fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée de l'adulte**.

La pifrenidone est le seul traitement spécifique validé par une AMM. En cas d'aggravation de l'état du patient ou de stade sévère de fibrose pulmonaire les traitements recommandés sont l'oxygénothérapie, les anticoagulants et la transplantation pulmonaire.

La posologie est de 1 gélule x3/j pendant 7 jours, puis 2 gélules x3/j pendant 7 jours. La posologie d'entretien est de 3 gélules x3/j. Les gélules doivent être administrées **avec un repas** ou un encas, elles ne doivent être ni croquées ni écrasées.

Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement puis mensuellement pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois au-delà.

EI fréquents et parfois graves : troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, dyspepsie), cutanés (photosensibilisation, rash), cardiaques.

CI: en association avec la fluvoxamine, au cours de l'allaitement, insuffisance rénale sévère (Cl<30ml/min) et insuffisance hépatique sévère.

Il est recommandé d'utiliser une crème solaire protectrice, de porter des lunettes de soleil et d'éviter toute exposition solaire ou aux rayons UV. Le jus de pamplemousse est à éviter.

ASMR IV (mineure) en raison du "vide" thérapeutique

[P dec][HAS][LIO oct][IL oct]

PSYCHIATRIE

• **XEPLION 25, 50, 75, 100, ET 150MG SUSP INJ IM A LIBERATION PROLONGEE EN SERINGUE PREREMPLIE**

Paliperidone

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab Janssen-Cilag

Prescription initiale restreinte aux spécialistes et services de psychiatrie

Antipsychotique « atypique » injectable à longue durée d'action, le paliperidone est le principal métabolite actif de la rispéridone.

Indiqué et remboursable dans le **traitement d'entretien de la schizophrénie chez l'adulte stabilisé par la rispéridone ou la paliperidone par voie orale** (non commercialisée en France). La paliperidone LP a également obtenu l'AMM dans le traitement de la schizophrénie sans stabilisation préalable par un traitement oral, sous réserve que ces patients aient précédemment répondu à la paliperidone ou à la rispéridone orale et si les symptômes psychotiques sont légers à modérés. Cependant, compte tenu des réserves sur l'utilisation des antipsychotiques de longue durée d'action chez des patients non stabilisés, il n'est pas remboursable et non agréé aux collectivités dans cette indication.

Posologie : 150mg au jour 1, 100mg au jour 8, puis dose d'entretien mensuelle recommandée de 75mg. La posologie peut être adaptée de 25mg à 150mg, tout en conservant l'intervalle recommandé de 4 semaines. L'instauration ne nécessite pas de supplémentation orale. Les 2 premières injections sont administrées dans le muscle deltoïde, les suivantes indifféremment dans le muscle deltoïde ou fessier. Enfin, en cas de substitution du RISPERDAL CONSTA par le XEPLION, le traitement doit être initié à la place de l'injection suivante, et poursuivi à intervalles mensuels. Le schéma posologique de la 1^{ère} semaine n'est pas nécessaire.

Le profil d'effets indésirables de la paliperidone LP est semblable à celui de la rispéridone LP : insomnies, céphalées, prise de poids, agitation, somnolence, akathisie, nausées, diarrhée ou constipation, vertiges, tremblements, vomissements, infections des voies aériennes supérieures et tachycardie. Les réactions au point d'injection sont plus fréquentes : douleurs, induration.

ASMR V (aucune)

[P juin][HAS]

RHUMATOLOGIE

• SIMPONI 50MG SOL INJ SC STYLO PREREMPLI

Golimumab

Liste I

En ville et à l'hôpital

Lab Schering Plough

Prescription initiale hospitalière annuelle
réservée internistes et rhumatologues

Médicament d'exception

Remb 65%

-NR- dans PAR naïf de méthotrexate

Anti TNF alpha indiqué depuis 2009 en 2^e ligne après un traitement de fond inefficace dans :

- la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux, y compris le méthotrexate, a été inadéquat ;
- le rhumatisme psoriasique actif et en évolution chez l'adulte seul ou en association au méthotrexate (MTX) ;
- la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte qui n'a pas répondu à un traitement conventionnel.

En 2011, le golimumab est également indiqué dans la **polyarthrite rhumatoïde débutante** et d'emblée intense en association au méthotrexate chez l'adulte **naïf de méthotrexate** (indication non remboursée).

La posologie dans toutes ces indications est une injection SC de 50mg par mois.

Peu de données interprétables sont disponibles, il n'y a notamment pas d'étude versus autre anti-TNF alpha déjà éprouvé et le profil d'effets indésirables n'est pas meilleur. Son intérêt clinique n'est pas établi dans la PR en association au MTX chez le patient naïf de MTX, en raison de l'absence de meilleure réponse clinique par rapport au MTX seul. La commission de transparence a d'ailleurs refusé la demande de prise en charge dans cette indication.

Cons 4°C

ASMR V (aucune) dans la prise en charge de ces trois rhumatismes inflammatoires chroniques par rapport aux autres anti-TNF alpha

SMR insuffisant chez les patients atteints de PR naïfs de MTX.

[P mars 2010][P oct 2011][VP sept][LIO sept][HAS]

UROLOGIE

• TOVIAZ 4 ET 8 MG CP

Fesoterodine

Liste II

En ville et à l'hôpital (en cours)

Lab Pfizer

Remb 30%

6^{ème} atropinique indiqué dans le traitement symptomatique de la **pollakiurie** et/ou de l'**impériosité urinaire** et/ou de l'**incontinence urinaire par impériosité** chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.

Même métabolite actif que la tolterodine/DETRUSITOL.

Chez l'adulte, la dose initiale est de 4 mg une fois par jour. La dose maximale journalière est de 8 mg. L'effet optimal du traitement est observé après 2 à 8 semaines. Les comprimés doivent être avalés avec une boisson, entiers, avec ou sans nourriture.

Les EI sont identiques à ceux des autres atropiniques, avec en plus des réactions d'hypersensibilité, des élévations des enzymes hépatiques et des allongements de l'intervalle QT.

ASMR V (aucune) par rapport à CERIS/chlorure de trospium et VESICARE/solifenacine

[P nov][HAS]

- **VYNDAQEL 20MG CAPSULES MOLLES**

Tafamidis
Lab Pfizer

Liste I

En ville et à l'hôpital
Prescription hospitalière réservée aux
neurologues

Stabilisateur spécifique de la transthyrétine indiqué dans le **traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez l'adulte présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1** pour retarder le déficit neurologique périphérique.

L'efficacité pour ralentir l'évolution du déficit neurologique périphérique est documentée seulement en cas de mutation V30M de la transthyrétine. C'est le seul traitement disponible en dehors de la transplantation hépatique.

Dans cette maladie héréditaire autosomique dominante rare, des mutations du gène qui codent la transthyrétine, modifient la structure de cette protéine qui est produite par le foie, conduisant à la formation de dépôts amyloïdes dans de nombreux organes, à l'origine de polyneuropathie. Le tafamidis se lie à la transthyrétine et la stabilise empêchant la transformation de la transthyrétine anormale sous forme insoluble et les dépôts de substances amyloïdes.

Posologie : 1 capsule /j avec ou sans nourriture. La capsule doit être avalée entière, sans la croquer, ni la couper.

EI fréquents : infections des voies urinaires, infections vaginales, diarrhées, douleurs abdominales hautes.

En 2012, la transplantation hépatique est le seul traitement connu

ASMR IV (mineure)

[IL fev][P nov][HAS]

SORTIE DE RESERVE HOSPITALIERE

- **FLUCORTAC 50µG CP SECABLE (EX ADIXONE)**

<i>Fludrocortisone</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital
Lab H.A.C. Pharma		Remb 65%

Indiqué dans le **traitement minéralocorticoïde substitutif chez le patient souffrant d'insuffisance corticosurrénale**, en association avec un glucocorticoïde.

Posologie : entre 50 et 200 µg par jour. Adaptation posologique selon ionogramme et activité rénine plasmatique.

ASMR I (majeure)

[LIO fev]

- **VICTRELIS 200MG GELULES**

<i>Boceprevir</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital
Lab MSD France		Prescription réservée hépato-gastro-entérologues, internistes et infectiologues
		Remb 65%

Indiqué **en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez l'adulte** avec maladie hépatique compensée, en 1^{ère} intention ou après échec d'une bithérapie : peg-interferon/ribavirine.

cf. QdN 2011 page 7

[P dec][VP août]

- **INCIVO 375MG CP**

<i>Telaprevir</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital
Lab Janssen Cilag		Prescription réservée hépato-gastro-entérologues, internistes et infectiologues
		Remb 65%

Même indication que boceprevir VICTRELIS

cf. QdN 2011 page 7

[P dec][VP août]

- **ZYTIGA 250MG CP**

<i>Abiraterone</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital
Lab Janssen Cilag		Prescription initiale hospitalière annuelle réservée cancérologues
		Remb 100%

Indiqué en association avec la prednisone ou prednisolone dans le traitement du **cancer métastatique de la prostate résistant à la castration** chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel.

cf. QdN 2011 page 3

[VP juil]

- **TARGRETIN 75MG CAPSULES MOLLES**

Bexarotène

Liste I

En ville et à l'hôpital
Prescription hospitalière réservée
cancérologues et hématologues
Remb 100%

Sorti en 2002, ce **rétinoïde antinéoplasique** est indiqué dans le traitement des **manifestations cutanées des lymphomes T épidermotropes** au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique (2^{ème} ligne ou plus). Une prise par jour au cours d'un repas.

En raison de la tératogénicité des rétinoïdes, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception efficaces pendant le traitement et au moins un mois après son arrêt. Les patients de sexe masculin utiliseront des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement et pendant au moins un mois après la dernière dose de bexarotène.

ASMR V (aucune)

[HAS][VP nov][LIO dec]

CHANGEMENTS D'INDICATIONS ET DE POSOLOGIES

RESTRICTIONS D'INDICATIONS

CANCEROLOGIE

- **CARDIOXANE 500MG PDRE PERF IV**

Dexrazoxane

Ce cytotoxique chélateur du fer utilisé comme cardioprotecteur chez certains patients traités par anthracyclines voit ses indications restreintes à l'adulte (à partir de 18 ans) atteint d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique **ayant déjà reçu une dose cumulée antérieure** de 300mg/m² de doxorubicine, ou de 540mg/m² d'épirubicine, lorsqu'un nouveau traitement par anthracycline est nécessaire. Auparavant, la dose cumulée d'anthracycline n'était pas renseignée (et il était également indiqué chez l'enfant cf. *QdN 2011*). **La posologie est également diminuée** à 10 fois celle de l'équivalent doxorubicine, contre 20 fois auparavant. Le RCP s'enrichit également de mises en garde concernant le risque accru de second cancer et d'une perte d'efficacité en association aux anthracyclines dans le traitement adjuvant ou à visée curative du cancer du sein.

[P avr]

- **ERBITUX 5MG/ML SOL PERF IV**

Cetuximab

L'indication du cetuximab en polychimiothérapie dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique, avec gène KRAS de type sauvage, exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) a été restreinte : **contre-indication du cetuximab en association avec une chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine**. Le cetuximab est indiqué en association au protocole FOLFOX (oxaliplatine/ac. folinique/ 5 fluorouracile) en 1^{ère} ligne, ou en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ou en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan.

[P juin][RCP]

CARDIOLOGIE

- **RASILEZ 150 ET 300MG CP**

Aliskiren

Contre-indiqué en association avec les IEC ou ARAII dans le diabète de type I ou II et chez l'insuffisant rénal avec un DFG < 60mL/mn/1,73m².

Un autre traitement antihypertenseur doit être envisagé en fonction de la situation clinique du patient.

[IL.fev] cf. *pharmacovigilance QdN 2011*

ENDOCRINOLOGIE

- **ONGLYZA 5MG CP**

Saxagliptine

Désormais CI en cas **d'antécédent d'hypersensibilité** aux autres inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (vildagliptine GALVUS et sitagliptine JANUVIA).

En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave ou d'une pancréatite aiguë à la saxagliptine, le traitement doit être arrêté. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite.

[LIO mars][IL mars]

GASTRO-ENTEROLOGIE

- **SPECIALITES A BASE DE METOCLOPRAMIDE (PRIMPERAN ET AUTRES)**

Metoclopramide

Contre-indiqué avant l'âge de 18 ans en raison d'effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques notamment symptômes extrapyramidaux **chez l'enfant**. Retrait de tous les lots indiqués chez l'enfant et le nourrisson et rappel des lots indiqués chez l'adulte pour ré-étiquetage.

Chez l'adulte, peuvent être observés des syndromes extrapyramidaux, syndromes parkinsoniens, et des dyskésies tardives en particulier chez le sujet âgé – augmentant avec la durée d'exposition et la dose cumulative. Il convient d'éviter une durée de prescription supérieure à 3 mois. Enfin, les formes injectables peuvent entraîner des effets cardiovasculaires graves. L'utilisation de ces formes nécessite un milieu équipé de matériel de réanimation.

[P juil][LIO fev][VP fev]

IMMUNOLOGIE

- **REMICADE 100 MG SOL INJ IV**

Infliximab

Interruption des PTT (Protocole Thérapeutique Temporaire) et pas de RTU (Recommandations temporaires d'utilisation) dans les situations suivantes : polyangéite microscopique, et maladie de Wegener réfractaires aux traitements immunosuppresseurs et maladie de Still de l'adulte réfractaire à l'association corticoïdes et méthotrexate. En revanche proposition d'une RTU dans la maladie de Takayasu (artériopathie inflammatoire) sous réserve que le laboratoire mette en place un suivi des patients.

[ANSM nov]

INFECTIOLOGIE

- **FURADANTINE 50MG CP OU GEL**

Nitrofurantoïne

En raison d'un risque de survenue d'EI graves hépatiques et pulmonaires (*cf. QdN 2011*), la nitrofurantoïne est désormais réservée au seul **traitement curatif de la cystite documentée** chez la petite fille à partir de 6 ans et la femme adulte et **lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale**. La nitrofurantoïne ne doit plus être utilisée en traitement prophylactique des infections récidivantes. Les traitements répétés doivent être évités. Son utilisation peut être envisagée dans le traitement probabiliste d'urgence.

[ANSM mars][VP mars]

- **MINOCYCLINE ET AUTRES 50 ET 100MG CP ET GELULES**

Minocycline

En raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves (DRESS syndrome) et d'atteintes auto-immunes, l'indication de la minocycline est restreinte, chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8ans, au traitement des infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale n'est approprié. Ces spécialités sont dorénavant soumises à une **prescription hospitalière**.

[ANSM mai] *cf. pharmacovigilance*

- **PYOSTACINE 250 ET 500MG CP**

Pristinamycine

Les **indications** sont **limitées** au traitement des infections suivantes de l'adulte et de l'enfant :

- Les sinusites maxillaires aiguës
- Les exacerbations aiguës de bronchites chroniques
- Les pneumonies communautaires de gravité légère à modérée
- Les infections de la peau et des tissus mous

Les indications dans les infections odonto-stomatologiques, génitales, ostéo-articulaires, et la prophylaxie de l'endocardite infectieuse ont été supprimées.

Les posologies et durée de traitement ont été précisées en fonction de l'indication. Des réactions d'hypersensibilité potentiellement graves peuvent survenir. Les mises en garde et les précautions d'emploi ont été renforcées.

[ANSM juil]

- **TAMIFLU SUSP BUV**

Oseltamivir

Le libellé des indications remboursables a été modifié, notamment la notion de risque de grippe **grave** a été ajoutée pour les nourrissons de moins de 1 an.

[LIO sept]

- **TAVANIC CP 500 MG, 5MG/ML SOL INJ**

Levofloxacin

Désormais **ne doit être utilisé que** lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux des infections respiratoires et cutanées chez l'adulte sont jugés inappropriés.

Cependant, l'indication dans les infections urinaires et la maladie du charbon reste valide.

Des effets indésirables ont été ajoutés et les mises en garde et précaution d'emploi ont été mises à jour.

[VP oct][LIO oct][IL oct]

- **TIENAM 500/500MG PDRE PERF IV**

Imipénem/cilastatine

Les indications « infections ostéoarticulaires » et « endocardites » ont été retirées des RCP.

[P janv]

- **TYGACIL 50MG PDRE PERF IV**

Tigecycline

En raison d'un excès de mortalité, maintenant réservé à **l'antibiothérapie de dernière ligne** et n'est plus autorisé dans les infections du pied du patient diabétique. Ont été ajoutés des effets indésirables - en particulier des thrombocytopenies- et de nouvelles mises en garde.

[P fev]

- **VICTRELIS 200MG GELULE**

Boceprevir

Mise en garde pour les personnes co-infectées VIH VHC au sujet d'une interaction du boceprevir **avec les antiprotéases boostées** par ritonavir, entraînant une diminution de leur concentration. L'association de boceprevir avec atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée (risque de perte du contrôle virologique du VIH et du VHC). Il est donc nécessaire d'effectuer une surveillance étroite de la réponse virale aux traitements.

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

NEUROLOGIE

- **MIGPRIV 900/10MG PDRE ORALE SACHET**

Acetylsalicylate de lysine, Metoclopramide

Désormais réservé à l'adulte (plus de 18 ans) du fait de la présence de metoclopramide.

[LIO sept]

PNEUMOLOGIE / ORL

- **DECONGESTIONNANTS CONTENANT UN VASOCONSTRICTEUR**

ATURGYL / PERNAZENE / SUDAFED / DERINOX / DETURGYLONE / HUMOXAL / RHINAMIDE / RHINOFLUIMUCIL / ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT / ACTIFED RHUME / DOLIRHUME / DOLIRHUMEPRO / HEXARHUME / HUMEX RHUME / NUROFEN RHUME / RHINADVIL / RHINUREFLEX / RHUMAGRIP / ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE / HUMEX RHINITE ALLERGIQUE...

Suite à la persistance de signalements d'effets indésirables cardiaques et neurologiques, les spécialités comportant un vasoconstricteur décongestionnant nasal sont **contre indiquées chez l'enfant de moins de 15 ans**, et en cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée, d'antécédents d'AVC ou de facteurs de risques susceptibles d'en favoriser la survenue, d'insuffisance coronarienne sévère, d'antécédents de convulsions. La posologie maximale journalière ne doit pas être dépassée, et la durée maximale de traitement **ne doit pas excéder 5 jours**. **Ne pas associer** entre eux, deux de ces médicaments (même administrés par des voies différentes).

[P mai-juil-oct-dec][VP aout-dec][ANSM dec] cf. pharmacovigilance et déremboursements

- **VOLIBRIS 5 ET 10MG CP**

Ambrisentan

L'ambrisentan - antagoniste sélectif des récepteurs de type A de l'endothéline - ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une **fibrose pulmonaire idiopathique**, du fait d'un risque plus élevé de complications de la fonction respiratoire. Cette contre-indication s'applique également aux patients atteints d'une hypertension pulmonaire secondaire à une fibrose pulmonaire idiopathique (HTAP du groupe 3 selon la classification de l'OMS).

[ANSM juil]

RHUMATOLOGIE

- **CALSYN 50 ET 100UI SOL INJ ET AUTRES**

Calcitonine

Suite à l'analyse d'essais cliniques ayant montré le risque accru de cancer, la calcitonine conserve ses indications avec des restrictions d'utilisation :

- Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, **avec une durée de traitement recommandée de 2 semaines, et de 4 semaines au maximum**
- Maladie de Paget, **chez des patients ne répondant pas aux autres traitements ou pour lesquels ces traitements ne sont pas adaptés et pour une durée de traitement normalement limitée à 3 mois**
- Hypercalcémie d'origine maligne

[ANSM juil]

- **HEXAQUINE ET AUTRES**

Quinine

Restriction d'indication au traitement d'appoint de la crampe idiopathique nocturne de l'adulte après échec des mesures non pharmacologiques. Déremboursée en décembre 2011.

[VP janv] cf. pharmacovigilance QdN 2011

- **PROTELOS 2G GLE PDRE SUSP BUV**

Ranelate de strontium

Suite à une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque (à la demande de l'ANSM), le ranelate de strontium - utilisé dans l'ostéoporose chez la femme ménopausée- est désormais contre indiqué chez les patientes qui présentent :

- un épisode actuel ou des antécédents d'événement veineux thromboembolique (EVT),
- une immobilisation temporaire ou permanente. (cf. pharmacovigilance)

Le rapport B/R reste positif dans son indication thérapeutique actuelle qui n'est pas modifiée. Chez les patientes de plus de 80 ans à risque d'EVT, il faut réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement. Dès l'apparition d'une éruption cutanée, les patientes doivent arrêter le traitement (suspicion de DRESS, de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell). En pratique, l'ANSM recommande de restreindre l'emploi de ce médicament aux **patientes de moins de 80 ans ayant une contre-indication ou une intolérance aux biphosphonates et à risque élevé de fractures.**

[ANSM avr][VP avr] cf. pharmacovigilance QdN 2011

DIVERS

- **NEXEN 100MG CP ET AUTRES**

Nimesulide

Du fait d'un risque d'hépatotoxicité accru avec une efficacité similaire aux autres AINS disponibles, le nimesulide est indiqué uniquement dans le traitement de la douleur aiguë, et dans les dysménorrhées primaires, en **2^{ème} intention** et pour **15 jours maximum**. Il n'est plus indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse.

[ANSM juin]

- **VASTAREL CP, SOL BUV ET COPIES**

Trimetazidine

A la suite d'effets indésirables potentiellement graves (troubles de l'équilibre, syndrome parkinsonien), la trimetazidine **ne doit plus être utilisée en ophtalmologie** pour le traitement de la baisse d'acuité et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire et en ORL pour le traitement des vertiges et des acouphènes.

La trimetazidine garde l'indication dans le traitement symptomatique de l'angor stable, en la restreignant au traitement de **2^{ème} intention** et en association, chez les patients insuffisamment contrôlés ou intolérants aux traitements de référence.

La survenue de troubles du mouvement lors du traitement doit conduire à l'arrêt définitif de la trimetazidine. Les symptômes observés sont réversibles et disparaissent en général dans les 3 mois. Si les symptômes persistent plus de 4 mois après l'arrêt, un neurologue doit être consulté pour avis.

[VP août][ANSM juil-oct]

CANCEROLOGIE

• **AFINITOR 5 ET 10MG CP**

Everolimus

Déjà indiqué dans le cancer du rein avancé en échec à une thérapie ciblée anti VEGF, il est désormais indiqué dans le traitement de **tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques en progression** chez l'adulte. La posologie préconisée est de 10mg /j, 5mg /j pour l'insuffisant hépatique. Le profil d'effets indésirables est composé de stomatites, d'infections (notamment opportunistes), de réactions cutanées, de saignements, d'insuffisance rénale aiguë, de troubles pulmonaires, hépatiques, hématologiques et métaboliques.

Prescription restreinte aux oncologues et hématologues

ASMR IV (mineure)

[P avr][HAS]

• **ARIMIDEX 1MG CP**

Anastrozole

Désormais indiqué comme traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.

[P mai]

• **HERCEPTIN 150MG PDRE POUR SOL A DILUER POUR PERF IV**

Trastuzumab

Désormais indiqué dans le **cancer du sein précoce (non métastasé) HER2 positif en association à une chimiothérapie néoadjuvante**, suivie d'un traitement adjuvant avec trastuzumab, chez les patients ayant une maladie localement avancée ou des tumeurs mesurant plus de 2cm de diamètre. Attention à sa cardiotoxicité qui s'ajoute à celle des anthracyclines en cas d'association.

[P dec]

• **AVASTIN 25MG/ML SOL PERF IV**

Bevacizumab

Indiqué en association au carboplatine et paclitaxel dans le traitement de 1^{ère} ligne des stades avancés du **cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif**.

Posologie : 15mg/kg toutes les 3 semaines ; jusqu'à 6 cycles de traitement.

Les principaux effets secondaires liés à l'ajout de bevacizumab sont : des hémorragies, des perforations digestives, des hypertensions artérielles... Les arrêts de traitement sont plus fréquents en présence de bevacizumab.

Une augmentation de la durée médiane de « survie sans aggravation du cancer » est observée lors de cette association.

Egalement indiqué **en association avec le carboplatine et la gemcitabine chez les femmes présentant une première récurrence de cancer de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif** sensibles au platine et qui n'ont pas reçu au préalable de traitement avec un inhibiteur du VEGF ou agent ciblant les récepteurs au VEGF.

[P oct][IL fev][ANSM oct]

- **TARCEVA 25, 100 ET 150MG CP**

Erlotinib

Désormais indiqué en **première ligne** de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) avec mutations activatrices de l'EGFR. Auparavant l'erlotinib était uniquement indiqué dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC ou en 2^{ème} intention après échec d'au moins une ligne de traitement. Le géfitinib (IRESSA) est un autre inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR ayant cette indication en première ligne.

ASMR IV (mineure) par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine.

[P juil][HAS]

- **XGEVA 120MG SOL INJ SC**

Denosumab

Liste I

En ville et à l'hôpital (en cours)

Lab AMGEN

Prescription restreinte aux
cancérologues et rhumatologues

Anticorps monoclonal Ig2 humain, inhibiteur de la cytokine RANKL, indiqué dans la **prévention des complications osseuses chez l'adulte atteint de tumeur solide avec métastases osseuses**. Il inhibe la formation, l'activité et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. Le denosumab est également indiqué sous un autre nom commercial (*dosé à 60mg, PROLIA cf QdN 2011*) dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique et dans le cancer de la prostate à risque élevé de fracture.

Posologie : 1 injection SC de 120 mg toutes les 4 semaines

Cons 4°C

EI : ostéonécrose de la mâchoire, hypocalcémie, infection, hypersensibilité, dyspnée, fièvre, anémie, constipation, arthralgies, frissons, myalgies, insuffisance rénale.

ASMR IV (mineure) / ac. zoledronique pour les métastases osseuses du cancer du sein et de la prostate

ASMR V (aucune) / ac. zoledronique chez les patients ayant d'autres types de tumeurs solides.

[P mars][HAS]

CARDIOLOGIE

- **ACTILYSE 10, 20 ET 30MG PDRE SOL INJ PERF IV**

Alteplase

Désormais indiqué dans la prise en charge de l'AVC à la phase aigüe. Le traitement doit être instauré le plus tôt possible, **dans le délai des 4h30** suivant l'apparition des symptômes d'AVC et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne par des techniques d'imagerie appropriées. L'effet du traitement est temps-dépendant ; plus le traitement est administré tôt, plus la probabilité de résultat clinique favorable est élevée.

La posologie reste inchangée : 0,9 mg d'alteplase/kg de poids corporel en perfusion IV sur 60 mn (dose maximale : 90 mg). 10 % de la dose totale doivent être administrés initialement par bolus IV.

[IL mai][HAS]

- **PROCORALAN 5 ET 7,5MG CP**

Ivabradine

Désormais indiqué dans le **traitement de l'insuffisance cardiaque chronique** de classe II à IV de la NYHA avec dysfonctionnement systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant un bêta-bloquant ou en cas d'intolérance aux bêta-bloquants.

Nouvelle CI : insuffisance cardiaque instable ou aigüe du patient porteur d'un pacemaker.

Les principaux effets secondaires sont des bradycardies, troubles visuels, fibrillations auriculaires, hypertension artérielle non contrôlée, réactions d'hypersensibilité. De plus son potentiel d'interaction est important.

ASMR IV (mineure) si les bêtabloquants sont contre-indiqués

[P oct][ANSM janv][VP mars][HAS]

- **TAHOR 10 ET 20MG CP**

Atorvastatine

Après la rosuvastatine en 2011, l'atorvastatine obtient l'AMM **chez l'enfant de plus de 10 ans** présentant une hypercholestérolémie primaire.

[P juil]

DERMATOLOGIE

- **FLIXOVATE 0,05% CREME ET 0,005% POMMADE**

Fluticasone

Dermocorticoïde d'activité forte désormais indiqué chez le **nourrisson dès 3 mois** (auparavant 1 an) dans la dermatite atopique à raison d'une application /j, sans notion de sévérité de l'affection, ni d'échec de traitement antérieur.

EI : retards de croissance, insuffisance surrénalienne, ...

ASMR V (aucune)

[P mars][HAS]

ENDOCRINOLOGIE

- **BYETTA 5µG SOL INJ SC**

Exenatide

Désormais indiqué dans le traitement du diabète de type 2 **en association à une insuline basale** avec ou sans metformine chez l'adulte n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.

[IL mai][HAS]

- **EUCREAS 50MG/1000MG CP**

Vildagliptine, Metformine

Avis favorable à l'utilisation en **association avec un sulfamide hypoglycémiant**, un régime alimentaire et de l'exercice physique chez des patients insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. De plus, ce traitement est désormais indiqué **en association avec l'insuline** pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients pour qui la metformine seule n'apporte pas un contrôle suffisant.

[ANSM oct]

- **GALVUS 50 MG CP**

Vildagliptine

Hypoglycémiant oral, indiqué dans le diabète de type 2 en bithérapie, désormais indiqué en **monothérapie** chez le patient non contrôlé par un régime et l'exercice physique seuls, chez lequel la metformine n'est pas appropriée à cause de contre-indications ou d'intolérance.

Elle est également indiquée en **trithérapie** avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine dans le traitement du diabète de type 2 quand la bithérapie ne permet pas un contrôle adéquat de la glycémie.

[ANSM oct]

- **LANTUS 100UI/ML SOL INJ SC**

Insuline glargine

Désormais indiquée chez l'enfant diabétique de type 1 à **partir de 2 ans** (6 ans auparavant). Avantage pratique puisqu'elle peut permettre une injection unique quotidienne par rapport à l'insuline isophane.

[P dec]

- **LEVEMIR 100UI/ML SOL INJ SC**

Insuline detemir

Désormais indiquée chez l'enfant diabétique de type 1 à **partir de 2 ans** (6 ans auparavant).

[P sept-oct]

- **OLAIRA CP -NR-**

Estradiol, dienogest, placebo

Désormais indiqué dans le traitement des **saignements menstruels abondants** chez la femme sans pathologie organique désirant une contraception orale.

[P mai]

GASTRO-ENTEROLOGIE

- **REMICADE 100MG PDRE SOL PERF IV**

Infliximab

L'indication dans le traitement de la rectocolite hémorragique est étendue aux enfants et adolescents âgés de **6 à 17 ans** qui n'ont pas répondu à un traitement par corticoïdes et 6-mercaptopurine ou azathioprine ou chez lesquels le traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

La posologie recommandée est la même que chez l'adulte, 5mg/kg en IV sur 2h, puis aux semaines 2 et 6 et toutes les 8 semaines.

[VP avr]

- **HUMIRA 40MG SOL INJ SC SER PREREMPLIES OU STYLOS (NLE PRESENTATION)**

Adalimumab

Nouvelle indication dans la **rectocolite hémorragique active**, modérée à sévère chez l'adulte ayant une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lequel ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Posologie de 160 mg semaine 0 ; puis 80 mg semaine 2 ; puis 40mg toutes les 2 semaines (les injections SC peuvent se faire à domicile ce qui est un avantage par rapport aux perfusions d'infliximab à l'hôpital).

Nouvelle présentation : flacon prêt à l'emploi (au lieu d'une forme poudre à reconstituer pour l'etanercept).

EI les plus fréquents : infections, réactions d'hypersensibilité, insuffisance cardiaque.

[P dec]

HEMATOLOGIE

- **XARELTO 15 ET 20 MG CP**

Rivaroxaban

Désormais indiqué dans le **traitement des embolies pulmonaires chez l'adulte**, en plus des indications existantes : prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez l'adulte. La dose recommandée est de deux prises par jour de 15mg les 21 premiers jours puis de

20mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement.

Les experts ont recommandé l'ajout de nouvelles contre-indications chez les patients ayant un risque hémorragique important ou déjà sous traitement anticoagulant. CI en cas d'insuffisance rénale sévère.

[ANSM nov][IL dec]

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

Deferasirox

Désormais indiqué dans le **traitement de la surcharge en fer chronique chez les patients atteints de β -thalassémie non-dépendant de transfusion et âgés de 10 ans et plus.**

Il s'agit du premier traitement oral de la surcharge en fer chez les patients atteints par ce type de thalassémie dans l'Union Européenne.

[ANSM nov]

INFECTIOLOGIE

- **MYCOHYDRALIN 200MG CP VAGINAUX -NR-**

Clotrimazole

Indiqué dans les **mycoses vaginales**. La posologie est d'un cp **3 soirs consécutifs** (en accès libre en officine).

[P avr]

METABOLISME

- **CARBAGLU 200MG CP**

Acide carglumique

A l'hôpital, rétrocédable

Médicament orphelin

Désormais indiqué dans l'**hyperammoniémie** secondaire à une acidémie isovalérique, méthylmalonique, et propionique, qui peut être à l'origine de séquelles neurologiques graves.

La posologie est de 100mg/kg, augmentée si nécessaire jusqu'à 250mg/kg. La dose doit ensuite être ajustée individuellement de façon à maintenir une ammoniémie normale.

Cons 4°C

[P nov]

NEUROLOGIE

- **VOTUBIA 2,5 ET 5MG CP**

Everolimus

Nouvelle spécialité contenant de l'everolimus (inhibiteur sélectif de mTOR) indiquée chez l'enfant âgé de plus de 3 ans ayant un **astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)** qui nécessite une intervention thérapeutique mais qui n'est pas candidat à une résection chirurgicale.

L'everolimus est déjà commercialisé comme immunosuppresseur dans la greffe rénale ou cardiaque (CERTICAN) et comme traitement de cancers du rein ou de tumeurs neuroendocrines du pancréas (AFINITOR).

Le profil d'effets indésirables est connu avec des infections, des stomatites, des insuffisances rénales, des troubles hématologiques, des réactions cutanées. La posologie initiale dans cette indication est fonction de la surface corporelle de l'enfant. Elle est ensuite adaptée selon les concentrations sériques.

Le cp doit être pris quotidiennement à heure fixe sans être mâché, ni croqué, il peut éventuellement être dissous complètement pour faciliter l'administration. En cas d'oubli, pas d'administration de dose supplémentaire, il faut poursuivre le traitement normalement.

L'everolimus est un substrat du CYP 3A4. Les interactions sont nombreuses en particulier avec les antiépileptiques fréquemment utilisés chez ces patients.

ASMR II (importante)

[P sept][LIO oct][ANSM oct][HAS]

- **REBIF 44 µG / 0,5 ML SOL INJ**

Interféron β 1a

Désormais indiqué dans le traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie. Lors d'un essai randomisé en double aveugle versus placebo, les résultats observés ont été du même ordre que ceux observés avec les autres interférons bêta (AVONEX et BETAFERON) dans le cadre de suspicion de sclérose en plaques débutantes.

Dans cette indication, la posologie est de 44 µg 3 fois par semaine. Il est à noter que cette extension d'indication ne figure pas dans le RCP du dosage à 22 µg.

[P oct]

OPHTALMOLOGIE

- **LUCENTIS 10MG/ML SOL INJ INTRAVITREENNE 2,3 MG/FLACON**

Ranibizumab

Anti VEGF-A indiqué dans le traitement de la baisse visuelle due à **l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)** après l'œdème maculaire diabétique chez l'adulte (*cf. QdN 2011*) et la DMLA.

Posologie : 0,5 mg en 1 injection intravitréenne 1 fois/mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives.

EI oculaires fréquents : hémorragies conjonctivales, douleurs, augmentation de la pression intraoculaire, irritations, myodésopsies (« mouches volantes »), hyperémies oculaires et à long terme risque cardiovasculaire. Prescription réservée aux ophtalmologues.

[P fev][VP mars]

- **NEVANAC 0,1% SUSP COLLYRE FLACON**

Nepafenac

AINS indiqué dans la **chirurgie de la cataracte chez le patient diabétique, pour réduire le risque d'œdème maculaire post-opératoire**, exposant, comme les précédents, à de rares réactions d'hypersensibilité graves, des atteintes cornéennes, des retards de cicatrisation, des saignements.

La dose recommandée est de 1 goutte dans l'œil ou les yeux atteints, 3 fois /j, en commençant la veille de la chirurgie et jusqu'à **60 jours** suivant l'intervention (21 jours auparavant).

NB : agiter avant l'administration (suspension).

ASMR V (aucune)

[P oct 2008] [P déc][HAS][LIO sept]

- **OZURDEX 0,7MG IMPLANT INTRAVITREEN**

Dexaméthasone

Indiqué dans les inflammations du segment postérieur de l'œil, de type uvéite, non infectieuses. Il doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté. L'utilisation en dose unique ne semble pas suffisante et son utilisation ne devrait se faire qu'après échec et en association à une corticothérapie par voie orale.

Les effets secondaires oculaires sont fréquents avec notamment des hémorragies conjonctivales, des augmentations de pression intraoculaire et des cataractes.

[P avr]

PNEUMOLOGIE

- **REVATIO 20MG CP**

Sildenafil

Indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire **chez les enfants et adolescents de 1 an à 17 ans**.

Posologie : pour un poids $\leq 20\text{kg}$: 10mg ; pour un poids $> 20\text{kg}$: 20mg.

Pour les enfants ne pouvant avaler les cp, une suspension buvable est à préparer extemporanément par le pharmacien hospitalier à partir des cp et de diluants spécifiques. Cette préparation est stable pendant 28 jours entre 2 et 8 °C.

[P fev]

RHUMATOLOGIE

- **HUMIRA 40MG SOL INJ SC SER PREREMPLIES OU STYLOS**

Adalimumab

Indiqué dans l'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17 ans en **association avec le MTX** en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

Posologie : 40mg toutes les 2 semaines (au lieu de 1 à 2x/semaine pour l'etanercept).

[P janv][LIO fev][IL fev][VP mars]

- **PROTELOS 2G GRANULES PR SUSP BUY**

Ranelate de strontium

Désormais indiqué dans le traitement de l'**ostéoporose MASCULINE** chez les patients à risque élevé de fracture. Cette indication n'est pas remboursable pour le moment. Comme chez la femme, le ranelate de strontium n'est pas une 1^{ère} intention. Il doit être pris à distance des repas.

[VP sept]

UROLOGIE

- **CIALIS 5MG CP -NR-**

Tadalafil

Autorisé depuis 2002 pour le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme, ce médicament est désormais également indiqué dans le traitement des signes et des symptômes de l'**hyperplasie bénigne de la prostate** chez les hommes adultes, incluant ceux présentant une dysfonction érectile.

[ANSM oct]

VACCINS

- **CERVARIX SUSP INJ IM EN SERINGUE PREREMPLIE**

Vaccin papillomavirus 16 et 18

Désormais indiqué chez la jeune fille à **partir de 9 ans**, dans la **prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus** dus à certains types oncogènes d'HPV. Cette extension d'indication fait suite à des données en faveur d'une séroconversion dans cette classe d'âge, et autorise la vaccination à partir de 9 ans comme pour le GARDASIL, vaccin Papillomavirus 6, 11, 16, 18. Cependant, tout comme pour le GARDASIL, le remboursement ne concerne que les jeunes filles de 14 ans et les jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

[P juin][RCP]

- **GARDASIL SUSP INJ IM**

Vaccin papillomavirus 16 et 18

Désormais indiqué **chez l'homme à partir de 9 ans** pour la **prévention des verrues génitales dus à des types HPV spécifiques**. Ces infections sont le plus souvent asymptomatiques latentes ou transitoires chez l'homme mais peuvent parfois donner lieu à des condylomes acuminés anogénitaux bénins. Indication non remboursée

[P avr]

- **PREVENAR 13 SUSP INJ IM**

Polysaccharides purifiés de Streptococcus pneumoniae conjugués à la protéine CRM 197

Désormais également indiqué dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 50 ans et plus. Le schéma vaccinal repose sur l'administration d'une seule dose par voie intra-musculaire. Indication non remboursée

[P oct]

DIVERS

- **ESMYA 5MG CP**

Ulipristal acetate

Modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone inhibant la stimulation de la croissance par la progestérone, indiqué dans le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

La prescription est réservée aux gynécologues et obstétriciens. La posologie est d'un comprimé par jour pendant au maximum 3 mois, à partir de la 1^{ère} semaine du cycle.

(Principe actif déjà commercialisé sous le nom d'ELLAONE comme contraceptif d'urgence).

EI fréquents : aménorrhée, épaississement de l'endomètre, bouffées de chaleur.

[ANSM janv-mars]

MODIFICATION DU SCHEMA POSOLOGIQUE OU DE LA VOIE D'ADMINISTRATION
--

- **DORIBAX 250 ET 500MG PDRE POUR SOL INJ IV**

Doripeneme

Antibiotique du groupe des carbapénèmes, le doripeneme est indiqué dans les pneumonies nosocomiales (PN). Il fait l'objet de nouvelles recommandations au niveau de la pertinence, de la posologie et de la durée de traitement. Les résultats d'une étude clinique récente ont montré que la posologie de 500 mg toutes les 8 heures en perfusion de 1 ou 4 heures est insuffisante chez certains patients atteints de pneumonies nosocomiales.

Une dose de **1g de doripeneme toutes les 8 heures en perfusion de 4 heures** peut être envisagée pour le traitement des pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≥ 150 ml/min et/ou en cas d'infections dues à des bactéries pathogènes non-fermentaires à Gram négatif. La durée habituelle de traitement des patients atteints de PN, incluant les PAV, est de 10 à 14 jours.

[ANSM juin][IL juil]

• **NAROPEINE 2 MG/ML SOL INJ POCHE**

Ropivacaine

Dans le cadre de l'analgésie post-opératoire, les solutions injectables de ropivacaine sont inscrites sur la liste de rétrocession, l'ANSM a publié un protocole d'utilisation à domicile. Ce protocole permet de préciser la sélection des patients, les indications et la mise en place du cathéter, les **protocoles d'entretien de l'analgésie par cathéter péri-nerveux** en ambulatoire, la surveillance à domicile, et le rôle des intervenants.

[VP mai][ANSM mai]

• **CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINES**

Suite à une étude sur le risque de thrombose veineuse chez les femmes utilisant un contraceptif oral, il est recommandé d'utiliser un contraceptif de 2^{ème} génération (levonorgestrel) lors de l'instauration d'un traitement estroprogestatif. En effet, les contraceptifs oraux combinés de 3^{ème} (desogestrel, gestodene) et 4^{ème} génération (drospérinone) augmenteraient le risque de thrombose veineuse par 2 par rapport à une pilule de 2^{ème} génération.

Risque de thrombose veineuse chez la femme (risque absolu sur 1 an) :

- 0,5 à 1 femme pour 10 000 femmes sans contraceptif oral
- 2 femmes pour 10 000 femmes utilisatrices de COC de 2^{ème} génération
- 3 à 4 femmes pour 10 000 femmes utilisatrices de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération.

Cependant pour toutes les générations de contraceptif, le rapport bénéfice/risque reste positif à condition de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi. Le risque de thrombose veineuse est maximal lors de la première année d'utilisation ou à la reprise d'un contraceptif oral après interruption. L'ANSM a émis des recommandations :

- Initiation du traitement estroprogestatif par un contraceptif de 2^{ème} génération
- Maintien des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération si aucun facteur de risque identifié.
- Recherche des facteurs de risque de thrombose (ATCD familial, tabagisme, bilan lipidique glycémie, HTA...)
- Information sur le risque de thrombose et sur les signes cliniques évocateurs
- Suivi clinique

Les contraceptifs oraux combinés de 3^{ème} génération ne sont plus remboursés.

[LIO sept-oct][VP oct][ANSM déc] cf. pharmacovigilance

• **GYLENIA 0.5MG GEL**

Fingolimod

Après le renforcement -en avril 2012- des mesures de surveillance à mettre en place lors de l'administration de la première dose en raison d'une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et de retards de conduction auriculo-ventriculaire. **Nouvelles recommandations :**

- Après une interruption de traitement : surveillance identique à celle pratiquée lors de l'administration de la première dose si traitement interrompu pendant :
 - 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement
 - Plus de 7 jours au cours des 3^{ème} et 4^{ème} semaines de traitement
 - Plus de 2 semaines après un mois de traitement

Si l'arrêt du traitement est d'une durée inférieure à ce qui est mentionné ci-dessus, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose comme prévu.

- Chez les patients ayant dû être traités pharmacologiquement pour corriger les symptômes de bradyarythmie lors de l'instauration du traitement :
 - Surveillance hospitalière jusqu'au lendemain
 - Surveillance réitérée après la deuxième dose

[IL dec] cf. pharmacovigilance

DIVERS

(nouvelles formes/nouveaux dosages, changement composition, nouvelles associations, nouveaux conditionnements, changement de noms, nouvelles copies, déremboursements, modif. des conditions de délivrance)

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

NOUVELLES FORMES / NOUVEAUX DOSAGES

- **ARZERRA 1000MG/50ML SOL A DILUER POUR PERF**

Ofatumumab

Nouveau dosage qui s'ajoute à celui déjà commercialisé à 100mg / 5mL. L'ofatumumab est indiqué dans la leucémie lymphoïde chronique, à une posologie hebdomadaire les huit premières semaines de 300mg, puis de 2000mg pour les perfusions suivantes. La commercialisation de la solution à 1000mg permet ainsi de faciliter la préparation des doses de 2000mg.

[P juin]

- **BISEPTINE SCRUB SOL APPLICATION CUTANEE**

Chlorhexidine / Benzalkonium

Solution antiseptique qui peut s'utiliser pure ou diluée. Elle s'ajoute à BISEPTINE solution pour application locale et BISEPTINE SPRAID solution pour application cutanée.

[VP sept]

- **COLCHIMAX 1MG CP**

Colchicine, tiémonium, poudre d'opium

Désormais **sécables** permettant l'administration de 0,5mg et donc l'adaptation des doses.

[P dec]

- **DELURSAN 500MG CP SECABLE**

Acide ursodesoxycholique

S'ajoute à DELURSAN 250mg cp.

[P nov][VP juin]

- **DROLEPTAN 1.25MG/2.5ML SOL INJ IV**

Droperidol

Ce nouveau dosage s'ajoute à DROLEPTAN 2.5mg/1mL sol inj IV, déjà disponible. Pour limiter le risque de confusion (5 fois plus dilué dans 2.5 fois plus de volume), le laboratoire met à disposition des étiquettes portant la mention *Nouveau dosage*, à apposer sur le conditionnement.

[VP dec]

- **INTELENCE 200MG CP**

Etravirine

S'ajoute aux cp à 100mg. Chez l'adulte, la dose recommandée, en association dans le traitement de l'infection par le VIH-1, est de 200mg 2 fois par jour, **après un repas**.

[VP août]

- **MAXALTLYO 5MG LYOPH ORAL**

Rizatriptan

S'ajoute aux cp à 5mg et 10mg, et au lyophilisat oral 10mg, dans le traitement de la crise migraineuse avec ou sans aura.

[P juin]

- **MELAXOSE PATE ORALE SACHET -NR-**

Lactulose, Paraffine liquide, Vaseline

Nouvelle forme en sachet de 10g (3,5g de lactulose, 4,29g de paraffine et 2,14g de vaseline). La posologie recommandée est d'un sachet par jour le soir. Ne pas administrer en position allongée, ni juste avant le coucher (risque de pneumopathie par inhalation).

[VP sept]

- **NOVOSEVEN 8MG PDRE ET SOLVANT POUR SOL INJ**

Eptacog alfa

Ce nouveau dosage à 8mg (qui correspond à 400kUI eptacog alpha/flacon) s'ajoute aux présentations à 1mg (50kUI), 2mg (100kUI) et 5mg. (250kUI).

Il est indiqué dans le traitement et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales.

[IL sept]

- **ORAVIR 125MG CP**

Famciclovir

Mêmes indications que le dosage à 500mg mais remboursé uniquement dans le traitement des infections génitales à virus Herpes simplex chez le patient immunocompétent.

[LIO fev]

- **OXYNORM 10MG/ML SOL BUV**

Oxycodone

Désormais présentée sous forme de solution buvable multidoses avec seringue graduée en ml (de 0,1mL à 2mL), **ne permettant pas de mesurer précisément certains volumes**. Pas de graduation à 2,5ml soit 2,5mg. Chaque flacon contient 30ml soit 300mg d'oxycodone, quantité importante dangereuse en cas d'ingestion massive.

[P juil]

- **PENTASA 1G CP**

Mesalazine

S'ajoute aux cp à 500mg et aux granulés en sachets à 1g et 2g. Les indications sont les mêmes (maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique).

[P juin][VP avr][LIO mars]

- **ROTARIX SUSP BUV -NR-**

Vaccin Rotavirus

La suspension buvable est désormais **prête à l'emploi, sans étape de reconstitution**.

De plus, cette suspension est conditionnée directement dans une **seringue ORALE**.

La vaccination généralisée n'est toujours pas recommandée en France. Elle est indiquée dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastroentérites dues à une infection à rotavirus.

Cons 4°C – Ne pas injecter –

[P sept][VP sept]

- **SIKLOS 100MG CP**

Hydroxycarbamide

Ce nouveau dosage vient en complément des cp pelliculés sécables 1000mg (*cf. QdN 2008*). Ce traitement est indiqué en prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique.

Posologie de 15mg/kg à 30mg/kg. Des précautions particulières sont à prendre pour la préparation des doses et l'élimination (pas de contact avec la peau ou les surfaces utilisées pour l'alimentation). Excrétion urinaire, attention à la manipulation des urines pendant 48 heures après la prise.

[VP oct][P dec]

- **SINGULAIR 4MG CP A CROQUER**

Montelukast

S'ajoute aux cp à croquer à 5mg, aux cp à 10mg et aux granulés en sachets de 4mg.

[P juil]

- **SPASFON LYOC 160MG LYOPH ORAL**

Phloroglucinol

S'ajoute au dosage à 80mg. Mêmes indications. Posologie : 3x/j max avec un intervalle minimal de 2h.

Réservé à l'adulte

EI rares mais graves : allergies

[P sept][VP janv][LIO janv]

- **STELARA 90MG SOL INJ SC**

Ustekinumab

Nouveau dosage en **seringue préremplie** qui simplifie le schéma posologique chez les patients de plus de 100Kg pour lesquels la dose de 90mg semble montrer une meilleure efficacité que le schéma à 45mg par administration.

[VP avr][LIO avr][P dec]

- **TAMIFLU 6MG/ML PDRE POUR SUSP BUV**

Oseltamivir

Ce nouveau dosage remplace le dosage à 12mg/mL. Sa mise à disposition s'accompagne de nouvelles instructions de prescription et d'administration :

- Seringue pour administration orale fournie est **graduée en millilitres** (seringue de 10mL)
- Les prescriptions doivent donc mentionner la **posologie en millilitres**.

[ANSM nov][VP nov][IL nov][LIO dec]

- **TOBI PODHALER 28MG PDRE POUR INHALATION EN GELULE**

Tobramycine

Indiqué dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte et l'enfant âgé de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose. Cette nouvelle spécialité s'ajoute à TOBI 300mg/5ml solution pour inhalation par nébuliseur. La posologie recommandée est de 112 mg (4 gélules de 28 mg), administrées deux fois par jour pendant 28 jours. Ce médicament est pris en cycles alternés de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement.

[VP juin][IL sept]

- **TRANSULOSE PATE ORALE SACHETS 5 ET 10G -NR-**

Lactulose, Paraffine liquide, Vaseline

S'ajoutent à la forme gelée orale en pot de 150g. La posologie journalière recommandée est de 1 à 3 sachets de 5g en une prise unique le soir ou 1sachet de 10g. Réservé à l'adulte. Ne pas administrer en position allongée, ni juste avant le coucher (risque de pneumopathie par inhalation).

[VP oct]

- **VIMPAT 10MG/ML SIROP**

Lacosamide

Cette forme qui **remplace le sirop à 15mg/mL** s'ajoute aux cp dosés à 50, 100, 150 et 200mg. Un gobelet doseur avec des graduations de 5mL = 50mg est fourni. Le flacon se conserve 4 semaines après ouverture.

[VP sept][LIO sept]

- **VIRAMUNE 100 ET 400MG LP**

Nevirapine

Le dosage à 100 mg est indiqué dans **l'infection par le VIH-1**, en association à d'autres antirétroviraux, pour **le traitement des adolescents et des enfants âgés de trois ans et plus et en mesure d'avaler des cp.**

Le 400 mg est indiqué également chez les adultes.

Pour le traitement d'initiation de 14 jours, ces cp LP ne peuvent pas être utilisés. Cette période d'initiation doit être respectée car elle semble réduire la fréquence des éruptions cutanées.

[IL nov][LIO nov]

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

Tenofovir

Les granulés sont indiqués en association avec un autre antirétroviral chez les enfants âgés de 2 à 6 ans infectés par le virus HIV ainsi que chez les plus de 6 ans lorsque la forme solide n'est pas appropriée. Cette formulation est également indiquée dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans lorsque la forme solide n'est pas appropriée.

Les cp dosés à 123, 163 et 204mg sont indiqués en association avec un autre antirétroviral chez l'enfant infecté par le HIV.

[ANSM oct]

CHANGEMENTS DE COMPOSITION

- **DANATROL 200MG GEL**

Danazol

Suite à un changement d'excipients, les gélules sont désormais blanc/orange au lieu de blanc opaque.

[VP nov]

- **HALDOL 1 ET 5MG CP**

Haloperidol

Le poids et la taille des cp sont modifiés, ainsi que les gravures (croix de confort). La couleur du cp à 5mg est maintenant bleue au lieu de rose.

NB : La formulation en excipients est complètement modifiée.

[IL nov][VP dec]

- **RIVOTRIL 2.5MG/ML SOL BUV**

Clonazepam

Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques destiné à limiter les risques de soumission chimique, un colorant bleu a été ajouté. Les autres composants sont inchangés.

[VP oct][LIO oct]

NOUVELLES ASSOCIATIONS

- **EVIPLERA 200/25/245MG CP**

Emtricitabine, rilpivirine, tenofovir

En ville et à l'hôpital, rétrocédable
PIH annuelle

Indiqué pour le traitement de l'adulte, infecté par le VIH de type 1, naïf de tout traitement antirétroviral, et présentant une charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml d'ARN.

La posologie recommandée est d'un cp une fois par jour, à prendre **au cours du repas**. Ne pas croquer, ni écraser.

ASMR V

[P juil-dec][HAS][LIO sept]

- **KOMBOGLYZE 2.5MG/1000MG CP**

Saxagliptine / Metformine

Indiqué chez les patients âgés de 18 ans et plus atteints de **diabète de type 2** pour améliorer le contrôle de la glycémie en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

Les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée doivent recevoir 1 cp de KOMBOGLYZE 2 fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux de la metformine, plus la dose de metformine déjà prise par le patient.

Indiqué également en association avec l'insuline

ASMR V (aucune)

[ANSM oct][P nov][IL nov-dec]

- **RASILAMLO 5 OU 10MG/150 OU 300MG CP**

Amlodipine, Aliskiren

Indiqué chez l'adulte atteint d'**hypertension artérielle insuffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine en monothérapie**. L'ANSM recommande de rester vigilant quant à l'utilisation de l'aliskiren « *ne pas initier de traitement, revoir les patients [...]* ». De plus, aucune diminution de morbi mortalité n'est actuellement démontrée.

La modification du RCP de l'aliskiren montre un profil d'EI graves et d'IAM de plus en plus important.

[P mars-nov]

- **SUBOXONE 2MG/0.5MG ET 8MG/2MG CP SUBLINGUAL**

Buprenorphine, Naloxone

Association d'un agoniste partiel/antagoniste des récepteurs opioïdes cérébraux μ et kappa (buprenorphine) et d'un antagoniste des récepteurs μ (naloxone) indiquée dans le **traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique**.

La naloxone, qui possède une activité antagoniste au niveau des récepteurs aux opiacés, est active par voie intraveineuse, mais inactive par voie orale ; ainsi associée à la buprenorphine (agoniste), elle est destinée à dissuader du mésusage par voie intraveineuse, administration qui annulerait les effets de la buprenorphine.

Traitement réservé à l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

Prescription sur ordonnance sécurisée et limitée à 28 jours. Délivrance fractionnée de 7 jours.

ASMR V (aucune) : impact sur le mésusage et le trafic à déterminer

[P avr][VP janv][LIO janv]

NOUVEAUX CONDITIONNEMENTS

STYLO AUTO-INJECTEUR

- **AVONEX PEN 30 μ G/0.5ML STYLO INJ IM UU**

Interferon β 1a

S'ajoute à la seringue préremplie. La posologie est de 30 μ g dans les formes de SEP évoluant par poussées.

[VP janv]

- **PEGASYS 135 ET 180 μ G STYLO**

Interferon-PEG α 2a

S'ajoute à la seringue pré-remplie.

[LIO janv][VP mars]

- **OVITRELLE 250 μ G/0,5ML SOL INJ SC STYLO**

Choriogonadotrophine alfa

Remplace la seringue pré remplie

[VP mars][P nov]

SERINGUE PRE REMPLIE

- **BINOCRIT 20000, 30000 ET 40000UI SOL INJ IV ET SC EN SERINGUES PREREMPLIES**

Epoétine alfa

Seringues pré remplies munies d'un **dispositif de sécurité** automatique de l'aiguille après injection.

[P juil]

- **FIRMAGON 80 ET 120MG PDRE ET SOLVANTS POUR SOL INJ SC**

Degarélix

Seringue pré remplie de solvant (remplace l'ancienne : le solvant était présenté en flacon).

[VP dec]

- **INNOHEP SERINGUE PRE-REMPLEIE**

Tinzaparine

Intègre un **système de sécurité** qui permet de mieux protéger d'un risque accidentel de piqûre.

[IL janv]

- **REFACTO AF 500, 1000, 2000 ET 3000UI**

Facteur VIII recombinant

Poudre et solvant pour solution injectable désormais disponible en **seringue pré-remplie**.

[VP fev]

AUTRES

- **MENVEO PDRE ET SOL POUR SOL INJ**

Vaccin meningococcique des groupes A, C, W135et Y conjugué

Nouvelle présentation en **2 flacons** : boîte de 1 dose contenant 1 flacon de solution des composés C, Y et W135 conjugués à la protéine CRM + 1 flacon de lyophilisat du composé A conjugué à la protéine CRM.

La seringue et les aiguilles ne sont, pour le moment, pas fournies dans la boîte. Prévoir :

- ♦ 1seringue (choix libre) pouvant contenir 0.5mL de solution reconstituée
- ♦ 1 aiguille de prélèvement et de reconstitution (21G 1 ½'' 40mm recommandée)
- ♦ 1 aiguille d'injection IM (25G 1'' 25mm recommandée)

[IL dec]

- **NORVIR 80MG/ML SOL BUVABLE**

Ritonavir

Désormais disponible en boite de 1 flacon multidose de 90mL avec une **seringue doseuse** graduée en **mL** (remplace la boite de 5 flacons de 90ml avec un verre doseur).

[VP fev]

- **QUINOFREE 1.5MG/0.5ML COLLYRE EN RECIPIENT UNIDOSE**

Ofloxacin

Indiqué dans le traitement des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites et ulcères cornéens) dus à des germes sensibles à l'ofloxacin. La posologie est de 2 gouttes 4 fois par jour dans l'œil ou les 2 yeux atteint(s).

[VP nov][LIO nov]

- **ZOMETA 4MG/100ML SOL POUR PERF IV**

Acide zoledronique

Remplace la solution pour perfusion à 4mg/5mL qui nécessitait une dilution.

[LIO juil]

CHANGEMENTS DE NOMS

ANCIENNE DENOMINATION	D.C.I.	NOUVELLE DENOMINATION
ALEVE CP	<i>Naproxene sodique</i>	ALEVETABS
ALTOCEL GEL gélules 2 mg	<i>Loperamide</i>	LOPERAMIDE ZENTIVA
ARKOLAMYL GE 5, 10 15 ET 20MG CP ORO	<i>Olanzapine</i>	OLANZAPINE MYLAN GENERIQUE 5, 10, 15 ET 20MG CP ORO
DIACUTIS GE pommade	<i>Acide fucidique</i>	FUCIDATE DE SODIUM PIERRE FABRE
ESMERON 50MG/5ML	<i>Bromure de rocuronium</i>	ESMERON 10MG/ML
LECTIL GE 8MG CP	<i>Betahistine</i>	BETAHISTINE BOUCHARA- RECORDATI 8MG CP
LEDERTREXATE 5 ET 25MG	<i>Methotrexate</i>	METHOTREXATE BIODIM 5MG/2ML ET 25MG/1ML
OROCAL VITAMINE D3 PDRE SOL BUV	<i>Calcium phosphate, Colecalciférol</i>	OSTRAM VITAMINE D3 ★
OROMEDINE MAUX DE GORGE SOL PULV BUCCALE	<i>Hexamidine, Tetracaïne</i>	DOLI MAL DE GORGE HEXAMIDINE / TETRACAINE SOL PULV BUCCALE
ZADITEN 0.25MG/ML COLLYRE UNIDOSE	<i>Ketotifene</i>	ZALERG 0.25MG/ML COLLYRE UNIDOSE

★ Le calcium phosphate à éviter chez l'insuffisant rénal à la différence du carbonate : risque d'hyperphosphorémie. En 2008, OSTRAM était devenu OROCAL, malgré un risque de confusion avec les autres spécialités de la gamme « OROCAL » à base de carbonate de calcium.

NOUVELLES COPIES

SPECIALITES	PRESENTATION	D.C.I.	PRINCEPS
CHOLURSO	CP 250 et 500mg	<i>Acide ursodesoxycholique</i>	DELURSAN
ALAIRGIX RHINITE ALLERGIQUE	Sol pour pulv nasale	<i>Cromoglicite de sodium</i>	LOMUSOL 2% SOL NASALE
DISPADOL	GEL 1%	<i>Diclofenac</i>	VOLTARENE
GYNOPURA GE 1%	Crème	<i>Econazole</i>	PEVARYL 1%
GYNOPURA LP Gé 150MG	Ovule	<i>Econazole</i>	GYNOPEVARYL LP 150MG
MYCOSEDERMYL -NR-	Crème 1%	<i>Econazole</i>	PEVARYL
MYLEUGYNE 1% -NR-	Crème	<i>Econazole</i>	PEVARYL 1%
CYPROPHARM 0,035MG/2MG	CP	<i>Ethinylestradiol, cyproterone</i>	MINERVA
DROPIBEL 0,03MG/3MG et 0,02MG/3MG	CP	<i>Ethinylestradiol, drospirenone</i>	JASMINE et JASMINELLE
EDENELLE OPTINESSE 0,015MG/0,060MG SYLVIANE	CP	<i>Ethinylestradiol, gestodene</i>	MELODIA MINESSE
OPTILOVA	CP	<i>Ethinylestradiol, levonorgestrel</i>	LEELOO
VYTORIN	CP	<i>Ezetimibe, simvastatine</i>	INEGY
IBUTABS	CP 200 et 400mg	<i>Ibuprofene</i>	ADVIL
HIZENTRA 200MG/ML	Sol inj SC	<i>Immunoglobuline humaine IgG</i>	GAMMANORM SUBCUVIA VIVAGLOBIN
EUPHYPERTUIS 500MG -NR-	CP	<i>Millepertuis</i>	MILDAC 300MG, PROSOFT 600MG -NR-
NOXAP 200 ET 800PPM MOLE/MOLE	Gaz médical	<i>Monoxyde de carbone</i>	AUTRES GAZ EXISTANTS
ZALASTA 5, 7.5 ET 10MG	CP enrobés	<i>Olanzapine</i>	ZYPREXA 5, 7.5 ET 10MG

SPECIALITES	PRESENTATION	D.C.I.	PRINCEPS
OMEDIPROL -NR-	Gélules gastro-résistantes 20mg	<i>Omeprazole</i>	MOPRAL
IPRAALOX 20MG MEDICATION FAMILIALE	cp gastrorésistants	<i>Pantoprazole</i>	INIPOMP
CODOLIPRANE 500MG / 30MG	CP EFF	<i>Paracetamol, codeine</i>	DAFALGAN CODEINE
* attention, il coexiste le CODOLIPRANE dosé à 400/20MG en cp			
CODOTUSSYL TOUX SECHE PENTOXYVERINE 3,2MG/ML	Sirop	<i>Pentoxiverine</i>	Dosage > aux spécialités existantes
PRETERVAL	CP	<i>Perindopril arginine 2,5mg+ indapamide 0,625mg</i>	PRETERAX <i>Perindopril arginine 2,5mg+ indapamide 0,625mg)</i>
PARATERAX	CP	<i>Perindopril tert- butylamine 8mg, indapamide 2,5mg</i>	BIPRETERAX FORT <i>Perindopril arginine 10mg, indapamide 2,5mg</i>
PREDYL 10%	Solution pour bain de bouche	<i>Povidone iodée</i>	BETADINE 10%
PRODINAN	Gélules 160mg	<i>Serenoa repens</i>	PERMIXON
POCTACOL	PDRE SOL PERF IV	<i>Topotecan 4mg</i>	HYCAMTIN
NIMERIX (à partir de 12 mois)	PDRE SOL INJ	<i>Vaccin anti méningocoque A, C, Y, W135</i>	MENOMUNE MENVEO

DEREMBOURSEMENTS

VASOCONSTRICTEURS ERGOTES

- **DESERNIL 1,65MG CP**
Methysergide
- **IKARAN, SEGLOR ET AUTRES**
Dihydroergotamine

VASOCONSTRICTEURS DECONGESTIONNANTS

- **DERINOX, DETURGYLONE, RHINADVIL, RHINAMIDE, RHINOFLUIMUCIL, RHINUREFLEX**

Les spécialités comportant un vasoconstricteur décongestionnant nasal ne sont plus remboursées, sauf DERINOX. [P juil-oct-dec][VP août]

VASODILATEURS

- **ISKEDYL ET ISKEDYL FORT CP**
Dihydroergocristine, Raubasine
- **HYDERGINE CP ET SOL BUV**
Dihydroergotoxine
- **VASOBRAL CP ET SOL BUV**
Dihydroergocryptine, Caféine
- **VASTAREL CP, SOL BUV ET COPIES**
Trimetazidine
- **CARLYTENE CP**
Moxisylyte
- **CERVOXAN GELULES**
Vinburnine
- **GINKOGINK, TANAKAN, TRAMISAL, VITALOGINK, CP ET SOL BUV**
Ginkgo biloba
- **GABACET GELULES ET AMP BUV**
Piracetam
- **NOOTROPYL CP 1,2G/6ML SOL BUV ET COPIES**
Piracetam

Le dosage à 20%(sol. buv. et sol. inj.) restent remboursés à 15% dans les myoclonies d'origine corticale.

- **SERMION GELULES ET COPIES**
Nicergoline
- **PENTOFLUX GE CP LP ET COPIES**
Pentoxifylline
- **PRAXILENE CP ET AUTRES**
Naftidrofuryl

Non remboursables pour les déficits cognitifs et neurosensoriels et pour le syndrome de Raynaud. Restent remboursables à 15% dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II).

- **VINCARUTINE GELULES**
Vincamine / Rutoside

DIVERS

- **ABUFENE CP**
Beta-alanine
- **GLUCOVANCE 500MG/2,5MG ET 500MG/5MG CP PELLICULES**
Metformine / Glibenclamide
- **ADARTREL CP**
Ropinirole

La balance bénéfique/risque de cet agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle est défavorable dans le traitement du syndrome des jambes sans repos (tout comme le pramipexole/SIFROL et la rotigotine/NEUPRO). Le ropinirole reste remboursable dans la maladie de Parkinson (REQUIP).

- **PERCUTALGINE GEL ET SOL AMP 2ML**
Dexamethasone, Salicylamide, salicylate d'hydroxyéthyle
- **LOMUDAL SOL POUR NEBULISATION**
Cromoglicate de sodium
- **PEFLACINE MONODOSE 400MG CP**
Pefloxacin
- **VECTARION 50MG CP**
Almitrine

MODIFICATIONS DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

- **DECONTRACTYL BAUME**
Mephenesine

Désormais en libre accès dans les officines, après la pommade l'année dernière.
[P avr]

- **MINOXIDIL 5%**
Exonéré de la liste II
[LIO fev][VP fev]

- **VACCINS MENINGOCOCCIQUE ET VACCIN ROR**

Les **sages-femmes sont autorisées à prescrire** les vaccins méningococcique C et ROR (pouvaient déjà prescrire les vaccins contre le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite, la coqueluche, la rubéole, l'hépatite B, la grippe et les lésions du col de l'utérus).

[ANSM dec]

- **SORIATANE 10 ET 25MG GELULES**
Acitretine

A compter du 1/10/2012 sont mises en place de nouvelles conditions de prescription et de délivrance pour les femmes en âge de procréer :

- Toute ordonnance de SORIATANE n'est valable que pour 1 mois de traitement et n'est pas renouvelable.
- La délivrance doit avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription et au vu du carnet-patient complété : signature de l'accord de soins et de contraception, mise en place et poursuite d'une contraception efficace, évaluation du niveau de compréhension de la patiente, date et résultat du test de grossesse (hCG plasmatiques) datant de moins de 3 jours.
- Lors de la délivrance, la date doit être systématiquement reportée dans le carnet-patient

Enfin, pour tous les patients : Aucun don de sang ne peut être effectué durant le traitement et dans les deux ans suivant son arrêt.

[ANSM juil][IL juil] cf. pharmacovigilance

- **PRAXINOR 5MG/100MG CP**

Theodrenaline, Cafedrine

Désormais sur liste I en raison d'effets indésirables cardiovasculaires (aux posologies usuelles) et de cas d'abus ou de pharmacodépendance.

NR, non agréé aux collectivités.

[VP fev] cf. pharmacovigilance

- **STABLON 12,5MG CP**

Tianeptine

La tianeptine est dorénavant soumise à la réglementation des **stupéfiants** pour limiter le risque d'abus et de dépendance.

[ANSM juil][IL juil] cf. pharmacovigilance

- **PHENTERMINE (EX LINYL)**

Amphétaminique anorexigène, largement utilisé dans le monde malgré de nombreux effets indésirables et l'absence d'efficacité démontrée en termes de prévention des complications de l'obésité, a été classé comme **stupéfiant** en France début 2012.

[P mai]

- **CONDITION DE PRESCRIPTION DES ASSIMILES STUPEFIANTS**

Buprenorphine, Clonazepam, Clorazepate dipotassique, Flunitrazepam

L'arrêté du 9 mars 2012, applicable uniquement aux pharmacies d'officine, vise à harmoniser les conditions de prescription et de délivrance des médicaments contenant de la buprenorphine (TEMGESIC, SUBUTEX, SUBOXONE), du clonazepam (RIVOTRIL cp et gte), du clorazepate dipotassique (TRANXENE 20MG) et du flunitrazepam (ROHYPNOL).

- Maintien des conditions de prescription et dispensation du TRANXENE 20MG, du TEMGESIC 0,2MG et du RIVOTRIL.
- **Suppression du délai de carence** (délai de présentation de l'ordonnance dans les 3 jours suivant la prescription) pour ROHYPNOL, SUBUTEX et SUBOXONE.

[LIO mars] [ANSM avr]

PHARMACOVIGILANCE

EFFETS ALLERGIQUES ET CUTANES

Les mesures visant à réduire le risque de photosensibilité lors de l'utilisation de gels de **kétoprofène** (KETUM® et génériques) (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 aux professionnels de santé conformément à la communication semestrielle prévue – cf. *QdN 2009, 2010, 2011 (AFSSaPS 10 février 2012)*.

Une augmentation des signalements d'effets indésirables principalement dose-dépendants (syndrome main-pied, diarrhées et neutropénies fébriles) a été observée avec la spécialité renfermant du **docétaxel** TAXOTERE® depuis la commercialisation de la forme 1-flacon. La dose moyenne obtenue après reconstitution avec la forme 1-flacon est légèrement supérieure (+1,01% mais <5%) à celle obtenue avec l'ancienne forme 2-flacons ce qui pourrait expliquer une partie des effets indésirables observés. Ces données invitent à renforcer la surveillance des patients après la perfusion (*AFSSaPS 16 février 2012*).

Des réactions d'hypersensibilité (HS) graves (angioedème, réaction anaphylactique) et des pancréatites aiguës ont été rapportées avec la **saxagliptine** (ONGLYZA®). La saxagliptine est désormais contre-indiquée aux patients avec des antécédents de réactions d'HS à cet inhibiteur de la dipeptyl peptidase 4 (DPP-4) ou à tout autre inhibiteur de DPP-4. En cas de suspicion de réactions d'HS ou de pancréatite aiguë, le traitement doit être immédiatement arrêté (*AFSSaPS 20 mars 2012*). 5 cas de tuberculose pulmonaire et 5 cas de pleurésie tuberculeuse imputables à la saxagliptine sont enregistrés dans la base de données de PV des EU. En effet, les gliptines ont une action immunodépressive en inhibant la DPP-4, enzyme similaire à la protéine CD26 présente à la surface des lymphocytes dont elle module la fonction. De ce fait, les infections, en particulier urinaires ou respiratoires, sont plus fréquentes chez les patients sous DPP-4 (*Prescrire septembre 2012*). cf. *Restrictions d'indications*

Les ulcérations cutanées ou muqueuses sous **nicorandil** (ADANCOR®, IKOREL®) figurent dans le RCP du médicament - cf. *QdN 2005, 2007, 2008 et 2010*. Cependant, le retard du diagnostic est assez fréquent et peut entraîner des complications (abcès, fistules...) nécessitant l'hospitalisation du patient. Il faut donc retenir que ces ulcérations peuvent survenir tardivement après le début du traitement (plusieurs mois voire plusieurs années) et plus fréquemment à des doses thérapeutiques élevées (>20mg). La survenue d'ulcérations sous nicorandil doit conduire à l'arrêt définitif du médicament qui s'accompagne le plus souvent de la guérison des lésions (*AFSSaPS 20 mars 2012*).

Suite à la réévaluation de leur rapport bénéfice/risque (B/R) après le décès d'une jeune femme, les spécialités à base de **minocycline** doivent être réservées au traitement des infections documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié. Leur prescription est désormais soumise à prescription hospitalière. En effet, le risque d'atteintes auto-immunes et de réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) de pronostic grave est plus élevé avec la minocycline qu'avec les autres cyclines. Le risque et la sévérité de ces atteintes semblent plus élevés chez les patients de phototype foncé - cf. *QdN 2008 et 2011 (ANSM 12 juin 2012)*. cf. *Restrictions d'indications*

Des réactions graves d'hypersensibilité au **fébuxostat** (ADENURIC®), incluant des syndromes de Stevens-Johnson et des chocs anaphylactiques aigus ont été rapportées, la plupart au cours du 1^{er} mois de traitement, avec, chez certains patients, un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et/ou une insuffisance rénale. Le traitement doit être immédiatement arrêté en cas de signes de réactions d'HS pour un meilleur pronostic et ne doit jamais être repris (*ANSM 18 juin 2012*).

Une enquête nationale de pharmacovigilance (PV) sur les réactions anaphylactiques liées aux **curares**, en particulier au **suxaméthonium** (CELOCURINE®), a été initiée en mars 2012 devant l'augmentation progressive du nombre de cas notifiés passant de 14,5 à 26,2/100 000 ampoules entre 2005 et 2011 et de l'accroissement de la sévérité de ces réactions. L'hypothèse du rôle des conditions de conservation et notamment de la rupture de la chaîne du froid a été émise. Il est donc recommandé de ne pas utiliser des produits conservés à température ambiante au-delà de 24h et de ne pas remettre au froid des produits qui en sont sortis sans avoir été conservés dans des conteneurs isothermes munis de réfrigérants – cf. QdN 2011 (ANSM 16 juillet et 09 août 2012).

Les réactions dermatologiques sévères (grade 3) sont rapportées très fréquemment chez des patients traités par **panitumumab** (VECTIBIX®) : une revue des essais cliniques et des notifications post-commercialisation a rapporté 5 cas de fasciite nécrosante dont 3 ont été d'issue fatale. L'apparition de complications infectieuses ou inflammatoires doit être surveillée et le traitement par panitumumab arrêté en cas de toxidermie compliquée (ANSM 26 juillet 2012).

La rubrique « effets indésirables » de la spécialité ULTRA-LEVURE® renfermant **Saccharomyces boulardii** a été modifiée avec ajout du risque des réactions allergiques (rougeurs, démangeaisons, urticaire) pouvant être graves (œdème de Quincke) (Prescrire octobre 2012).

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

A la demande de l'AFSSaPS, l'équipe INSERM U700 de l'hôpital Bichat a lancé une étude de cohorte prospective intitulée Reflex (Recherche sur l'évolution des fuites valvulaires et benfluorex). Son objectif est d'étudier l'évolution échographique des atteintes valvulaires (régression, stabilité ou progression) chez les patients ayant été traités par **benfluorex**. L'étude doit inclure, pendant 1 an, 1000 patients ayant pris du benfluorex entre 2006 et 2009 et qui présentent des images de valvulopathies de grade 1 ou plus pour un suivi annuel par échographie cardiaque pendant 3 ans. Les premières inclusions devaient avoir lieu en juin 2011- cf. QdN 2005, 2009 et 2010 (AFSSaPS 20 janvier 2012).

Le traitement par **ingolimod** (GILENYA®) est associé à un risque de bradycardie voire de bloc auriculo-ventriculaire en particulier dans les 1^{ères} heures suivant la 1^{ère} administration. Dans l'attente de la réévaluation du B/R demandée par l'EMA, l'ANSM recommande de pratiquer un électrocardiogramme avant la 1^{ère} administration, qui doit être réalisée en milieu hospitalier, puis de surveiller le patient pendant 24 heures avec mise en place d'un monitoring cardiovasculaire. La durée de surveillance préconisée par l'ANSM est supérieure à celle recommandée par l'EMA et qui figure par ailleurs dans le RCP (6h). En cas de trouble cardiaque, la surveillance doit être maintenue jusqu'à résolution. De même, la surveillance cardiovasculaire doit être répétée après une interruption de traitement. (AFSSaPS 20 janvier, 6 février, 26 avril et 20 décembre 2012). cf. *Rappel de bonne pratique*

Les mises en garde concernant les troubles cardiaques liés au **lacosamide** (VIMPAT®) ont été étoffées dans le RCP du médicament avec ajout des troubles du rythme (bloc auriculoventriculaire (BAV) de 2nd degré ou plus et FA) constatés en pré- et post-AMM. Les symptômes doivent être mentionnés aux patients lors de la prescription et la délivrance : pouls lent ou irrégulier, étourdissement ou au contraire, pouls rapide, palpitations et essoufflement – cf. QdN 2010 (Prescrire janvier 2012).

L'**olanzapine** par voie intramusculaire à libération immédiate (ZYPREXA®) expose à des effets indésirables graves cardiaques (hypotensions, bradycardies, syncopes, arrêts cardiaques) et respiratoires (dyspnée, insuffisance respiratoire). C'est ce qui ressort de la publication des cas notifiés entre janvier 2004 et septembre 2005 au laboratoire commercialisant le produit et du rapport de suivi périodique des effets indésirables par la firme d'octobre 2009 à mars 2010. Le plus souvent, l'olanzapine était associée à des benzodiazépines susceptibles d'aggraver les situations – cf. QdN 2004 (Prescrire avril 2012).

La réévaluation du B/R des **dérivés de l'ergot de seigle** et, plus largement, la réévaluation des médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine est en cours au niveau européen à la demande de la France. En 2011, la commission d'AMM a considéré que le B/R de ces médicaments était négatif au regard des risques de fibroses pulmonaires ou rétropéritonéales, de valvulopathies cardiaques et d'hypertensions artérielles pulmonaires (*Prescrire mai 2012*). cf. *Déremboursements*

Les résultats d'une étude récente ont montré que l'**ondansétron** (ZOPHREN® et génériques) entraîne un allongement dose-dépendant de l'intervalle QTc. Ils ont conduit à une restriction posologique concernant la voie IV dans l'indication prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Dorénavant, la dose unique de 16 mg (en perfusion d'au moins 15 minutes) ne doit pas être dépassée (*ANSM 3 août 2012*).

Une étude de cohorte étatsunienne menée dans une base d'assurance maladie a rapporté un risque relatif de mort cardiovasculaire environ 3 fois plus élevé chez des patients ayant reçu de l'**azithromycine** (ZITHROMAX® et génériques) par rapport aux témoins (patients sans antibiotiques ou avec d'autres antibiotiques). Par rapport à l'amoxicilline, le risque était 2,5 fois plus élevé. Les macrolides sont responsables d'allongement du QT qui peut lui-même provoquer des troubles du rythme cardiaque (*Prescrire septembre 2012*).

La réévaluation du B/R des médicaments à base de **diclofénac** (VOLTARENE® et génériques) est en cours au niveau européen suite à une analyse des données récentes de la littérature qui mettrait en évidence une augmentation du risque cardiovasculaire plus élevé avec le diclofénac qu'avec les autres **AINS** (hors coxibs) (*ANSM 5 novembre 2012*).

La réévaluation du B/R des **béta-2 mimétiques** par voie générale (**terbutaline** BRICANYL®, **salbutamol** SALBUMOL et génériques) utilisés dans les menaces d'accouchement prématuré est en cours au niveau européen suite à une alerte de la FDA à propos d'effets cardiovasculaires et de décès maternels. Dans l'attente des résultats, l'ANSM recommande que la durée de traitement soit la plus courte possible (*ANSM 30 novembre 2012*).

Les résultats actualisés de l'enquête nationale de pharmacovigilance sur les **décongestionnants renfermant un vasoconstricteur** ont montré la persistance des effets cardiovasculaires et neurologiques, le plus souvent graves. Un mésusage est retrouvé, surtout avec les formes orales. La commission nationale de pharmacovigilance a demandé la prescription médicale obligatoire ce qui n'a pas été suivi par la direction de l'ANSM (*ANSM 11 décembre 2012*). cf. *Restrictions d'indications*

L'association **cafédrine + théodrénaline** (PRAXINOR®) est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses depuis février 2012. Cette association est métabolisée en phénylpropanolamine (alias noréphédrine), un vasoconstricteur exposant aux hypertensions et aux AVC ainsi qu'à des cas d'abus et de dépendances – cf. *QdN 2008* (*Prescrire juin 2012*).

EFFETS DIGESTIFS

Le libellé des effets indésirables du **pinavérium** (DICETEL®) a été modifié avec ajout du risque de lésions œsophagiennes (dysphagie, œsophagite, ulcération). Ces effets peuvent être prévenus en indiquant aux patients comment prendre le médicament : debout ou assis, avec un grand verre d'eau et sans s'allonger dans les 30 minutes (*Prescrire mars 2012*).

Des observations de bézoards (=amas de matière étrangère mêlée à des sécrétions digestives s'agrégeant dans le tube digestif) de **venlafaxine** (EFFEXOR® et génériques) et de **quétiapine** (XEROQUEL®) ont été publiées au Canada et en Suisse chez des patients qui avaient avalé plusieurs dizaines de comprimés. La présence d'hypromellose dans les comprimés a été mise en cause. Les bézoards exposent à des surdoses retardées, dues à un relargage du principe actif. Il convient donc de suivre les patients ayant pris une surdose à distance de l'intoxication (*Prescrire mai 2012*).

Des observations de kystes gazeux dans la paroi de la muqueuse intestinale, alias pneumatose kystique, ont été publiées chez des patients se plaignant de troubles digestifs et qui prenaient des **inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales** (**acarbose** GLUCOR® et génériques, **miglitol** DIASTABOL®) à doses usuelles. Pour ces patients, les kystes ont été découverts de 7 jours à 12 ans après l'instauration du traitement, le plus souvent fortuitement, et ont disparu dans les semaines suivant son arrêt. Un des mécanismes évoqués est la production de gaz au cours de la fermentation des hydrates de carbone et leur migration dans la paroi intestinale (*Prescrire mai 2012*).

47 observations d'hémorragies digestives graves (hémorragies, ulcères) et autres ont été publiées par le centre de pharmacovigilance de l'OMS avec l'**évérolimus** (CERTICAN®). Dans 20 cas, l'évérolimus était le seul médicament impliqué. Le mécanisme de cet effet n'est pas connu mais il pourrait être lié au retard de cicatrisation qu'induit l'évérolimus (*Prescrire octobre 2012*).

La réévaluation du B/R des médicaments à base de **diacéréine** (ART 50®, ZONDAR® et génériques) est en cours au niveau européen à la demande de l'ANSM en raison de l'absence actuelle de preuves d'efficacité dans l'arthrose et d'effets indésirables préoccupants (effets gastro-intestinaux, hépatiques et cutanés) (*ANSM 30 novembre 2012*).

EFFETS GYNECOLOGIQUES, FERTILITE ET GROSSESSE

Un document d'information à remettre aux patients a été mis à la disposition des médecins prescripteurs avant l'initiation d'un traitement par **isotrétinoïne** orale (CONTRACNE®, CURACNE®, ISOTRETINOINE TEVA® et PROCUTA®) dans le traitement de l'acné sévère résistant aux traitements classiques. Il a pour but d'alerter les patients et leur entourage sur le risque malformatif grave et le risque de dépression. L'AFSSaPS rappelle par ailleurs dans ce communiqué le programme de prévention des grossesses sous isotrétinoïne - cf. *QdN 2006, 2007, 2008, 2010 (AFSSaPS 26 janvier 2012)*.

L'**acitrétine** (SORIATANE®) indiquée dans les formes sévères de psoriasis, lichen-plan... fait désormais l'objet d'un programme de prévention de la grossesse pour les femmes en âge de procréer (cf. *Modification des conditions de délivrance*). Comme l'isotrétinoïne, l'acitrétine est un rétinoïde et le risque de malformations congénitales est élevé en cas d'exposition pendant la grossesse. Par contre, il possède une cinétique lente d'élimination et les précautions doivent être respectées pendant 2 ans. (*ANSM 13 juillet 2012*). cf. *Modification des conditions de délivrance*

Une étude cas/témoins états-unienne publiée en 2010 ayant inclus plus de 10 000 enfants a montré une fréquence accrue d'exposition in utero au cours du 1^{er} trimestre à la **bupropione** ZYBAN® chez des enfants porteurs d'anomalies congénitales cardiaques gauches (coarctation de l'aorte, hypoplasie du cœur gauche, sténose de l'aorte). Le risque relatif estimé était de 2,6 (intervalle de confiance à 95% = 1,2 à 5,7). La bupropione (ou amfébutamone) est un amphétaminique utilisé dans le sevrage tabagique. Au cours de la grossesse, si une aide médicamenteuse est jugée souhaitable, mieux vaut utiliser la nicotine (*Prescrire janvier 2012*).

Des observations d'hypogonadisme hypogonadotrope ont été signalées chez des patients prenant de la **morphine** à visée antalgique avec des symptômes incluant bouffées de chaleur, sueurs, aménorrhées, impuissance et baisse de la libido. Les résultats de plusieurs études épidémiologiques convergent dans ce sens montrant des modifications des concentrations plasmatiques des hormones sexuelles et suggérant une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (*Prescrire janvier 2012*).

Une étude cas/témoins canadienne est en faveur d'une multiplication par 2,4 du risque d'avortements spontanés avec les **AINS** en début de grossesse (intervalle de confiance à 95% = 2,1 à 2,8) confirmant les résultats d'une étude danoise. Le paracétamol est à privilégier au cours de la grossesse (*Prescrire mars 2012*).

La **vaccination contre le papillomavirus 6, 11, 16 et 18 (GARDASIL®)** chez une femme enceinte ne semble pas associée à une augmentation des malformations d'après l'analyse des données d'exposition d'environ 1500 femmes. Les données ne semblent pas non plus alarmantes avec le vaccin contre les types 16 et 18 (CERVARIX®) mais moins de femmes ont été exposées. L'emploi de ces vaccins au cours de la grossesse est à éviter par prudence mais il convient d'être rassurant chez les femmes vaccinées ne sachant pas qu'elles étaient enceintes (*Prescrire mars 2012*).

Des risques sont à craindre pour les nouveau-nés exposés aux **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, citalopram, escitalopram, paroxétine, sertraline et fluvoxamine)** au cours de la grossesse. Les résultats d'une nouvelle étude de cohorte européenne de 1,6 millions de nouveau-nés viennent confirmer le risque d'hypertension artérielle pulmonaire associée à la prise pendant la grossesse (*Prescrire avril 2012*).

Par ailleurs, le risque de malformations cardiaques, à propos duquel l'EMA a communiqué en 2010, figure désormais dans le libellé grossesse du RCP de la **fluoxétine PROZAC®** - cf. QdN 2010. Il est mentionné aussi pour les spécialités renfermant de la **paroxétine** mais pas avec les autres ISRS (*Prescrire mai 2012*). Dernièrement, enfin, le lien entre ISRS et troubles du développement psychomoteur (autisme) après exposition in utero a été posé (*Prescrire septembre 2012*). Le B/R doit être évalué avec attention avant toute prescription d'ISRS au cours de la grossesse.

Le **phloroglucinol (SPASFON® et génériques)** ne serait pas tératogène d'après une étude sur 5132 nouveau-nés exposés in utero issus de la base de données EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques). Cette base renferme les données de remboursement des femmes enceintes de Haute-Garonne et l'issue de grossesse (*Prescrire décembre 2012*).

EFFETS HEMATOLOGIQUES ET SUR L'HEMOSTASE

Suite à des signalements d'accidents hémorragiques graves avec les nouveaux anticoagulants oraux, **dabigatran (PRADAXA®)** et **rivaroxaban (XARELTO®)**, indiqués depuis fin 2011 dans la prévention des AVC chez des patients présentant une fibrillation atriale, l'AFSSaPS a souhaité rappeler que le risque hémorragique doit être évalué avant toute prescription (fonction rénale, âge, poids, comorbidités et interactions médicamenteuses). La fonction rénale doit être évaluée au moins 1 fois par an ou plus notamment chez les personnes âgées. Il n'y a pas lieu de changer le traitement d'un patient stabilisé sous AVK. A ce jour, on ne dispose pas de surveillance de routine, ni d'antidote en cas d'hémorragies pour ces anticoagulants (*AFSSaPS 27 avril 2012*). Un rapport thématique sur les anticoagulants a été publié par l'ANSM rappelant leurs indications, leurs principaux risques et les mesures de minimisation qui les accompagnent (*ANSM 26 juillet 2012*).

554 effets indésirables hémorragiques ont été publiés entre 2008 et 2011 d'après le suivi national de pharmacovigilance de **fondaparinux (ARIXTRA®)**. La moitié est survenue à dose curative et l'autre, à dose préventive. 88% étaient graves. Dans 54% des cas, l'indication, la durée ou la dose n'étaient pas respectées. La fonction rénale était diminuée dans 45 des 129 cas où elle était connue - cf. QdN 2007 (*Prescrire mai 2012*).

Deux méta-analyses (MA) d'essais cliniques publiées en 2011 ont montré une augmentation des effets indésirables mortels avec le **bévacizumab (AVASTIN®)** par rapport à un placebo ou à d'autres cytotoxiques, respectivement d'un facteur 3,5 dans la 1^{ère} MA et 1,8 dans la 2^{nde}. Les causes les plus fréquentes d'effets indésirables mortels étaient : des hémorragies, des neutropénies, des perforations digestives, des thromboses (*Prescrire juillet 2012*).

La revue de la littérature demandée par l'EMA sur le risque de thrombose veineuse et les **contraceptifs oraux combinés** conduit à recommander la prescription des pilules de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel en 1^{ère} intention. L'analyse confirme le risque de thrombose 2 fois plus élevé avec les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} générations. L'ANSM rappelle dans son point d'information la nécessité de rechercher les facteurs de risque de thrombose chez les nouvelles utilisatrices de pilule,

d'informer sur les signes cliniques et d'assurer le suivi des patientes – cf. QdN 2010 et 2011. Par ailleurs, à compter de 2013, les contraceptifs de 3^{ème} génération ne seront plus remboursés ; l'échéance ayant été fixée dernièrement au 1^{er} mars (ANSM 01 octobre 2012). Une nouvelle réévaluation des contraceptifs de dernière génération est en cours au niveau Européen.

EFFETS HEPATIQUES

Dans un essai comparant l'**acide ursodésoxycholique** (DELURSAN®, URSOLVAN®) à fortes doses versus placebo dans le traitement de la cholangite sclérosante primitive, les événements hépatiques graves (greffes, décès) ont été 2 fois plus fréquents avec l'acide ursodésoxycholique. Des varices œsophagiennes ou gastriques, cirrhoses ou cholangiocarcinomes ont aussi été décrits plus fréquemment dans ce groupe. Effet à prendre en compte et à suivre (*Prescrire mars 2012*).

Le B/R de l'**orlistat** (XENICAL®, ALLI®) a été jugé à nouveau favorable par l'EMA suite à l'examen des données disponibles qui n'ont pas permis d'établir si l'orlistat augmentait les risques d'atteinte hépatique ni quel mécanisme pourrait être en jeu. La prudence est tout de même de rigueur - cf. QdN 2009 et 2011 (*AFSSaPS 30 mars 2012*). Depuis, l'ANSM a pris, au niveau national, la décision de suspendre la publicité d'ALLI® auprès du public, ce médicament rencontrant des problèmes de rupture de stock en fin d'année 2012.

Des atteintes hépatiques graves ont été décrites en Allemagne avec une plante du genre **Pelargonium** (ARKOGELULES PELARGONIUM® en France) parfois conseillée dans certaines affections respiratoires ou ORL. Une trentaine d'observations a été relevée avec 11 hépatites et 8 ictères allant jusqu'à la greffe du foie chez un patient. D'autres médicaments hépatotoxiques étaient parfois associés. La prise de phytothérapie n'est pas toujours sans risque (*Prescrire juin 2012*).

La commission nationale de PV a analysé les observations d'effets indésirables avec la **tianeptine** (STABLON®) (hors abus et dépendances). Les effets indésirables les plus fréquents ont été les effets hépatiques, neuropsychiques (convulsions, troubles extrapyramidaux, suicides, hallucinations...) et cutanés graves (éruptions bulleuses parfois fatales). Malgré ces données, la commission d'AMM a jugé que le B/R de tianeptine est positif – cf. QDN 2004, 2009 et 2011 (*Prescrire juillet 2012*).

Des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés avec l'**agomélatine** (VALDOXAN®). Le risque d'atteinte hépatique est plus élevé en début de traitement ; il nécessite de contrôler la fonction hépatique des patients lors de l'introduction du traitement ou lors de l'augmentation de posologie puis à S3, S6, S12 et S24 et de s'assurer que le patient ne présente pas de facteur de risque. En cas d'augmentation des transaminases, le dosage devra être répété dans les 48h. En cas d'augmentation des transaminases >3N ou si le patient présente des signes d'atteinte hépatique, le traitement devra être arrêté (*ANSM 18 octobre 2012*). Le libellé des mises en garde et des effets indésirables du RCP a été modifié pour faire figurer ces données (*Prescrire octobre 2012*).

Le centre régional de PV de Lyon a recensé 30 notifications spontanées d'atteintes hépatiques aiguës imputées à l'**étifoxine** (STRESAM®) entre 1995 et 2011. Dans les 18 cas où d'autres causes ont été éliminées, le délai moyen entre le début de la prise du médicament et les 1^{ers} symptômes a été de 18 jours avec des atteintes majoritairement cytolytiques. 7 patients présentaient des facteurs de gravité et 1 patient a eu une greffe hépatique. Cet effet indésirable ne figure pas dans le RCP d'une spécialité pour le moins succinct (*Prescrire Novembre 2012*).

Des cas graves d'atteintes hépatiques parfois mortels (hépatites cytolytique et/ou cholestatique, insuffisance hépatique aiguë), et de mécanisme inconnu, ont été rapportés avec le **lénalidomide** (REVLIMID®). Des antécédents de troubles hépatiques ou rénaux, la présence d'une infection hépatique, la prise de médicaments hépatotoxiques (paracétamol) ont pu contribuer à ces effets. Il est donc recommandé de suivre les fonctions rénale (voie d'élimination du médicament) et hépatique en cas de facteurs de risque d'hépatotoxicité (*ANSM 17 décembre 2012*).

EFFETS METABOLIQUES

Certaines plantes (*Citrus aurantium*, *Garcinia cambogia* et *Hoodia gordonii*) et substances contenues dans des produits revendiquant un effet amaigrissant (anabolisant, diurétiques, anxiolytiques...) et à l'origine d'effets indésirables graves ont fait l'objet de décisions de police sanitaire en mai 2012 interdisant leur prescription y compris dans des préparations magistrales (PM) ou homéopathiques. Néanmoins, l'utilisation de certaines de ces substances reste possible dans des PM dans les indications autorisées pour certains patients pour lesquels les spécialités disponibles ne sont pas adaptées (ex.: enfants <12 ans, adultes avec troubles de déglutition) (ANSM 10 mai 2012).

Par ailleurs, le rapport d'expertise sur l'évaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement publié en juillet par l'ANSM rappelle que le rapport B/R des rares médicaments encore autorisés dans le traitement de l'obésité ou du surpoids est modeste. Il met en garde contre les produits revendiquant un effet amaigrissant et vendus en dehors du circuit officinal et contre l'usage détourné de certains médicaments notamment ceux vendus en pharmacie sans ordonnance (laxatifs, diurétiques) ou prescrits hors AMM alors qu'ils n'ont pas d'indication dans le surpoids (topiramate) (ANSM 17 juillet 2012).

En octobre, l'Agence Européenne du médicament a suivi l'avis de la France et a rendu un avis défavorable à la demande d'AMM pour l'association **phentermine/topiramate** (QSIVA®) en raison d'insuffisance de données sur les effets à long terme de la phentermine sur le cœur et les vaisseaux sanguins, l'observation d'effets psychiatriques dans les essais et des mesures insuffisantes pour lutter contre le mésusage. L'histoire n'est cependant pas terminée puisque le laboratoire demande une nouvelle expertise du dossier. Début 2012, la phentermine a été inscrite sur la liste des stupéfiants (ANSM Com AMM 08 novembre 2012, Prescrire avril 2012).

EFFETS NEUROLOGIQUES

20 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dont 4 fatals ont été rapportés sur environ 6000 patients traités par **natalizumab** (TYSABRI®) depuis sa commercialisation en France. 3 facteurs de risque de présenter une LEMP ont été identifiés à ce jour : un traitement antérieur par immunosuppresseur, la présence d'anticorps anti-virus JC (virus responsable de la LEMP) et une durée de traitement > 2 ans. Le B/R individuel doit donc être réévalué après 2 ans de traitement. Les patients doivent être informés du risque de LEMP. Les professionnels de santé, quant à eux, doivent être attentifs aux signes évocateurs (troubles cognitifs, psychiatriques ou visuels) qui peuvent être difficiles à différencier d'une poussée de sclérose en plaques, suspendre le traitement et faire réaliser une IRM en cas de suspicion - cf. QdN 2008 et 2010 (AFSSaPS 28 février 2012).

Le contenu des **cigarettes électroniques** n'est pas contrôlé par les autorités de santé. Certaines cigarettes renferment de la nicotine qui peut être à l'origine d'effets indésirables parfois mortels notamment en cas d'ingestion par les enfants (mort par paralysie des muscles respiratoires). Comme pour les cigarettes classiques, elles exposent à un risque de dépendance. Des terpènes ont été parfois retrouvés exposant à des risques de convulsions - cf. QdN 2008. Aucune cigarette n'a l'AMM en France actuellement ; leur vente en pharmacie n'est pas autorisée (Prescrire février 2012).

Des syndromes douloureux aigus, communément appelés « myalgies » ou « arthralgies », sont rapportés fréquemment chez les femmes sous **paclitaxel** (TAXOL® et génériques). Ces symptômes apparaissent le plus souvent dans les 1^{ers} jours de la 1^{ère} cure dans la moitié inférieure du corps et ont tendance à diminuer avec les cures. Le lien entre l'apparition de ce syndrome et la survenue ultérieure de neuropathies périphériques, fréquentes avec le paclitaxel, n'est pas établi. Un traitement antalgique adapté doit être proposé (Prescrire mai 2012).

Les résultats d'une étude épidémiologique européenne (VAESCO) confirment l'existence d'un signal entre **vaccination H1N1** et narcolepsie chez l'enfant et l'adolescent en Finlande et en Suède. Par ailleurs, les données d'une étude cas-témoin menée en France (NarcoFlu-VF) sont en faveur d'un signal chez l'enfant mais aussi chez l'adulte. Ce signal doit être investigué en profondeur. A ce jour, 51 cas de narcolepsie (dont 38 avec cataplexie) ont été rapportés en France avec PANDEMRIX® et PANENZA® - cf. QdN 2010-2011 (ANSM 20 septembre 2012).

Des cas graves d'effets indésirables parfois mortels ont été rapportés chez des enfants ayant reçu des **collyres mydriatiques** (le plus souvent en association) dont les propriétés sont anticholinergiques ou sympathomimétiques alpha-1. Ces collyres exposent à des effets neuropsychiatriques (de type convulsion, délire, agitation), digestifs (iléus, occlusion) ou cardiaques (HTA) les enfants chez lesquels le passage systémique est plus fréquent surtout en cas de surdosage. La **phényléphrine** collyre 10% (NEOSYNEPHRINE 10% FAURE®) et l'**atropine** collyre 1% sont dorénavant contre-indiquées chez les moins de 12 ans (Prescrire mai 2012 - ANSM 20 novembre 2012).

La réévaluation du rapport B/R des médicaments à base d'**almitrine** (VECTARION® en France) est en cours au niveau européen suite à la demande de l'ANSM en raison de l'absence actuelle de preuves de bénéfice et d'effets indésirables préoccupants (neuropathies périphériques et perte de poids qualifiée de « parfois spectaculaire ») (ANSM 30 novembre 2012).

Le centre régional de PV de Marseille a rapporté 2 observations de surdose après application de quantités très élevées de crèmes anesthésiques associant **lidocaïne et prilocaïne** (EMLA®, ANESDERM®) sous pansement occlusif pour curetage de *Molluscum contagiosum*. Les effets indésirables rapportés ont été des troubles neurologiques (sommolence, crises tonico-cloniques) et des méthémoglobinémies. 11 cas figurent dans la BNPV. Dans la plupart de ces cas, la posologie n'était pas respectée à savoir 10g max par application sur un max de 100cm² de peau saine chez les enfants de 1 à 6 ans (Prescrire novembre 2012).

A la suite de la notification d'effets indésirables neurologiques (troubles de l'équilibre, tremblements, syndrome parkinsonien, syndrome des jambes sans repos...), la **trimétazidine** (VASTAREL® et génériques) n'est plus indiquée dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et de troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire et le traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes. L'AFSSaPS puis l'EMA ont conclu à un rapport B/R défavorable dans ces indications. Une seule indication est maintenue, le traitement symptomatique de l'angine de poitrine stable, mais uniquement en 2^{nde} intention et en association. Par ailleurs, de nouvelles contre-indications ont été ajoutées au RCP (maladie de Parkinson, symptômes parkinsoniens, tremblements, syndrome des jambes sans repos et insuffisance rénale sévère) et il est recommandé de diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale modérée et chez les personnes âgées – cf. QdN 2006, 2008, 2010 et 2011 (ANSM 12 juillet 2012 et 8 novembre 2012). cf. Restrictions d'indications et Déremboursements

EFFETS OCULAIRES

Certains médicaments exposent à des troubles de la vision des couleurs, principalement des rétinopathies et neuropathies. Les médicaments les plus impliqués sont : les **inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase**, la **digoxine**, des **antipaludéens** et des anti-infectieux (**éthambutol**, **métronidazole**). Lorsqu'un médicament est susceptible d'être en cause, il doit être arrêté ou sa posologie diminuée afin d'éviter des lésions graves voire irréversibles (Prescrire février 2012).

Le **bortézomib** (VELCADE®) expose à des neuropathies optiques et des cécités. Le RCP du médicament mentionne d'autres troubles oculaires et la possibilité de vision trouble. Un effet à mentionner aux patients qui peuvent conduire une automobile ou des machines afin de les inviter à consulter (Prescrire novembre 2012).

Selon les résultats d'une étude cas/témoins, un traitement par **fluoroquinolone** augmenterait le risque de décollement de rétine. La balance B/R d'un tel traitement chez des patients à risque élevé de décollement (myopie, chirurgie de la cataracte, traumatisme de l'œil, antécédents personnels ou familiaux de décollement de rétine) est à évaluer avant toute prescription (*Prescrire décembre 2012*).

EFFETS OSTEO-MUSCULAIRES

L'enquête nationale de pharmacovigilance sur les **fluoroquinolones** et les tendinopathies a montré qu'il existe un risque même avec les formes monodose. 139 notifications ont été analysées. Les atteintes étaient uni- ou bilatérales et sont survenues dans un délai médian de 2 jours avec une rupture tendineuse dans 10% des cas et des séquelles dans 5% des cas. Ce risque plus fréquent avec la **péfloxacin** (PEFLACINE®) est à prendre en compte (*Prescrire février 2012*).

EFFETS PSYCHIQUES

Au vu des données de pharmacovigilance disponibles, le profil de sécurité du **baclofène** (LIORESAL® et génériques) dans son utilisation hors-AMM dans le traitement du sevrage alcoolique n'est pas évaluable actuellement – cf. QdN 2011. Des données de toxicovigilance suggèrent un risque suicidaire qui pourrait être expliqué par un effet dépressogène du produit (*ANSM 24 avril 2012, Com Nat PV 22 mai 2012*). Afin d'évaluer l'efficacité et les risques du baclofène dans l'alcoodépendance, l'ANSM vient d'autoriser deux études comparatives versus placebo: l'étude BACLOVILLE et l'étude ALPADIR. Les patients seront suivis en ambulatoire (*ANSM 15 novembre 2012*).

L'AFSSaPS a dressé un état des lieux de la consommation de **benzodiazépines** à partir de l'analyse des données de vente et de remboursement par l'assurance maladie, des études et des données provenant de ses systèmes de vigilance. Il en ressort qu'1 français sur 5 consomme chaque année au moins une benzodiazépine. Les indications « anxiété et insomnie » sont en recul ou stables depuis 2002. La consommation concerne majoritairement les femmes et augmente avec l'âge. La consommation expose à des risques bien identifiés : troubles de la mémoire et du comportement, abus et dépendance psychique et physique avec syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, risque d'accident de la route, détournement à usage toxicomaniaque ou criminel à des fins de soumission chimique. Un lien entre benzodiazépine et démence a été suggéré et est actuellement en cours d'évaluation par l'agence du médicament (*AFSSaPS 16 janvier 2012*).

L'étude épidémiologique observationnelle « Benzodem » confirme l'existence, dans la population française vivant à domicile, d'une association entre la prise de **benzodiazépines** et le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Ces données montrent la nécessité que la prescription de benzodiazépines soit la plus courte possible et ne dépasse pas les durées préconisées dans le cadre de l'AMM. Cette prescription doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables (*ANSM 21 décembre 2012*).

EFFETS PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES

3 observations d'insuffisance respiratoire aiguë ont été rapportées à la suite d'injections à but cosmétique de **silicone liquide** pour comblement des fesses. L'imagerie a montré des infiltrats pulmonaires diffus dans les 3 cas. Le mécanisme évoqué est une embolie de silicone. En 2008, des insuffisances rénales avaient déjà été rapportées - cf. QdN 2008 (*Prescrire mars 2012*).

Une méta-analyse coréenne de 2011 a mis en évidence une augmentation statistiquement significative des pneumopathies bactériennes, en particulier communautaires, associée à la prise d'**inhibiteurs de la**

pompe à protons. Ces effets indésirables ont été plus fréquents au cours de la 1^{ère} semaine de traitement. Plusieurs mécanismes sont évoqués : un passage des bactéries dans les poumons consécutif à la diminution de l'acidité gastrique ou une altération de la fonction phagocytaire des polynucléaires neutrophiles (*Prescrire avril 2012*).

La réévaluation du rapport B/R des médicaments à base de **codéine** (CODENFAN®) utilisés dans la douleur de l'enfant est en cours au niveau européen suite à l'annonce de quelques cas graves de dépression respiratoire parfois fatals chez des enfants métaboliseurs rapides du CYP2D6 transformant la codéine en morphine (*ANSM 5 novembre 2012*).

EFFETS GENITAUX, UROLOGIQUES ET RENAUX

Une étude néozélandaise incluant 606 patients prenant un neuroleptique a rapporté que respectivement 20,7% des patients sous **clozapine** (LEPONEX® et génériques), 9,6% des patients sous **olanzapine** (ZYPREXA® et génériques), 6,7% des patients sous **quétiapine** (XEROQUEL®) et 6,2% des patients sous **rispéridone** (RISPERDAL® et génériques) présentaient des troubles de la continence urinaire (*Prescrire janvier 2012*).

Des troubles de l'érection persistant à l'arrêt du traitement et des cas de cancer du sein masculin ont été rapportés depuis la commercialisation de **finastéride** (PROPECIA® et génériques) - cf. QdN 2010. Ces effets figurent dans les RCP des médicaments concernés. En France, deux cas seulement ont été notifiés à ce jour. Les professionnels doivent alerter leurs patients de ces risques, les inviter à consulter s'ils constatent une tension mammaire, une augmentation du volume des seins ou un écoulement du mamelon (*AFSSaPS 13 mars 2012*).

TUMEURS /CANCERS

L'Agence britannique du médicament a publié en 2011 des données issues de 3 essais cliniques ayant évalué chez des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués (hors AMM) le **lénalidomide** (REVLIMID®) versus placebo associés à d'autres traitements (non précisés). Pour des suivis médians de 2 à 3 ans, l'incidence cumulée de seconds cancers sur ces 3 essais a été de 7% avec le lénalidomide versus 1,8% avec le placebo. Dans l'indication de l'AMM (traitement du myélome multiple en association avec la dexaméthasone chez des patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur), l'incidence des seconds cancers était de 3,98 pour 100 patient-année avec le lénalidomide vs 1,38 pour 100 patient-année dans le groupe placebo. L'utilisation du lénalidomide hors AMM doit être proscrite – cf. QdN 2011 (*Prescrire janvier 2012*).

Un essai a comparé la **vitamine E**, le sélénium et leur association versus placebo en prévention du cancer de la prostate chez 35 000 hommes nord-américains âgés d'au moins 50 ans. La vitamine E serait dotée d'un potentiel antioxydant *in vitro*. Au final, aucune efficacité en termes de cancer n'est apparue voire les cancers étaient plus fréquents dans le groupe vitamine E que dans le groupe placebo (*Prescrire février 2012*).

Des cas de tumeurs malignes (lymphomes et cancers cutanés) ont été rapportés avec le **tacrolimus** pommade (PROTOPIC®) - cf. QdN 2004, 2005, 2006 et 2010. Ce traitement doit être uniquement réservé aux patients atteints de dermatite atopique en 2^{ème} intention après les dermocorticoïdes, en prenant soin de ne pas l'appliquer sur des lésions potentiellement malignes. Il ne doit pas être prescrit chez les < 2 ans et le plus faible dosage doit être utilisé chez les enfants de 2 à 16 ans (*ANSM 21 mai 2012*). Début 2012, la commission de la transparence a rendu un avis défavorable au remboursement de PROTOPIC® en prévention des poussées d'eczéma atopique (*Prescrire mai 2012*).

L'oxyde de zinc (ALOPLASTINE®) appliqué sur les seins, provoque des artefacts à la mammographie évoquant des microcalcifications intramammaires, signe radiologique du cancer du sein à un stade précoce. Une information peut accompagner la délivrance aux femmes (*Prescrire mai 2012*).

Une étude de cohorte exposés/non-exposés réalisée dans le SNIIRAM à la demande de l'ANSM n'a pas mis en évidence d'association significative entre **insuline glargine** et risque de survenue de cancers (toutes localisations confondues) chez plus de 70 000 diabétiques de type 2 suivis sur un peu moins de 3 ans en moyenne. Le suivi de cette cohorte va être prolongé d'un an à la recherche d'un éventuel sur-risque de cancers lors d'exposition prolongée – cf. QdN 2009 (*ANSM 23 juillet 2012*). L'EMA a par ailleurs demandé des études épidémiologiques sur ce thème en parallèle.

Deux études épidémiologiques danoises ont rapporté un risque de cancer du sein 1,3 fois plus élevé chez des femmes sous **digoxine** (HEMIGOXINE®, DIGOXINE NATIVELLE®). Aucun lien n'a été montré entre cancer du sein et digoxine chez les hommes (étude de faible effectif). L'augmentation du risque de cancer du sein est plausible ; la digoxine ayant une structure chimique proche de celle des estrogènes. Un effet à prendre en compte et à suivre (*Prescrire décembre 2012*).

MESUSAGES

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

Depuis la commercialisation du **bortézomib** (VELCADE®) en 2003 aux Etats-Unis, 3 cas d'administration accidentelle par voie intrathécale ayant conduit au décès des patients ont été rapportés dans le monde. Il est donc rappelé que la seule voie d'administration autorisée pour le VELCADE® est la voie intraveineuse et que toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la confusion dans le cas d'une chimiothérapie intrathécale concomitante (*AFSSaPS 23 janvier 2012*).

Des observations de dépendances, d'abus et de syndromes de sevrage avec la **gabapentine** (NEURONTIN® et génériques) et la **prégabaline** (LYRICA®) ont été notifiées en Suède et en France. Certains patients ont augmenté leur dose jusqu'à 7,5g de prégabaline par jour ou 27g de gabapentine par jour avec recours au nomadisme médical pour s'en procurer. Les effets de la prégabaline sont décrits comme proches de ceux de l'alcool ou des benzodiazépines sur les sites internet fréquentés par les usagers de drogues. Parfois, les abus sont survenus chez des patients sans antécédent de toxicomanie. Il faut donc rester vigilant face à des demandes exagérées de patients (*Prescrire février 2012*).

Des intoxications aiguës après ingestion accidentelle de **produits hydroalcooliques** pour lavage des mains ont été observées chez des enfants en bas âge avec ébriété, agitation, somnolence, troubles de la conscience associées parfois à des alcoolémies > 2g/l. Ces produits doivent être tenus hors de portée des enfants et une intoxication doit être évoquée en cas d'apparition de troubles soudains (*Prescrire avril 2012*).

Confusions dose/volume

Une nouvelle information sur les risques de surdosage accidentel chez le nouveau-né, le nourrisson et les adultes de faible poids a été faite à propos du **paracétamol** injectable (PERFALGAN®) - cf. QdN 2010 et 2011. Elle rappelle que la posologie chez les nouveau-nés et les nourrissons est de 7,5mg/kg et qu'il est recommandé d'indiquer le volume à administrer en ml. La préparation de la dose à administrer doit s'effectuer avec le matériel approprié. De même, pour les patients de poids ≤50kg, la dose prescrite doit être basée sur le poids à raison de 15mg/kg/dose sans dépasser 60mg/kg/jour (*AFSSaPS 5 avril 2012*).

Autres mésusages

La dernière enquête d'addictovigilance de 2011 concernant la **tianeptine STABLON®** montre la persistance de cas d'abus et de pharmacodépendance (risque estimé à 1 patient/1000) malgré les mises en garde de 2007. Le profil des sujets reste le même : femmes <50 ans, antécédents d'abus, « nomadisme », dose journalière élevée et sevrage ou tentative difficiles. La commission d'AMM a considéré malgré ces résultats que le B/R de STABLON® est positif mais que des actions de minimisation de risque d'abus doivent être mises en place (AFSSaPS Com AMM 2 février 2012).

Une étude menée dans la base de données de l'assurance maladie sur 3803 patients ayant eu au moins 12 remboursements/an a montré que 8% des patients prenaient une dose > dose de l'AMM. La plupart des patients ont consommé des doses quotidiennes de 10 fois ou plus la dose recommandée (Prescrire janvier 2012). En juillet 2012, l'ANSM a décidé de soumettre la tianeptine à une partie de la réglementation des stupéfiants pour les délivrances en officine (ANSM 24 juillet 2012).

DIVERS

Création de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ANSM 30 avril 2012

Suite à la parution du décret de gouvernance relatif à l'ANSM en date du 29 avril 2012, la nouvelle agence ANSM se substitue à l'AFSSaPS dont elle reprend les missions, les droits et les obligations. Un nouveau mode de gouvernance et une nouvelle organisation ont été mises en place pour répondre aux exigences de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement sanitaire du médicament en particulier pour la surveillance et l'évaluation des produits de santé. Transparence des décisions, indépendance des experts, partage de l'information et implication plus grande des professionnels de santé et des patients sont des priorités de l'ANSM.

Nouvelle législation européenne sur la pharmacovigilance ANSM 6 juillet 2012

L'objectif du nouveau système réglementaire mis en place est de promouvoir et de sécuriser la santé publique en renforçant l'actuel système européen de pharmacovigilance associé à l'évaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments dans un souci d'efficacité, de transparence et de communication. Au niveau européen, un nouveau comité scientifique est mis en place, le « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC). Parmi les points majeurs de cette nouvelle législation, il faut retenir l'implication des professionnels de santé et des patients avec la possibilité de déclaration directe par les patients et l'amélioration de la collecte des informations essentielles sur les médicaments avec la mise en place d'études de sécurité et d'efficacité post-AMM. En France, la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement sanitaire du médicament et des produits de santé a déjà inscrit plusieurs des obligations prévues dans la directive (Directive 2010/84/EU et règlement n°1235/2010).

Lutte contre les réseaux de vente illicite de médicaments sur internet : Opération PANGEA V ANSM 04 Octobre 2012

L'opération 2012, coordonnée par différents organismes dont Interpol et l'Organisation Mondiale des douanes, s'est déroulée du 25 septembre au 02 octobre 2012 dans 100 pays dont la France. Par rapport à l'an passé, les saisies douanières ont augmenté de plus de 290%. 427 000 médicaments de contrebande ou de contrefaçons ont ainsi été saisis. En France, les saisies ont concerné principalement des produits indiqués dans les troubles de l'érection ou utilisés dans le milieu sportif pour accroître les performances. D'après l'OMS, 50% de ces « médicaments » proposés sur internet seraient des contrefaçons (substances actives non mentionnées sur l'étiquetage, moindre teneur...) : ils exposent les consommateurs à de grands risques pour leur santé et favorisent le mauvais usage.

Interaction médicaments et pamplemousse ANSM 29 novembre 2012

Le pamplemousse interagit avec quelques médicaments en majorant leurs effets indésirables dose-dépendant. En effet, certaines substances présentes dans le pamplemousse (la bergamottine et la 6,7 dihydroxybergamottine) ont une activité inhibitrice puissante du CYP3A4 et entrent en compétition avec ce système. L'absorption intestinale des médicaments substrats du CYP3A4 est alors augmentée et doit être prise en compte dans l'ajustement posologique des médicaments à marge thérapeutique étroite. Ces interactions n'ont pas été décrites avec les autres agrumes.

DES RETRAITS DU MARCHÉ

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

- A** ALDALIX 50mg/20mg gélule à partir du 01/02/2013
ALKOCORTENBIOFORM crème
ALKOSALEN pommade
ALKOTAR pommade
APILAXE sol buv
ASPIRISUCRE cp à croquer
AUGMENTIN NOURRISSONS 250mg + 31.25mg pdre pour susp buv
AUGMENTIN ENFANTS 500mg + 62.5mg pdre pour susp buv
- B** BAIN DE BOUCHE LIPHA sol
BAUME BENGUE pommade
BENERVA sol inj à 100mg/1mL
BOROSTYROL sol pour application locale
BRONKIREX SANS SUCRE ADULTES GE sirop
BRONCHODERMINE NOURRISSONS suppo
- C** CARDIORYTHMINE 50mg/10 mL sol inj IV
CELESTODERM RELAIS 0.05% crème
CETOGLUTARAN ADULTE poudre orale effervescente
CHROMARGON sol pour application locale
CIDERMEX pommade ophtalmique
CIPRALAN cp bte de 90
CISPLATYL sol inj
CITRARGININE pdre sol buv
CODATUX cp
CODATUX ADULTES sirop et suppo
CODATUX ENFANTS suppo
CODATUX NOURRISSON suppo
COLIMYCINE 1 500 000 UI cp
COLOCARB cp
COLOPRIV Gé gélules
CORVERT sol pour perf
CRIVIXAN 100mg gélule
- D** DESINTEX CHOLINE sol buv
DESINTEX INFANTILE granulés
DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE pommade
DIMOTAPP EXPECTORANT ADULTES sirop
DOGMATIL 100mg/2mL sol inj IM
DOPS cp à croquer
DOPS pdre orale
- E** EQUANIL cp
ESTRADERM TTS dispositifs transdermiques à 25 µg/24 heures
EUCOL cp effervescents

- F** FANSIDAR sol inj
 FLAVIASTASE cp
 FORTTRANS pdre pour sol buv (50 sachets)
 FUCIDINE 500mg pdre et sol pour administration parentérale
 (dernier recours dans certaines infections à staphylocoques (incluant des SARM). Stocks suffisants jusqu'en octobre 2013 en attendant une solution de remplacement)
- G** GALIRENE sol buv
 GAOPTOL collyre à 0,25% et 0,5% en unidoses
 GENTAMICINE CHAUVIN pommade ophtalmique
 GLUCIDORAL 500mg cp
- H** HEPATOUM brûlures d'estomac cp à croquer
 HYPNOVEL 1 et 5mg/mL sol inj pour perf ou intrarectale
 HYPOSTAMINE cp
 HYDRACORT crème
- I** INDOCID suppo à 50 mg
 INSUMAN BASAL flacon
 INSUMAN BASAL OPTISET stylo pré rempli
 INSUMAN COMB 15, 25, 50 flacon
 INSUMAN COMB 15, 25, 50 OPTISET stylo pré rempli
 INSUMAN RAPID flacon
 INSUMAN RAPID OPTISET stylo pré rempli
 INSUPLANT sol pour perf intrapéritonéale
 INTRASA patch
- K** KESSAR Gé cp à 10 mg
- L** LACRISERT insert ophtalmique
 LANTUS OPTISET stylo pré rempli
 LAXILO gélule
 LEMONAI granulé à croquer
 LEPTICUR PARK cp
 LITHIAGEL susp buv
 LODOXAL collyre en unidose
- M** MABCAMPATH 10 et 30mg/mL sol à diluer pour perf
 MEPRONIZINE cp
 MUTESA suspension buvable
 METHYL-GAG 100mg pdre sol inj
 MINOLIS Gé gélules
 MITOCORTYL DEMANGEAISONS crème
 MUCOTHIOL 150mg pdre orale
 MUTAGRIP susp inj ser 0.5mL
 MULTILARM collyre
- N** NAAXIAFREE collyre
 NALOREX cp
 NASALIDE sol nasale
 NAVOBAN gélules et sol inj à 5 mg/ 5ml
 NESTOSYL sol pour application cutanée

NITRONALSPRAY sol pour pulvérisation buccale
 NOPRON ENFANTS sirop

O OSTEOCAL D3 cp à sucer
 OVITRELLE 250 µg/0,5 ml sol inj SC seringue préremplie

P PANOXYL gel à 5% et pain dermatologique à 10%
 PARLAX sol buv
 PERICAL cp
 PERISTALTINE cp
 PHOSPHALUGEL cp
 PILOBLOQ collyre
 PNEUMASEPTIC adultes sirop
 PRIMPERAN NOURRISSONS ET ENFANTS sol buv
 PRIMPERAN ENFANTS sol buv
 PSEUDOPHAGE granulés pour sol buv
 PULMOSODYL ADULTE sirop

Q QUINIMAX 500mg /4mL sol inj (réservé à l'hôpital)

R RHEOBRAL gélules
 REFLUDAN 50mg lyophilisat pour sol inj ou perfusion
 RHINATUX gél

S SEDAPLAIE sol pour application locale
 SURVANTA suspension pour instillation endotrachéobronchique
 SOLUCETYL cp effervescents
 SUBCUVIA 160mg/mL sol inj
 SYMPAVAGOL cp

T TORENTAL 300mg sol inj
 TETAGRIP susp inj
 TIMABAK 0.1% collyre
 TRASICOR 80mg cp
 TRASICOR RETARD 160mg cp
 TRASITENSINE 160/20 mg cp
 TROPHIRES NOURRISSONS suppo
 TROPHIRES COMPOSE NOURRISSONS suppo

U ULTRALAN pommade

V VEINOSTASE solution buvable
 VEPESIDE capsules et sol inj
 VIRACEPT cp et pdre orale
 VISCERALGINE cp
 VITACIC collyre
 VOXYL pastilles à sucer

Z ZALLYRE collyre

ÉT DES RETOURS

- **MYCOHYDRALIN CREME 1% -NR-**

Clotrimazole

Antifongique local indiqué dans la mycose vulvaire. Remplace le CANESTEN remboursable et retiré du marché fin des années 1990.

- **PHOSPHONEUROS SOL BUV**

Phosphore

Seule forme de phosphore non associé disponible en France, indiquée chez l'enfant et l'adulte dans le traitement du rachitisme hypophosphorémique, du diabète phosphaté héréditaire ou acquis, de l'hypercalciurie accompagnée d'une fuite urinaire de phosphates ou d'une hypophosphatémie avec ou sans lithiase

[P oct]

- **TRASYLOL SOL INJ IV**

Aprotinine

Traitement et prévention du syndrome hémorragique en chirurgie cardiaque chez le patient à haut risque de saignement.

[ANSM mars]

INDEX

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

A

abiraterone	14
ABUFENE	40
acarbose	46
acetylsalicylate de lysine	19
acitretine	41, 46
ACTIFED	19
ACTILYSE	22
adalimumab	24, 27
ADANCOR	43
ADARTREL	40
ADENURIC	43
ADIXONE	14
ADVIL	38
AFINITOR	21
agomelatine	48
ajmaline	6
ALAIRGIX	38
ALEVE	37
ALEVETABS	37
aliskiren	16, 35
ALLI	48
almitrine	41, 50
ALOPLASTINE	53
alteplase	22
ALTOCEL	37
ambrisentan	19
amlodipine	35
anastrozole	21
ANESDERM	50
apixaban	7
aprotinine	59
ARGANOVA	6
argatroban	6
ARIMIDEX	21
ARIXTRA	47
ARKOLAMYL GE	37
ART 50	46
artemimol	9
ARZERRA	30
atorvastatine	23
atropine	50
ATURGYL	19
AVASTIN	21, 47
AVONEX PEN	35
axitinib	5
azithromycine	45

B

baclofene	51
belatacept	10
benfluorex	44
benzalkonium	30
beta-alanine	40
BETADINE	39
betahistine	37
bevacizumab	21, 47

bexarotène	15
BINOCRIT	36
BIPRETERAX	39
BISEPTINE	30
boceprevir	14, 18
bortezomib	50, 53
BRICANYL	45
bromfenac	10
buprenorphine	35, 42
bupropione	46
BYETTA	23

C

cafedrine	42, 45
calcitonine	19
calcium phosphate	37
CALSYN	19
CANESTEN	59
CAPRELSA	4
CARBAGLU	25
CARDIOXANE	16
carglumique acide	25
CARIORYTHMINE	6
CARLYTENE	40
CELOCURINE	44
CERTICAN	46
CERVARIX	27, 47
CERVOXAN	40
cetuximab	16
chlorhexidine	30
CHOLURSO	38
choriogonadotrophine alpha	35
CIALIS	27
ciprofloxacine	51
citalopram	47
clonazepam	34, 42
clorazepate dipotassique	42
clotrimazole	25, 59
clozapine	52
codeine	39, 52
CODENFAN	52
CODOLIPRANE	39
CODOTUSSYL	39
colchicine	30
COLCHIMAX	30
colecalférol	37
contraceptifs oraux combinés	29, 47
CONTRACNE	46
cromoglicate de sodium	38, 41
CURACNE	46
curares	44
CYPROPHARM	38
cyproterone	38

D

dabigatran	47
DAFALGAN	39
DANATROL	34

danazol	34
DECONTRACTYL	41
deferasirox	25
degarelix	36
DELURSAN	30, 38, 48
denosumab	22
DERINOX	19, 39
DESERNIL	39
desogestrel	29
DETURGYLONE	19, 39
dexamethasone	26, 41
dexrazoxane	16
diacerein	46
DIACUTIS GE	37
DIASTABOL	46
DICETEL	45
diclofenac	38, 45
dienogest	24
DIFICLIR	8
digoxine	50, 53
DIGOXINE NATIVELLE	53
dihydroergocristine	40
dihydroergocryptine	40
dihydroergotamine	39
dihydroergotoxine	40
DISPADOL	38
docetaxel	43
DOLI	37
DOLIRHUME	19
DORIBAX	28
doripenem	28
DROLEPTAN	30
droperidol	30
drosperinone	29
DROSPIBEL	38
drosiprenone	38

E

econazole	38
EDENELLE	38
EDURANT	9
EFFEXOR	45
ELIQUIS	7
EMLA	50
emtricitabine	34
epoétine alfa	36
eptacog alfa	31
ERBITUX	16
ergot de seigle (dérivés)	40, 45
erlotinib	22
ESBRIET	10
escitalopram	47
ESMERON	37
ESMYA	28
estradiol	24
ethambutol	50
ethinylestradiol	38
etifoxine	48
etravirine	31
EUCREAS	23
EUPHYPERTUIS	38
EURARTESIM	9
everolimus	21, 25, 46
EVIPLERA	34
exenatide	23
EXJADE	25
ezetimibe	38

F

facteur VIII recombinant	36
--------------------------------	----

famciclovir	31
febuxostat	43
fesoterodine	12
fidaxomicine	8
finasteride	52
fingolimod	29, 44
FIRMAGON	36
FLIXOVATE	23
FLUCORTAC	14
fludrocortisone	14
flunitrazepam	42
fluoxetine	47
fluticasone	23
fluvoxamine	47
fondaparinux	47
FUCIDATE DE SODIUM	37
fucidique acide	37
FURADANTINE	17

G

GABACET	40
gabapentine	53
GALVUS	23
GAMMANORM	38
GARDASIL	28, 47
gestodene	29, 38
GILENYA	44
GILURYTHMAL	6
ginkgo biloba	40
GINKOGINK	40
glibenclamide	40
GLUCOR	46
GLUCOVANCE	40
golimumab	12
GRAZAX	8
GYLENIA	29
GYNOPEVARYL	38
GYNOPURA	38

H

HALDOL	34
haloperidol	34
HEMIGOXINE	53
HERCEPTIN	21
hexamidine	37
HEXAQUINE	20
HEXARHUME	19
HIZENTRA	38
HUMEX RHUME	19
HUMIRA	24, 27
HUMOXAL	19
HYCAMTIN	39
HYDERGINE	40
hydroxycarbamide	32

I

ibuprofene	38
IBUTABS	38
IKARAN	39
IKOREL	43
imipénem/cilastatine	18
INCIVO	14
indapamide	39
INEGY	38
infliximab	17, 24
INIPOMP	39
INLYTA	5
INNOHEP	36
insuline detemir	24

insuline glargine	24, 53
INTELENCE	31
interferon β 1a	26, 35
interferon-PEG α 2a	35
ipilimumab	4
IPRAALOX	39
ISKEDYL	40
isotretinoïne	46
ivabradine	22

J

JAKAVI	5
JASMINE	38
JASMINELLE	38

K

ketoprofene	43
ketotifene	37
KETUM	43
KOMBOGLYZE	34

L

lacosamide	33, 44
lactulose	31, 33
LANTUS	24
LECTIL GE	37
LEDERTREXATE	37
LEELOO	38
lenalidomide	48, 52
LEPONEX	52
LEVEMIR	24
levofloxacin	18, 51
levonorgestrel	29, 38, 47
lidocaïne	50
linagliptine	6
LIORESAL	51
lomudal	41
LOMUSOL	38
loperamide	37
LUCENTIS	26
LYRICA	53

M

MAXALTLYO	31
MELAXOSE	31
MENOMUNE	39
MENVEO	36, 39
mephenesine	41
mesalazine	31
metformine	23, 34, 40
methotrexate	37
methysergide	39
metoclopramide	17, 19
metronidazole	50
miglitol	46
MIGPRIV	19
MILDAC	38
millepertuis	38
MINERVA	38
MINESSE	38
minocycline	17, 43
MINOXIDIL	41
monoxyde de carbone	38
montelukast	32
MOPRAL	39
morphine	46
moxisylyte	40
MYCOHYDRALIN	25, 59

MYCOSEDERMYL	38
MYLEUGYNE	38

N

naftidrofuryl	40
naloxone	35
naproxene	37
NAROPEINE	29
natalizumab	49
nepafenac	26
NEUPRO	41
NEURONTIN	53
NEVANAC	26
nevirapine	33
NEXEN	20
nicergoline	40
nicorandil	43
NIMERIX	39
nimesulide	20
nitrofurantoïne	17
NOOTROPYL	40
norfloxacin	51
NORVIR	36
NOVOSEVEN	31
NOXAP	38
NULOJIX	10

O

ofatumumab	30
ofloxacin	36, 51
olanzapine	37, 38, 44, 52
OMEDIPROL	39
omeprazole	39
ondansetron	45
ONGLYZA	16, 43
OPTILOVA	38
OPTINESSE	38
ORALAIR	8
ORAVIR	31
orlistat	48
OROCAL VITAMINE D3	37
OROMEDINE	37
oseltamivir	18, 32
OSTRAM	37
OVITRELLE	35
oxycodone	31
OXYNORM	31
OZURDEX	26

P

paclitaxel	49
paliperidone	11
PANDEMRIX	50
PANENZA	50
panitumumab	44
pantoprazole	39
paracetamol	39, 53
paraffine liquide	31, 33
PARATERAX	39
paroxetine	47
pasireotide	6
PEFLACINE	41, 51
pefloxacin	41, 51
PEGASYS	35
pelargonium	48
PENTASA	31
PENTOFLUX	40
pentoxifylline	40
pentoxyverine citrate	39

PERCUTALGINE.....	41
PERFALGAN	53
perindopril arginine	39
perindopril tert-butylamine.....	39
PERMIXON	39
PERNAZENE.....	19
PEVARYL	38
phentermine	42, 49
phenylephrine	50
phloroglucinol	32, 47
PHOSPHONEUROS.....	59
phosphore	59
pinaverium.....	45
piperazine	9
piracetam	40
pirfenidone	10
POCTACOL.....	39
povidone iodée	39
PRADAXA.....	47
pramipexole	41
praxilene	40
PRAXINOR	42, 45
PREDYL	39
pregabalin	53
PRETERAX	39
PRETERVAL.....	39
PREVENAR.....	28
prilocaine.....	50
PRIMPERAN	17
pristinamycine	18
PROCORALAN.....	22
PROCUTA	46
PRODINAN	39
PROPECIA.....	52
PROSOFT	38
PROTELOS.....	20, 27
PROTOPIC.....	52
PROZAC	47
PYOSTACINE.....	18

Q

QLAIRA.....	24
QSIVA.....	49
quetiapine	45, 52
quinine.....	20
QUINOFREE	36

R

ranelate de strontium	20, 27
ranibizumab	26
RASILAMLO.....	35
RASILEZ	16
raubasine.....	40
REBIF	26
REFACTO.....	36
REMICADE.....	17, 24
REVATIO	27
REVLIMID	48, 52
RHINADVIL.....	19, 39
RHINAMIDE.....	19, 39
RHINOFLUIMUCIL.....	19
RHINOFLUIMUCIL.....	39
RHINUREFLEX	19, 39
RHUMAGRIP.....	19
rilpivirine.....	9, 34
RISPERDAL	52
risperidone	52
ritonavir	36
rivaroxaban.....	24, 47
RIVOTRIL	34, 42

rizatriptan.....	31
rocuronium bromure	37
ROHYPNOL	42
ropinirole	40
ropivacaine.....	29
ROTARIX	32
rotigotine.....	41
rutoside	40
ruxolitinib	5

S

SALBUMOL	45
salbutamol.....	45
salicylamide	41
salicylate d'hydroxyéthyle.....	41
saxagliptine.....	16, 34, 43
SEGLOR.....	39
serenoa repens.....	39
SERMION	40
sertraline	47
SIFROL	41
SIGNIFOR.....	6
SIKLOS	32
sildenafil	27
SIMPONI.....	12
simvastatine	38
SINGULAIR.....	32
SORIATANE.....	41, 46
SPASFON.....	32, 47
STABLON.....	42, 48, 54
STELARA	32
STRESAM.....	48
SUBCUVIA.....	38
SUBOXONE	35, 42
SUBUTEX.....	42
SUDAFED.....	19
suxamethonium.....	44
SYLVIANE.....	38

T

tacrolimus	52
tadalafil	27
tafamidis	13
TAHOR	23
TAMIFLU	18, 32
TANAKAN	40
TARCEVA	22
TARGRETIN.....	15
TAVANIC	18
TAXOL.....	49
TAXOTERE	43
telaprevir.....	14
TEMGESIC	42
tenofovir	33, 34
terbutaline	45
tetracaine.....	37
theodrenaline	42, 45
tianeptine	42, 48, 54
TIENAM.....	18
tigecycline.....	18
tinzaparine	36
TOBI PODHALER.....	33
tobramycine	33
topiramate	49
topotecan.....	39
TOVIAZ	12
TRAJENTA	6
TRAMISAL.....	40
TRANSULOSE	33
TRANXENE.....	42

trastuzumab	21
TRASYLOL	59
trimetazidine.....	20, 40, 50
TYGACIL	18
TYSABRI.....	49

U

ulipristal acetate.....	28
ULTRA-LEVURE.....	44
ursodesoxycholique acide.....	30, 38, 48
URSOLVAN	48
ustekinumab	32

V

vaccin grippe	50
vaccin meningocoque	36, 39, 41
vaccin papillomavirus.....	27, 28, 47
vaccin ROR	41
vaccin rotavirus	32
vaccin streptocoque	28
VALDOXAN	48
vandetanib	4
vaseline.....	31, 33
VASOBRAL	40
VASTAREL	20, 40, 50
VECTARION.....	41, 50
VECTIBIX	44
VELCADE	50, 53
vemurafenib.....	4
venlafaxine	45
VICTRELIS	14, 18
vildagliptine.....	23
VIMPAT	33, 44
vinburnine.....	40
vincamine	40
VINCARUTINE.....	40
VIRAMUNE	33

VIREAD	33
VITALOGINK	40
vitamine E.....	52
VIVAGLOBIN	38
VOLIBRIS	19
VOLTARENE	38, 45
VOTUBIA	25
VYNDAQUEL	13
VYTORIN	38

X

XARELTO.....	24, 47
XENICAL.....	48
XEPLION.....	11
XEROQUEL.....	45, 52
XGEVA	22

Y

YELLOX	10
YERVOY	4

Z

ZADITEN	37
ZALASTA	38
ZALERG	37
ZELBORAF.....	4
zinc oxyde.....	53
ZITHROMAX	45
zoledronique acide.....	37
ZOMETA.....	37
ZONDAR	46
ZOPHREN.....	45
ZYBAN	46
ZYPREXA.....	38, 44, 52
ZYTIGA	14

SOURCES DOCUMENTAIRES

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

Sources documentaires : [abréviations]

- La revue Prescrire [P + mois]
- Avis de la Commission de Transparence [HAS]
- Résumé des caractéristiques du produit [RCP] (Vidal ou ANSM)
- Banque de données sur le médicament Thériaque[®]
- Informations issues du site ANSM [ANSM]
- 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