



CENTRE HOSPITALIER SPECIALISE
DE CAEN

Pharmacie

QUOI DE NEUF EN 2011 ?



**LES 25 ANS DE
QUOI DE NEUF !**

15 ter rue St Ouen
B.P. 223
14012 CAEN Cedex
Tel : 02 31 30 50 59
Fax : 02 31 30 50 10

Les 25 ans de QUOI DE NEUF !

QUOI DE NEUF EN 2011 ?

Elaboré en Janvier 2012 pour :

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

Rédacteurs 2011

Dr. Christophe ROBERGE	Pharmacien	CHS Caen
Dr. Brigitte MOSQUET	Médecin	Centre Régional de Pharmacovigilance Caen
Dr. Sophie FEDRIZZI	Pharmacien	Centre Régional de Pharmacovigilance Caen
Dr. Cécile GABRIEL-BORDENAVE	Pharmacien	CHS Caen
Dr. Valérie AUCLAIR	Pharmacien	CHS Caen
Dr. Mathieu COLOMBE	Pharmacien	CHS Caen
Dr. Josiane STARACE	Pharmacien honoraire	
Aline GOUSSET	Interne en pharmacie	CHS Caen
Morgane HUBERT	Interne en pharmacie	CHS Caen
Damien MIRKOVIC	Interne en pharmacie	CHS Caen
Sylvana MIZINGOU	Interne en pharmacie	CHS Caen
France ROCHEREAU	Interne en pharmacie	CHS Caen
Julien SOUCHON	Interne en pharmacie	CHS Caen
Marion TOROMANOFF	Interne en pharmacie	CHS Caen
Stéphanie TRICHET	Interne en pharmacie	CHS Caen

L'équipe pharmaceutique remercie :

- Dr Françoise GUILLOT, pharmacien honoraire pour sa relecture
- Véronique ANCKAERT, pour la page de couverture

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>	3
<i>SORTIE DE RESERVE HOSPITALIERE</i>	12
<i>CHANGEMENTS D'INDICATIONS ET DE POSOLOGIES</i>	13
<i>DIVERS</i> <i>(nouvelles formes/nouveaux dosages, changement de composition,</i> <i>nouvelles associations, changement de noms, nouvelles copies,</i> <i>nouveaux conditionnements, déremboursements)</i>	23
<i>PHARMACOVIGILANCE</i>	32
<i>DES RETRAITS DU MARCHE</i>	49
<i>ET DES RETOURS</i>	53
<i>INDEX</i>	54
<i>SOURCES DOCUMENTAIRES</i>	58

Nouveaux principes actifs

Cancérologie

- **ARZERRA 100MG/5ML ET 1000MG/50ML SOL A DILUER POUR PERF**

<i>Ofatumumab</i>	Liste I	Réserve hospitalière
Lab GSK		Prescription réservée hématologues, oncologues et cancérologues
		Surveillance particulière

Anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de la **leucémie lymphoïde chronique** chez les patients réfractaires à la fludarabine (association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide) puis à l'alemtuzumab.

Schéma posologique : 300 mg à J1 puis 2000mg/semaine pendant 8 semaines puis 2000mg/mois.

EI : infections, toxicité hématologique, troubles généraux

Cons. : 4°C

ASMR V (aucune)

[VP sept/oct]

- **JEVTANA 60 MG/1,5 ML SOL A DILUER POUR PERF**

<i>Cabazitaxel</i>	Liste I	Réserve hospitalière
Lab Sanofi-Aventis France		Prescription réservée oncologues et hématologues
		Surveillance particulière

Cytotoxique de la famille des taxanes, stabilisant du fuseau, indiqué en association à la prednisone ou prednisolone dans le traitement du **cancer de la prostate métastatique hormono-résistant** après échec d'un traitement à base de docétaxel.

La posologie recommandée est 25 mg/m² administrée par perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines en association avec 10 mg par jour de prednisone ou prednisolone administrée par voie orale pendant tout le traitement. Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'initiation de la perfusion de cabazitaxel. Une prophylaxie antiémétique est recommandée ainsi qu'une bonne hydratation.

EI : réactions allergiques, troubles digestifs (vomissements, diarrhées), neutropénies, neuropathies périphériques et arythmies cardiaques.

IAM : nombreuses (avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4).

ASMR IV (mineure)

[APH mai] [P oct]

- **ZYTIGA 250MG CP**

<i>Abiratérone acétate</i>	Liste I	A l'hôpital, rétrocéderable
Lab Janssen Cilag		Prescription hospitalière
		Prescription réservée oncologues et hématologues

C'est un inhibiteur de la production de testostérone (bloque l'enzyme CYP17 présente dans les testicules essentiellement). Comme le cancer nécessite un apport de testostérone pour se développer, l'arrêt de la production de testostérone peut ralentir sa croissance.

Indiqué en association à la prednisone ou à la prednisolone dans le **cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et en progression** pendant ou après une chimiothérapie par docétaxel.

Posologie : 4 cp à 250 mg/j en 1 prise en dehors des repas

EI : infections du tractus urinaire, insuffisance surrénalienne, hypokaliémie, hypertriglycéridémie, insuffisance cardiaque, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie, hypertension artérielle.

ASMR indéterminée

[VP sept] [IL sept]

- **HALAVEN 0.88MG/FLACON SOL INJ IV**

Eribuline

Liste I

Lab Eisai SAS

Réserve hospitalière (en cours)

Prescription hospitalière réservée aux oncologues, hématologues et cancérologues.

Surveillance particulière

Cytotoxique analogue synthétique de l'Halichondrine B, extraite d'une éponge marine, qui inhibe les microtubules (avec un mécanisme différent de celui des taxanes).

Il est indiqué en monothérapie dans le traitement du **cancer du sein localement avancé ou métastatique**, qui a progressé après au moins deux protocoles de chimiothérapie. Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patientes ne pouvant pas recevoir ces traitements.

Dose recommandée d'*éribuline* sous forme de solution prête à l'emploi : 1,23 mg/m² en injection IV sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours.

EI nombreux : hématologiques (neutropénie/agranulocytose, leucopénie), neurologiques (neuropathie périphériques), réactions d'hypersensibilité...

ASMR IV (mineure)

[P nov]

Cardiologie/Hémostase

- **REVOLADE 25 ET 50 MG CP**

Eltrombopag olamine

Liste I

Lab GSK

En ville et à l'hôpital

Remb 65%

Prescription hospitalière réservée hématologues et internistes

Médicament orphelin

Surveillance particulière

Premier agoniste des récepteurs à la thrombopoïétine (TPO) stimulant la production de plaquettes, administré par voie orale.

Indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un **purpura thrombopénique auto-immun idiopathique chronique**, réfractaire aux autres traitements (corticoïdes, immunoglobulines). Il peut être envisagé en seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

Posologie : la dose initiale recommandée est de 50 mg une fois/j et de 25 mg une fois/j pour les patients originaires de l'Asie de l'Est ou souffrant d'une insuffisance hépatique modérée à sévère. La dose journalière ne doit pas excéder 75 mg.

L'objectif est de maintenir un taux plaquettaire au dessus du seuil associé à un risque hémorragique (>50 G/L). Chez la plupart des patients, les augmentations des taux de plaquettes sont mesurables dans les 1 à 2 semaines.

Suivi du traitement : examen clinique, tests hépatiques, hémogramme complet (numération plaquettaire et frottis sanguin périphérique hebdomadaire pendant au moins 4 semaines puis mensuel).

Ne pas utiliser en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale.

Prendre au moins **4 heures avant ou après la prise d'antiacides**, de produits laitiers ou tout autre apport de calcium, ou de cations polyvalents (fer, magnésium, aluminium, sélénium et zinc) qui sont chélatés par le principe actif.

EI : céphalées, nausées, vomissements

ASMR II partagée avec le romiplostim/NPLATE. Par rapport au romiplostim semble avoir plus d'effets secondaires et un potentiel d'IAM plus élevé mais s'administre per os (tous les jours), alors que le romiplostim s'administre en SC hebdomadaire.

[VP janv] [HAS] [IL janv] [P juillet]

- **FERINJECT 50MG/ML SOL INJECTABLE POUR PERFUSION IV**

<i>Carboxymaltose ferrique</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital
Lab Vifor France		Remb 65%
		Prescription hospitalière

Indiqué en première intention dans le **traitement des carences martiales** chez les patients de plus de 14 ans après échec ou impossibilité d'une supplémentation par voie orale ou en cas de nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer.

Ne contient pas de dextran, ce qui permet une administration rapide pour les patients ayant une anémie ferriprive (hémodialyse) et ceux ayant une anémie traitée par un agent stimulant l'érythropoïèse.

Dose max/j : 200mg en bolus IV non dilué sans dépasser 3 fois/semaine ou 1g en perfusion intraveineuse diluée exclusivement avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0.9%, en ne dépassant pas 15mg/kg et pas plus d'une fois par semaine.

Ne doit pas être administré en intra-musculaire.

EI : céphalées, troubles digestifs, réaction au point d'injection, éruptions cutanées.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres spécialités de fer injectable.

[LIO janv] [Pharmactuel janv-fév]

- **BRILIQUE 90 MG CP**

<i>Ticagrélor</i>	Liste I	En ville et à l'hôpital (en cours)
Lab AstraZeneca		Remb 65%

Premier **antiagrégant plaquettaire** de la famille des cyclopentyltriazolopyrimidines (proche de l'adénosine) différente de celle du clopidogrel. Indiqué en association à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez l'adulte ayant un syndrome coronaire aigu (angor, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST). La posologie initiale est de 180mg en dose unique puis 90mg deux fois par jour. La durée de traitement recommandée est de 12 mois.

EI : hémorragies, dyspnées, pauses cardiaques, céphalées, hyperuricémies, hyperbilirubinémies, augmentation de la créatininémie.

IAM : nombreuses (le ticagrélor et son métabolite actif sont inhibiteurs de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450, mais aussi inhibiteurs de la glycoprotéine P et inhibiteurs des transporteurs de l'acide urique).

CI absolues : antiprotéases, kétoconazole, clarithromycine.

ASMR IV (mineure) par rapport au clopidogrel

[P juillet] [LIO juillet]

Gastro-entérologie

- **RESOLOR 1 ET 2 MG CP**

Prucalopride

Liste I

En ville

Lab Shire Movetis

Non agréé collectivités au 17/01/2012
NR

Agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄ apparenté aux neuroleptiques de la famille des benzamides, comme le cisapride, indiqué dans le traitement symptomatique de la constipation chronique des femmes pour lesquelles les laxatifs ne sont pas efficaces. Il stimule la motilité propulsive.

L'absence d'efficacité démontrée chez les hommes a conduit à restreindre le libellé d'indications aux femmes. Les résultats d'essais cliniques n'ont pas été statistiquement significatifs peut-être en raison du faible nombre d'hommes inclus dans ces essais.

Posologie adulte: 2mg/j ; personnes âgées > 65ans : 1mg/j puis si nécessaire 2mg/j. Si la dose n'est pas efficace au bout de 4 semaines, l'intérêt de la poursuite du traitement doit être revu .

EI : céphalées, nausées, diarrhées, douleurs abdominales, augmentation de la prolactinémie, troubles cardiovasculaires à type de palpitations et augmentation probable de l'espace QT (le Plan de gestion des risques européen prévoit la surveillance des effets indésirables cardiovasculaires).

CI : insuffisance rénale nécessitant une dialyse, perforation ou obstruction intestinale due à un trouble structurel ou fonctionnel de la paroi de l'intestin, à un iléus obstructif, à des maladies inflammatoires sévères du tractus intestinal, telles que maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et mégacolon toxique.

IAM : inhibiteurs de la glycoprotéine P tel que kétoconazole et ciclosporine, inhibiteurs du CYP3A4, contraceptifs hormonaux et médicaments qui allongent l'intervalle QT.

A bannir chez les femmes enceintes et justifie une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

ASMR indéterminée

[P fév] [RCP]

Gynécologie

- **ELONVA 100 ET 150 µG SOL INJ SERINGUE PREREMPLIE**

Corifollitropine alfa

Liste I

En ville et à l'hôpital (en cours)

Lab Schering Plough

Remb 65%

Prescription réservée
endocrinologues, gynécologues,
obstétriciens

FSH recombinante indiquée dans la **stimulation ovarienne contrôlée**, en association avec un antagoniste de la GnRH, pour induire le développement de follicules multiples chez les femmes traitées dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres FSH recombinantes

[P mars] [VP mars]

Infectiologie

- **VICTRELIS 200MG GELULES**

Bocéprévir

Liste I

Lab MSD France

En ville (en cours), Remb 65%
A l'hôpital, rétrocédable,
Prescription réservée gastro-
entérologues, hépatologues,
internistes ou infectiologues

Premier inhibiteur de la protéase NS3 du virus de l'hépatite C (enzyme jouant un rôle dans la réplication du virus).

Indiqué **en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine dans le traitement chez l'adulte de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1** (affinité moins importante de la molécule pour les génotypes 2 et 3). Ce traitement peut être prescrit en 1ère intention pour les patients naïfs en fonction de la réponse à 4 semaines de bithérapie IFN + ribavirine. Peut également s'ajouter à l'IFN + ribavirine chez les patients en échec d'une bithérapie.

Posologie : 800mg (soit 4 gélules) trois fois/j à prendre lors d'un repas.

EI les plus fréquents : troubles hématologiques, céphalées, nausées, anxiété, dépression, diminution de l'appétit, dyspnée, hypotension... Anémie, neutropénie et thrombopénie font l'objet d'un plan de gestion des risques.

Inhibiteur puissant du CYP 3A4 d'où un risque d'interaction médicamenteuse important.

Cons. 4°C. En cas de rupture de la chaîne du froid, conservation à température ambiante pendant 3 mois.

ASMR III (modérée) en cas d'échec à la bithérapie

ASMR IV (mineure) pour les patients non préalablement traités.

[MSD] [HAS] [P janvier 2012]

- **INCIVO 375MG CP PELLICULE**

Télaprévir

Liste I

Lab Janssen Cilag

En ville (en cours), Remb 65%
A l'hôpital, rétrocédable,
Prescription réservée gastro-
entérologues, hépatologues,
internistes ou infectiologues

Deuxième inhibiteur de la protéase NS3 du virus de l'hépatite C après le bocéprévir.

Indiqué **en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine dans le traitement chez l'adulte de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1**. Ce traitement peut être prescrit en 1ère intention pour les patients naïfs pendant 12 semaines en association à une bithérapie IFN + ribavirine. Peut également s'ajouter à l'IFN +/- ribavirine chez les patients en échec d'une bithérapie pendant 12 semaines.

Posologie : 750mg (soit 2 cp) trois fois/j à prendre lors d'un repas.

EI les plus fréquents : éruptions cutanées graves, anémies, troubles anorectaux...

Inhibiteur puissant du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P d'où un risque élevé d'interaction médicamenteuse.

ASMR III (modérée) en cas d'échec à la bithérapie

ASMR IV (mineure) pour les patients non préalablement traités.

[VP octobre] [HAS] [P janvier 2012]

Maladies rares

- **RUCONEST 2100U PDRE POUR SOL INJ IV**

Conestat alfa
Lab Orphan

Liste I

A l'hôpital, rétrocéderable
Prescription hospitalière

Médicament indiqué dans les **crises d'angioedème héréditaire en raison d'un déficit en C1 estérase**. Cet inhibiteur de la C1 estérase recombinant est obtenu à partir du lait de lapines transgéniques. (Le BERINERT – inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine est actuellement le traitement de référence). Une recherche préalable de sensibilisation aux allergènes de lapins est indispensable.

Posologie : 50 U/kg maximum 4200 U. Une seule dose suffit à traiter une crise, il convient de ne pas administrer plus de 2 doses en 24h

ASMR V (aucune) par rapport au BERINERT

[P oct]

- **VEDROP 50 MG/ML SOL BUV EN FLACON DE 20 ET 60ML**

D-alpha-tocophérol pégylé
sous forme de tocofersolan
Lab Orphan Europe

Liste I

A l'hôpital, rétrocéderable
Prescription hospitalière
Réservée gastro-entérologues et
pédiatres
Surveillance particulière

Indiqué en cas de **carence en vitamine E** due à une malabsorption digestive chez l'enfant atteint de **cholestase chronique congénitale ou héréditaire**, depuis la naissance jusqu'à la majorité. Le tocofersolan est une forme synthétique de la vitamine E rendue soluble dans l'eau par liaison au polyéthylène glycol, ce qui permet son absorption par voie digestive. La dose journalière recommandée est de 0,34ml/kg (soit 17mg/kg de D- α -tocophérol sous forme de tocofersolan) mais elle sera adaptée en fonction du taux plasmatique de vitamine E. Cette surveillance doit être effectuée chaque mois pendant les premiers mois de traitement puis à intervalles réguliers. VEDROP est administré par voie orale avec ou sans eau. Il existe deux types de seringues orales : l'une de 1ml fournie avec le flacon de 20ml et l'autre de 2ml fournie avec le flacon de 60ml, dont les graduations sont différentes.

Attention : 1ml de VEDROP = 50mg de tocofersolan = 74,5 UI de D- α -tocophérol

Il s'agit de la seule forme orale disponible dans cette indication. VEDROP solution buvable est susceptible d'améliorer les modalités d'utilisation de la vitamine E par rapport à la VITAMINE E NEPALM administrée par voie intramusculaire (injections douloureuses).

ASMR IV (mineure) par rapport à VITAMINE E NEPALM [VP mai] [P juillet]

- **VPRIV 400 U PDRE POUR SOL POUR PERF IV**

Vélaglucérase alfa
Lab Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Liste I

A l'hôpital
Prescription hospitalière
Médicament orphelin
Surveillance particulière

Traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué dans la prise en charge du **déficit en bêta-glucocérébrosidase** sans atteinte neurologique, communément appelé maladie de Gaucher de type 1. La posologie recommandée est de 60 U/kg une semaine sur deux, à administrer au cours d'une perfusion intraveineuse de 1h, avec usage d'un filtre 0,22 μ . Cependant, des adaptations posologiques comprises entre 15 et 60 U/kg sont possibles.

Cons. 4°C à l'abri de la lumière.

ASMR V (aucune) par rapport à l'imiglucérase CERZYME [P mai] [AFSSaPS]

Neurologie

- **GILENYA 0.5MG GELULES**

Fingolimod

Liste I

Lab Novartis

En ville et à l'hôpital

Remb 65%

Prescription initiale hospitalière
semestrielle, réservée aux
neurologues

Médicament orphelin

Surveillance particulière

Immunomodulateur des récepteurs de la sphingosine-1 phosphate par voie orale, indiqué dans le **traitement de fond de la sclérose en plaques très active évoluant par poussées**, soit malgré un traitement par interféron bêta soit avec au moins 2 poussées invalidantes par an et au moins une lésion à l'imagerie par IRM cérébrale en aggravation ou prenant le contraste.

La mise en place d'un plan de gestion des risques européen est prévue du fait des nombreux effets indésirables à court termes.

EI : en rapport avec le mécanisme d'action : infections herpétiques ou autres, troubles pulmonaires, troubles de la conduction cardiaque... Les troubles de la conduction cardiaque imposent une première administration en établissement de santé sous couvert d'un monitoring cardiaque pendant les 24 premières heures.

ASMR IV (mineure) par rapport à l'interféron β

[P avril] [AFSSaPS]

- **ZEBINIX 800 MG CP SECABLES**

Eslicarbazépine

Liste I

Lab Eisai SAS

En ville et à l'hôpital (en cours)

Remb 65%

Anti-épileptique de la famille des carboxamides (voisin de l'oxcarbazépine).

Indiqué en association chez l'adulte dans le **traitement de l'épilepsie partielle** avec ou sans généralisation secondaire. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1 200 mg une fois par jour.

EI les plus fréquents : nausées, vomissements, vertiges, somnolence, hyponatrémie, troubles cutanés.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres associations

[P mai] [AFSSaPS]

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

Rétigabine

Liste I

Lab GlaxoSmithKline

En ville et à l'hôpital.

Remb 65%

Anti-épileptique possédant un effet gabaergique, également responsable de l'ouverture de certains canaux potassiques au niveau de la membrane des neurones.

Indiqué en association dans le traitement des **crises d'épilepsies partielles** avec ou sans généralisation secondaire chez le patient de plus de 18 ans.

Même efficacité que le large panel d'antiépileptiques déjà existant, même profil d'effets indésirables dominé par les troubles neuropsychiques. N'interfère pas avec le cytochrome P450 d'où une diminution du risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques en l'absence d'insuffisance rénale.

Posologie : 3 prises/j. La posologie doit être augmentée progressivement. La dose maximale journalière en début de traitement est de 300mg/jour, puis elle peut être augmentée de 150 mg

maximum par semaine, selon la clinique, jusqu'à atteindre une dose efficace d'entretien entre 600 et 1200 mg/jour (la tolérance et l'efficacité des doses supérieures à 1200 mg/jour n'ont pas été étudiées).

EI : Allongement de l'intervalle QT, troubles de la miction-cristalluries-lithiases, troubles psychiques divers (hallucinations...), prise de poids dose-dépendante.

ASMR V (aucune)

[P nov] [HAS]

Pneumologie/ORL

- **BILASKA / INORIAL 20MG CP**

Bilastine Liste II
Lab Ménarini et Pierre Fabre

En ville et à l'hôpital
Remb 30%

Anti histaminique H1 non sédatif d'action prolongée indiqué dans le traitement de la **rhino conjonctivite allergique** et de l'**urticaire** chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

Posologie : 1 cp/j à distance des repas.

EI : céphalées, somnolence, sensations vertigineuses.

IAM : expose à des interactions pharmacocinétiques en tant que substrat de la glycoprotéine P et d'autres transporteurs.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres antihistaminiques de seconde génération.

[IL oct] [P déc]

Psychiatrie

- **XEROQUEL 50, 300 ET 400 MG CP LP**

Quétiapine Liste I
Astra Zeneca

En ville et à l'hôpital
Remb 65%

Principe actif connu de longue date : AMM au Royaume Uni et aux Etats-Unis en 1997 pour une forme à libération immédiate, puis en 2007 pour une forme à libération prolongée. Nouveau neuroleptique atypique (antagoniste des récepteurs cérébraux 5HT2 de la sérotonine, antagoniste des récepteurs D1 et D2 de la dopamine et inhibiteur de la recapture de la noradrénaline) indiqué dans le **traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires** (épisodes maniaques et épisodes dépressifs).

La quétiapine a aussi l'AMM dans la prévention des récurrences des troubles bipolaires et comme traitement adjuvant des épisodes dépressifs non améliorés par un antidépresseur mais le SMR a été jugé insuffisant dans ces 2 indications non remboursées.

La posologie varie en fonction de l'indication. L'administration se fait en une prise, de préférence au coucher, en dehors des repas.

Métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4, il fait l'objet d'associations contre indiquées : antiprotéases, antifongiques azolés, érythromycine, clarithromycine. La quétiapine partage globalement le profil d'effets indésirables des neuroleptiques dits "atypiques". Les essais cliniques et les données après commercialisation montrent un risque d'hypothyroïdie (non inscrit dans le RCP).

ASMR V (aucune) dans le traitement de la schizophrénie, et des épisodes maniaques des troubles bipolaires

ASMR IV (mineure) dans le traitement des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires.

[P juin]

Rhumatologie

- **PROLIA 60 MG SOL INJ SERINGUE PREREMPLIE**

Dénosumab
Lab Amgen

Liste I

En ville et à l'hôpital (en cours)
Remb 65%

Anticorps monoclonal IgG2 humain qui inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Indications :

- traitement de **l'ostéoporose post ménopausique** de la femme à risque élevé de fractures.
- Traitement de la **perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif** chez les hommes atteints de **cancer de la prostate** à risque élevé de fractures.

Le SMR a été jugé insuffisant pour l'homme dans le cancer de la prostate.

Posologie : 60 mg en dose unique tous les 6 mois en injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen, l'avant ou l'arrière du bras.

EI : risque d'infections profondes (endocardites, arthrites...), de cancers, d'éruptions cutanées, pancréatites, hypocalcémie.

Cons. 4°C et jusqu'à 30 jours à température ambiante (<25°C) dans l'emballage d'origine.

ASMR IV (mineure) en deuxième intention en relais des bisphosphonates dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique (seule indication retenue pour remboursement).

[P mars]

Sortie de réserve hospitalière

- **STELARA (ustekinumab) 45 MG SOL INJ SC EN SERINGUE PREREMPLIE**

Anticorps monoclonal indiqué en 2^{ème} intention chez l'adulte dans le **psoriasis en plaques modéré à sévère** en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques : ciclosporine, méthotrexate et puvathérapie.

Administration SC d'une dose de 45mg (90mg chez les patients >100kg), 2^{ème} injection 4 semaines plus tard puis renouvellement toutes les 12 semaines. Auto-injection possible après éducation thérapeutique des patients.

EI : infections des voies respiratoires supérieures et rhinopharyngites.

PIH semestrielle et renouvellement réservés aux dermatologues et internistes.

Cons. 4°C

[P janv] [QDN 2009] [JO arrêté de sept 2010]

Changements d'indications et de posologies

Restrictions d'indications

Cancérologie :

- **CARDIOXANE (dexrazoxane) 500MG PDRE POUR SOL POUR PERF**

Le CARDIOXANE, cytotoxique, inhibiteur de la topoisomérase II indiqué en prévention de la cardiotoxicité cumulative des anthracyclines (doxo et epirubicine) est désormais **contre indiqué** chez les patients de **moins de 18 ans** en raison d'un risque de cancer secondaire, de myélosuppression sévère, d'infection grave et en l'absence de preuve d'efficacité clinique dans cette population. Le traitement est donc réservé à l'adulte atteint d'un cancer du sein avancé et / ou métastatique.

[VP sept][AFSSaPS sept]

Cardiologie :

- **MULTAQ (dronédarone) 400MG CP PELLICULES** – Déremboursé janvier 2012

Désormais le traitement est indiqué dans le maintien du rythme sinusal après cardioversion réussie chez des patients adultes **cliniquement stables** atteints de fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante. Le traitement doit être initié et surveillé par un cardiologue.

De plus, MULTAQ est contre indiqué si le patient est **hémodynamiquement instable**, s'il présente des antécédents d'insuffisance cardiaque ou actuellement en insuffisance cardiaque, ou présentant un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, si la fibrillation auriculaire est permanente ou encore s'il présente des antécédents de toxicité hépatique ou pulmonaire liée à l'utilisation antérieure d'amiodarone. Un suivi hépatique strict est recommandé *cf. pharmacovigilance*.

Déremboursé en janvier 2012, prescription désormais réservée aux spécialistes en cardiologie.
[VP oct][AFSSaPS]

Gastro-entérologie :

- **LANSOYL SANS SUCRE (paraffine liquide) 78,23g % GEL ORAL**

Désormais réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans et durée d'utilisation limitée à 10 jours au lieu de 15 précédemment, **en raison de son accès en libre-service**.

[VP janv] [LIO janv] [Lab McNeil Santé Grand Public]

Infectiologie :

- **MYNOCINE, MESTACINE (minocycline) 50 ET 100MG CP PELLICULES**

Après réévaluation de la balance bénéfique/risques de la minocycline pouvant entraîner des réactions allergiques parfois sévères, elle est désormais réservée au traitement des infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes **résistantes aux autres cyclines** et sensibles à la minocycline pour lesquelles aucun autre antibiotique per os ne semble approprié chez l'**adulte** et l'**enfant de plus de 8 ans**.

Soumis à **prescription hospitalière** suite aux recommandations de la commission d'AMM.
cf. pharmacovigilance [LIO oct]

- **PENICILLINE M**

Une réévaluation des pénicillines M a montré que des augmentations posologiques étaient nécessaires pour obtenir le niveau de concentration d'antibiotique efficace et éviter des phénomènes d'antibiorésistance.

- **BRISTOPEN (oxacilline) 1G/5ML SOL POUR PERF IV et ORBENINE (cloxacilline) 1G PDRE POUR PERF IV**

La voie intraveineuse est maintenue dans le traitement curatif des infections à staphylocoques sensibles (8 à 12 g/j en 4 à 6 prises chez l'adulte) et en prophylaxie des infections post opératoires en neuro chirurgie

- **ORBENINE (cloxacilline) 500MG GELULES**

Restriction des indications aux infections cutanées **peu sévères** à staphylocoques et / ou streptocoques sensibles.

Posologie : 50 mg/kg/j en 3 prises sans dépasser 3 à 4 g/j

Chez l'adulte insuffisant rénal (Clairance de créatinine <30 mL/min) la posologie journalière est diminuée de moitié. *[P oct] [AFSSaPS]*

- **ZERIT (stavudine) 20, 30 et 40 MG GELULES ET 200 MG PDRE POUR SUSP ORALE**

En raison d'effets indésirables potentiellement sévères (acidose lactique, lipoatrophie et neuropathie périphérique) désormais uniquement indiqué (en association avec d'autres antirétroviraux) chez l'adulte et l'enfant infectés par le VIH quand d'autres antirétroviraux ne peuvent être utilisés. La durée du traitement doit être la plus courte possible.

[VP mars] [AFSSaPS mars]

Ophtalmologie :

- **NEOSYNEPHRINE (phényléphrine) COLLYRES**

Dans la littérature, plusieurs cas d'effets indésirables cardio-vasculaires graves ont été rapportés chez le nouveau-né ou l'enfant, lors d'une anesthésie générale, après administration d'un collyre à base de phényléphrine utilisé dans le cadre d'un examen ophtalmologique.

Bien qu'administrée par voie locale, la phényléphrine peut entraîner des effets systémiques potentiellement graves tels qu'une élévation de la pression artérielle, des troubles du rythme cardiaque ou un œdème pulmonaire. Ce risque apparaît plus élevé chez l'enfant et la personne âgée.

Dans l'attente des recommandations sur l'utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie actuellement en cours d'élaboration par l'AFSSaPS, attention :

- aux spécialités à base de phényléphrine **10%** sous forme de collyre qui ne doivent pas être utilisées chez l'enfant < 12 ans.

- à la phényléphrine dosée à **5%** qui ne doit pas être administrée au nouveau-né.

Lors de l'administration du collyre, quel que soit le dosage, il est recommandé d'appuyer sur l'angle interne de l'œil, de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent notamment sur la joue.

[LIO mai] [VP mai]

ORL / Pneumologie

- **Suppositoires A BASE DE DERIVES TERPENIQUES**

Désormais **CI avant 30 mois** et chez les enfants ayant des **antécédents de convulsions fébriles ou d'épilepsie**, en raison du risque d'atteinte neurologique (**convulsions, somnolence, agitation**). Les spécialités indiquées uniquement chez l'enfant de moins de 30

mois sont retirées du marché tandis que les notices, emballages et RCP des autres suppositoires sont mis en conformité.

[LIO nov] [VP nov] [AFSSaPS nov] cf. pharmacovigilance

Extensions d'indications

Allergologie :

- **GRAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de graminée) 75000 SQ-T LYOPHILISAT ORAL**

Indiqué en seconde intention chez **les patients de plus de 5 ans** souffrant de rhinites et de conjonctivites allergiques déclenchées par les pollens de graminées après confirmation diagnostique. Le traitement doit commencer 4 mois avant le début de saison des pollens de graminées.

Afin d'évaluer la survenue d'éventuels effets indésirables et d'établir la conduite à tenir, la première prise sera effectuée sous surveillance médicale pendant environ 20 à 30 minutes. Posologie 1 lyophilisat /j. Il doit être libéré de la plaquette thermoformée avec des doigts secs et déposé immédiatement sous la langue où il se dissout instantanément. Ne pas déglutir pendant au moins 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

Liste I

Réservé aux allergologues.

[VP janv] [LIO janv]

Cancérologie :

- **AVASTIN (bévacizumab) 25MG/ML SOL A DILUER POUR PERF**

En association avec la capécitabine (XELODA) en **première ligne** dans le cancer du sein métastatique si d'autres chimiothérapies – y compris les taxanes et les anthracyclines - sont contre indiquées.

[VP sept]

- **BLEOMYCINE TEVA 15000 UI PDRE POUR SOL INJ**

Cytotoxique désormais indiqué dans le traitement intra pleural de **l'épanchement pleural malin**. 60 000 U de bléomycine sont dissoutes dans 100 mL de NaCl 0,9% pour une injection renouvelable si nécessaire.

Cons. 4°C Prescription hospitalière restreinte

[P sept]

- **SPRYCEL (dasatinib) 80 ET 140MG CP**

Inhibiteur de tyrosine kinase indiqué en **première ligne** dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, en alternative à l'*imatinib*/GLIVEC (référence). La posologie initiale est de 100 mg/j dans les LMC en phase chronique (avec une éventuelle réduction à 80 mg/j en cas de neutropénie ou thrombopénie).

2 nouveaux dosages qui s'ajoutent aux dosages à 20, 50, 70 et 100mg. Attention aux hypertensions artérielles pulmonaires.

[P oct]

- **TASIGNA (nilotinib) 150 ET 200MG GELULE**

Autre inhibiteur de tyrosine kinase maintenant indiqué en **première ligne** dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, en alternative à l'*imatinib*/GLIVEC. La posologie est de 300 mg deux fois/j en dehors des repas (possibilité de réduire la dose à 400 mg/j).

Ajout d'un nouveau dosage à 150 mg.

ASMR IV (mineure) par rapport au GLIVEC.

[P nov]

- **SUTENT (sunitinib) 12,5, 25 et 50 MG GELULES**

Cet inhibiteur de tyrosine kinase est désormais indiqué chez l'adulte dans le traitement des **tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET)**, non résecables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie. L'expérience en première ligne de traitement est limitée.

Posologie : 37,5 mg en 1 prise/j en continu. Dose maximale journalière : 50mg

Indiqué aussi dans les tumeurs stromales gastro-intestinales et dans le cancer du rein avancé de l'adulte. [VP janv] [P nov]

- **TARCEVA (erlotinib) 25, 100, ET 150 MG CP**

Désormais indiqué **en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules** chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine. Possède déjà la même indication mais après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. [P juin] [VP juin]

- **TYVERB (lapatinib) 250MG CP**

Nouvelle indication dans le **cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2** en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est pas envisagée. Une nouvelle posologie accompagne cette indication : 1500mg (soit six comprimés en une prise par jour). Une nouvelle présentation en boîte de 84 comprimés est adaptée à cette nouvelle indication.

Prescription hospitalière, réservée aux oncologues. [P avril]

- **MABTHERA (rituximab) 100 ET 500MG SOL A DILUER PR PERF IV**

Indication étendue au **traitement d'entretien** du lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction, après la LLC en 2010.

Posologie : 375mg/m² de surface corporelle 1 fois tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans. [P déc]

- **VECTIBIX (panitumumab) 20MG / ML SOL A DILUER PR PERF 5 ET 20 ML**

Anti-EGFR 100% humain inhibant le développement des cellules tumorales exprimant l'EGFR, maintenant indiqué chez le patient atteint d'un cancer colorectal métastatique exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) : **en première ligne en association** avec un protocole de chimiothérapie FOLFOX, et en **deuxième ligne** en association avec un protocole FOLFIRI, pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de *fluoropyrimidine = 5FU*, sans irinotécan.

FOLFOX : acide folinique, 5-FU, oxaliplatine

FOLFIRI : acide folinique, 5-FU, irinotécan [IL nov]

Cardiologie/Hémostase :

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

Désormais indiqué :

- **en prévention** des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque. Posologie : 20 mg 1 fois/j

- **chez l'adolescent et l'enfant >10 ans**, atteints d'hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non

pharmacologiques (exercice, pertes de poids) n'est pas suffisante. En pédiatrie, prescription réservée aux spécialistes. Posologie : 5 à 20 mg 1 fois/j.

- **en prévention** cardiovasculaire secondaire chez des patients porteurs d'affections cardiovasculaires.

La *pravastatine* et l'*atorvastatine* restent les hypocholestérolémiants de 1^{er} choix.

[P suppl mars] [VP mars]

- **FRAGMINE (daltéparine) 7500UI/0,3ML, 10000UI/0,4ML, 12500UI/0,5ML, 15000UI/0,6ML et 18000UI/0,72ML SOL INJECTABLE EN SERINGUES PREREMPLIES**

Désormais indiqué dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention de ses récurrences, **chez les patients cancéreux**. Il s'agit d'une nouvelle indication pour des héparines de bas poids moléculaire. La posologie est plus importante le 1^{er} mois suivant l'événement (200UI/Kg/j en 1 injection quotidienne) et diminue du 2^e au 6^e mois après cet événement (150UI/Kg/j en 1 injection quotidienne). **Cinq nouveaux dosages** à 25000UI/mL s'ajoutent à ceux déjà existants.

	<i>Dosages</i>	<i>Conc.</i>	<i>Indications</i>	<i>Posologies</i>
Nouvelles spécialités	7500 UI /0,3mL 10000 UI /0,4mL 12500 UI /0,5mL 15000 UI /0,6mL 18000 UI /0,72 mL	25000 UI /mL	Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences, chez les patients cancéreux	<u>1^{er} mois :</u> 200 UI /Kg /j, en 1 injection quotidienne <u>Du 2^e au 6^e mois :</u> 150 UI /kg /j, en 1 injection quotidienne
Anciennes spécialités	2500 UI /0,2mL	10000 UI /mL	Prophylaxie des thromboses veineuses profondes (TVP) en médecine et en chirurgie.	<u>En fonction du risque,</u> 2500 à 5000 UI /j en 1 injection quotidienne
	5000 UI /0,2mL	25000 UI /mL		
	7500 UI / 0,75mL 10000 UI /1mL	10000 UI /mL	Traitement curatif des TVP constituées ; Traitement de l'angor instable ; Traitement de l'IDM sans onde Q à la phase aiguë (avec l'aspirine).	100 UI /kg toutes les 12h 120 UI /Kg toutes les 12h

Le risque de confusion est important devant les différences de concentration entre les nouvelles et les anciennes spécialités ainsi que dans les rythmes d'administration qui peuvent varier. La vigilance semble de mise...

[LIO janv] [HAS] [VP mars]

- **KENZEN / ATACAND (candesartan) 32 MG CP SECABLES**

Désormais indiqués dans le traitement de l'HTA essentielle chez l'adulte comme les dosages à 4, 8 et 16 mg.

La dose initiale et d'entretien habituelle recommandée est de 8 mg/j en une prise. L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines. Chez certains patients pour lesquels la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée à 16 mg une fois/j, et jusqu'à un maximum de 32 mg, une fois/j.

Le traitement doit être ajusté en fonction de la réponse tensionnelle. Le candesartan peut également être administrés en association avec d'autres antihypertenseurs. L'ajout d'hydrochlorothiazide a montré un effet antihypertenseur additif avec différentes doses de candesartan.

[VP avril]

- **PLAVIX (clopidogrel) 75MG CP**

Associé à 75 ou 100 mg d'aspirine le PLAVIX est désormais indiqué dans le traitement de la **fibrillation auriculaire** en cas de risque thrombotique important lorsqu'un AVK est à écarter (traitement de référence : warfarine). La posologie est de 1 cp/j. [P sept]

- **PRADAXA (dabigatran) 150 MG GELULES**

Inhibiteur direct du facteur IIa (thrombine), indiqué en **prévention de l'AVC** et des **embolies systémiques** chez l'adulte présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à des facteurs de risques. La posologie est de 300 mg (150 mg 2x/j). Chez l'adulte de plus de 80 ans et / ou présentant un risque hémorragique accru la posologie est de 110 mg 2x/j. Attention à la fonction rénale.

Ajout d'un nouveau dosage à 150 mg.

[VP sept] [IL sept] [P nov et déc]

- **XARELTO (rivaroxaban) 15 ET 20MG CP PELLICULE**

Inhibiteur direct du facteur Xa, maintenant indiqué dans la **prévention des AVC** et des **embolies systémiques** chez l'adulte atteint de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (tels que insuffisance cardiaque congestive, HTA, âge>75 ans, diabète, atcd d'AVC ou d'AIT). La dose recommandée est de 20 mg en une prise quotidienne, ou de 15 mg en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Il est également indiqué dans le **traitement des thromboses veineuses profondes (TVP)** et **prévention** des récurrences sous forme de **TVP** et **d'EP** suite à une TVP aiguë chez l'adulte.

[IL déc]

- **TRIA TEC (ramipril) 1,25MG – 2,5MG – 5MG et 10MG CP**

Extension des indications au traitement des **néphropathies** et de l'**insuffisance cardiaque symptomatique**.

[VP sept]

Gastro-entérologie :

- **PENTASA (mésalazine) 500MG CP, SACHET GRANULÉS 1G ET 2G**

Extension des 2 indications en pédiatrie (à partir de 6 ans) mais pas de forme galénique adaptée :

- Traitement d'attaque : dose quotidienne à déterminer individuellement en commençant par 30-50mg/kg/j en plusieurs prises. La dose maximale est de 75mg/kg/j en plusieurs prises. La dose totale ne doit pas dépasser 4g/j (dose maximale chez l'adulte).

- Traitement d'entretien : dose quotidienne à déterminer individuellement en commençant par 30-50mg/kg/j en plusieurs prises. La dose totale ne doit pas dépasser 2g/j (dose maximale chez l'adulte).

Pour les enfants > 40kg la dose recommandée correspond à la dose usuelle de l'adulte.

- **REMICADE (infliximab) 100 MG PDRE POUR SOL A DILUER POUR PERF**

Désormais indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, **modérée** à sévère, chez l'adulte n'ayant pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. [IL]

Gynécologie :

- **LUTERAN (chlormadinone) 10MG CP**

Progestatif désormais indiqué dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des **fibromes (4 à 10mg/j** du 16 au 25^{ème} jour du cycle) ainsi que de l'**endométriase (10mg/j** en prise continue). [VP mai]

- **VISANNE (diénogest) 2MG CP**

Progestatif utilisé en association à doses fixes avec un œstrogène pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause et la contraception (QLAIRA) désormais indiqué dans le traitement de l'endométriose

Posologie : 1 comprimé/j à heure fixe en prise continue, indépendamment des saignements vaginaux. Le traitement peut être initié n'importe quel jour du cycle. Tout traitement contraceptif hormonal doit être interrompu avant l'instauration du traitement et une méthode contraceptive non hormonale doit être envisagée.

EI : céphalées, dépression, baisse de libido, acné, prise de poids.

[P juillet]

Infectiologie :

- **BARACLUDE (entecavir) 0,5 ET 1 MG CP PELLICULE ET 0,05MG/ML SOL BUV**

Désormais indiqués dans le traitement de l'adulte atteint d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentant une maladie hépatique décompensée. En cas de maladie hépatique décompensée, la posologie recommandée est de 1 mg 1 fois par jour, à prendre à jeun (de 2 heures avant ou après un repas). L'arrêt du traitement n'est pas recommandé chez ces patients

[VP avril]

- **MONURIL (fosfomycine trométamol) GRANULES**

Peut également être utilisé dans le traitement monodose de la cystite aigue non compliquée de l'adolescente pubère.

[P sept]

- **PREZISTA (darunavir) 400MG CP PELLICULES**

Peut désormais être utilisé chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l.

Lors de l'instauration du traitement par darunavir coadministré avec 100mg de ritonavir, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et les profils de résistance associés aux différents antiviraux devront être évalués avec attention. Les test de résistance génotypique doivent guider l'utilisation du darunavir.

[VP avril]

- **REYATAZ (atazanavir) 150, 200, 300MG GELULES**

Nouvelle indication avec le ritonavir à faible dose en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans.

Nouvelle posologie :
- de 15 à <20kg : 150mg/j
- de 20 à <40kg : 200mg/j
- >40kg : 300mg/j

}
}

Associé avec 100mg de ritonavir et accompagné de nourriture

PIH annuelle, renouvellement non restreint.

[P avril]

- **VIREAD (ténofovir) 245MG CP**

L'indication de cet antiviral analogue nucléotidique est étendue à l'hépatite B chronique de l'adulte présentant une maladie hépatique décompensée.

ASMR IV (mineure) [P sept]

- **ORAVIR (famciclovir) 125 ET 500MG CP**

Antiviral dont l'indication a été étendue suite à une harmonisation européenne au traitement du zona de l'immunodéprimé, et au traitement du premier épisode et des récurrences ainsi qu'à la prévention des infections herpétiques génitales chez l'immunodéprimé et

l'immunocompétent (en alternative à l'*aciclovir*/ZOVIRAX et au *valaciclovir*/ZELITREX avec le même profil d'EI : troubles neurologiques et digestifs).

[P nov]

- **ZELITREX (*valaciclovir*) 500MG CP PELLICULE**

Antiviral dont l'indication a été étendue suite à une harmonisation européenne au traitement du zona de l'adulte présentant une immunodépression légère ou modérée, ainsi qu'au **traitement des infections cutanées et muqueuses** à HSV chez l'adulte et l'adolescent, et enfin en prophylaxie des infections à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent. La posologie dans l'herpès labial a été précisée : 2000mg x 2 pendant 1 jour (la seconde dose doit être prise 12h après la première).

Par rapport à l'*aciclovir*/ZOVIRAX, présente l'avantage d'un moindre nombre de comprimés et de prises quotidiennes. [P déc]

Ophthalmologie :

- **LUCENTIS (*ranibizumab*) 10MG/ML SOL INJ INTRAVITREENNE 2,3 mg/flacon**

Anti VEGF-A indiqué désormais dans le traitement de la baisse visuelle due à l'**œdème maculaire diabétique chez l'adulte**. Lucentis est également indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire humide de la DMLA.

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

L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Prescription réservée aux ophtalmologues.

Cons 4°C [VP janv] [P nov]

- **XALATAN (*latanoprost*) 0,005% COLLYRE**

Désormais indiqué **chez l'enfant** ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome. Même posologie que chez l'adulte. [VP mars] [LIO mars] [P juillet]

Rhumatologie :

- **ROACTEMRA (*tocilizumab*) 20MG/ML SOL A DILUER POUR PERF IV**

Désormais utilisé dans le traitement de l'**arthrite juvénile idiopathique systémique** active chez l'enfant de 2 ans et plus qui a présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes. Le tocilizumab est utilisé seul ou en association au méthotrexate.

Pour cette indication, la posologie est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines chez l'enfant de plus de 30 kg et de 12 mg/kg toutes les 2 semaines chez l'enfant de moins de 30 kg.

L'administration se fait par perfusion IV d' 1h. [VP sept]

Divers :

- **BOTOX (*toxine botulinique de type A*) 50, 100 ET 200 U ALLERGAN PDRE POUR SOL INJ**

Désormais indiqué dans le traitement de l'**hyperactivité détrusorienne neurologique** conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par traitement anticholinergique chez l'adulte blessé médullaire ou atteint de SEP et pratiquant l'autosondage.

La posologie usuelle est de 200 U renouvelable au bout de 3 mois. L'injection est réalisée à l'hôpital sous cystoscopie. Pour rappel, une diffusion exagérée en dehors des muscles où elle est injectée provoque des paralysies graves voire des décès. [VP sept]

- **MYOZYME (*alpha glucosidase alpha*) 50MG SOL POUR PERF IV**

Traitement enzymatique substitutif intervenant dans le métabolisme du glycoène désormais indiqué dans les formes précoces et **tardives** de la maladie de Pompe à raison de 20 mg/kg toutes les 2 semaines. [P oct]

- **ZAVESCA (*miglustat*) 100 MG GELULES**

Inhibiteur de la céramylglucoside synthétase, désormais indiqué dans le traitement des manifestations neurologiques progressives de l'adulte et de l'enfant atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C (maladie héréditaire lysosomale neurodégénérative très rare. L'atteinte neuro-viscérale est due à une accumulation lysosomale de cholestérol non estérifié et de certains glycosphingolipides). Pour mémoire, le ZAVESCA® est commercialisé depuis 2004 dans la maladie de Gaucher (maladie héréditaire de surcharge lysosomale due à un déficit enzymatique en glucocérébrosidase).

Posologie : 200mg 3 fois/j chez l'adulte ; la dose est adaptée en fonction de la surface corporelle chez l'enfant < 12 ans.

Médicament orphelin. A l'hôpital et rétrocédable

ASMR IV (mineure) (bénéfice modeste avec seulement un ralentissement de certains paramètres : déglutition et index de déambulation de Henson)

[P fév] [HAS] [Orphanet]

Modification du schéma posologique ou de la voie d'administration
--

- **JAVLOR (*vinflunine*) 25MG/ML SOL A DILUER POUR PERF**

Une adaptation de doses chez les patients âgés est désormais recommandée. La dose usuelle chez l'adulte est de 320mg/m² de vinflunine administrée toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse, elle est réduite à 280mg/m² chez les personnes âgées de 75 à 80 ans et 250mg/m² chez les plus de 80 ans. [APH mai]

- **ORAP (*pimozide*) 1 ET 4 MG CP**

Le RCP a subi des modifications concernant notamment les rubriques suivantes :

- Mises en garde et précautions d'emploi : ajout de libellés relatifs **aux thromboembolies veineuses et à l'hyperglycémie.**

- EI : ajout d'effets et présentation sous forme de tableau exposant les affections selon un système "organe / classe" exposant les affections et indiquant leur fréquence d'apparition.

[VP avril]

- **XOLAIR (*omalizumab*) 75 et 150 MG SOL INJ SERINGUE PREREMPLIE**

La dose max passe de 375 à 600 mg toutes les 2 semaines à partir de 6 ans [LIO mars]

- **SEROPRAM (*citalopram*) et SEROPLEX (*escitalopram*) CP**

Désormais contre-indiquées en cas d'allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT ainsi qu'en association avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger le QT dont la plupart des neuroleptiques de 1ère génération.

- Citalopram : Abaissement de la dose maximale de 60 à 40 mg/j (allongement de l'intervalle QT dose dépendant) et à 20mg/j chez le patient âgé et l'insuffisant hépatique.

- Escitalopram : Abaissement de la dose maximale à 10 mg chez les femmes de plus de 65 ans.

[LIO déc] [AFSSaPS dec] [Lab Lundbeck] cf. pharmacovigilance

- **HALDOL (halopéridol) 5MG/ML SOL INJ AMP**

L'administration d'halopéridol par voie IV nécessitait une surveillance ECG de l'intervalle QT et du risque d'arythmie. La **suppression de la possibilité d'administration par voie IV** est justifiée d'une part car ce suivi n'était pas effectué de façon systématique et d'autre part car l'on dispose d'alternatives thérapeutiques.

La voie IM demeure la seule voie parentérale d'administration autorisée.

[AFSSaPS]

Rappels de règles de bonnes pratiques

- **AMINOSIDES INJECTABLES :**

Après plus de 50 ans d'utilisation, les aminosides (**gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine**) gardent un intérêt thérapeutique dans certaines infections sévères mais leur utilisation doit s'inscrire dans un cadre strict de prescription (indications limitées, schémas d'administration et posologies actualisés)

Ils sont indiqués dans la grande majorité des situations pour une durée inférieure ou égale à 5 jours (souvent 2 à 3 jours suffisent) en raison de leur rapport bénéfice/sécurité d'emploi (activité bactéricide/toxicité corrélée à la durée de traitement). Ils doivent être administrés par **voie intraveineuse**, en perfusion de 30 minutes. Dans la mesure du possible, la voie intramusculaire doit être évitée. La voie sous-cutanée n'est pas recommandée (problèmes cinétiques, nécrose au site d'injection). Dans la quasi-totalité des situations, les aminosides doivent être utilisés en **dose unique journalière (DUJ)**. Ils doivent toujours être utilisés en association avec un autre antibiotique.

[AFSSaPS] cf. *pharmacovigilance*

- **COLCHICINE**

Plusieurs cas d'effets indésirables graves liés à des interactions médicamenteuses ayant entraîné des surdosages en colchicine ont été rapportés.

En pratique : En raison de sa marge thérapeutique étroite, la colchicine est soumise à de nombreuses interactions et contre-indications. Il est recommandé aux prescripteurs :

- **de respecter strictement les contre-indications** (avec les macrolides et apparentés) et **l'adaptation posologique chez les sujets âgé, insuffisant rénal** (contre-indication chez le sujet insuffisant rénal sévère, dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min) **ou hépatique** (contre-indication chez le sujet insuffisant hépatique sévère) ;
- **d'être attentif aux premiers signes d'un surdosage** : nausées, vomissements, diarrhées profuses. En cas d'apparition de signes de surdosage, il faut arrêter la colchicine ou réduire sa posologie, contrôler la NFS (numération formule sanguine), les plaquettes, l'ionogramme et la fonction rénale.

[AFSSaPS] cf. *pharmacovigilance*

- **PARACETAMOL**

Le dosage d'1G est réservé aux patients de plus de 15 ans, et/ou de plus de 50kg. Il faut limiter et adapter la posologie chez les terrains à risque, à savoir : les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques, en cas de dénutrition, d'âge avancé ou encore s'il existe une association à d'autres médicaments hépatotoxiques. Rapporter alors la posologie au poids en respectant la posologie de 15mg/Kg par prise (max 60mg/Kg/j). Dans tous les cas, il est recommandé d'essayer de ne pas atteindre la dose maximale de 4g/j, à cause de la toxicité hépatique. Et chez les personnes de plus de 65 ans, la posologie maximale est de 3g/jr.

[LIO nov] [VP nov]

Divers

(nouvelles formes/nouveaux dosages, changement de composition, nouvelles associations, changement de noms, nouvelles copies, nouveaux conditionnements, déremboursements)

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

Nouvelles formes - Nouveaux dosages

- **ALBUNORM (albumine) 4% SOL POUR PERF**

Nouveau dosage qui s'ajoute à ceux déjà commercialisés à 5% et 20%.

Cette spécialité est indiquée dans la restauration et le maintien du volume sanguin circulant, lorsqu'une hypovolémie est démontrée. [VP mai]

- **BIPERIDYS FLASH (dompéridone) 20MG CP ORODISPERSIBLE**

S'ajoute à OROPERIDYS et MOTILYO 10mg dans le traitement des nausées et vomissements à partir de 12 ans.

cf. pharmacovigilance

[LIO oct]

- **BIPRETERAX (périndopril/indapamide) 10MG/2.5MG CP**

En complément de la gamme : Bipreterax 5mg/1,25mg et Preterax 2.5mg/0.625mg.

Risque de confusion entre les dosages des différentes spécialités et existence de deux noms commerciaux pour 3 dosages différents. [P janv]

- **DAFALGAN (paracétamol) 500MG CP**

Existe désormais en comprimé simple. Cette nouvelle forme s'ajoute aux gélules et aux comprimés effervescents. [VP mai]

- **DOLIPRANE (paracétamol) 1000MG GELULE**

S'ajoute aux comprimés (effervescents ou non) et aux sachets du même dosage.

[VP déc]

- **DAIVOBET (calcipotriol/bétaméthasone) 50µG/0,5MG/G GEL copie de XAMIOL commercialisé en 2009 par le même labo LEO**

Indiqué dans le traitement topique du psoriasis du cuir chevelu et du psoriasis en plaques du corps à partir de 18 ans.

Cette nouvelle présentation s'ajoute à Daivobet 50µg/0,5mg/g pommade indiqué dans le traitement topique du psoriasis en plaques.

La surface traitée ne doit pas dépasser 30% de la surface corporelle totale.

Posologie : 1 application (1 à 4g)/j sur les lésions pendant 4 semaines pour le cuir chevelu et 8 semaines en dehors du cuir chevelu. Dose maximale journalière : 15g et dose maximale hebdomadaire : 100g. Le gel doit rester sur la peau pendant la nuit ou la journée.

Cons : 3 mois après ouverture.

[VP janv] [LIO janv] [P juillet]

- **DYNEXANGIVAL (lidocaïne) 1% CREME BUCCALE**

La lidocaïne, déjà disponible en gel oral et en solution pour pulvérisation buccale, est maintenant disponible en crème buccale en cas de douleur due à des lésions bénignes des muqueuses buccales et gingivales : aphtes, blessures, irritation des gencives. [VP juillet]

- **DYSPORT (toxine botulique type A) 300 U SPEYWOOD PDRE POUR SOL INJ**

S'ajoute au dosage 500 U. Mêmes indications et mêmes posologies.

Attention, les unités entre toxines botuliques ne sont pas équivalentes entre elles. [P juin]

- **FERRIPROX (défériprone) 1000MG CP PELLICULES - Rétrocédable**

S'ajoute au FERRIPROX 500mg et 100mg/mL solution buvable dans le traitement des thalassémies lorsque la déféroxamine est contre indiquée. [VP oct]

- **NPLATE (romiplostim) 500 µG PDRE POUR SOL INJ**

Au dosage 250 µg, s'ajoute le dosage 500 µg qui n'est pas adapté à la posologie initiale mais seulement à des doses plus élevées.

[P juin]

- **OZURDEX (dexaméthasone) 700µG IMPLANT OCULAIRE**

1^{er} implant intravitréen de dexaméthasone à effet prolongé indiqué chez l'adulte présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR) avec baisse de l'acuité visuelle.

Sans conservateur.

EI : augmentation de la pression intraoculaire, hémorragies conjonctivales et rétiniennes, douleurs oculaires, hyperémies conjonctivales, cataractes, œdèmes.

Prescription réservée aux ophtalmologistes. La mise en place de l'implant est réalisée sous anesthésie locale par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes. Une antibiothérapie locale est recommandée avant l'implantation et obligatoire après celle-ci.

Médicament d'exception. En ville et à l'hôpital. Remb 100%.

ASMR IV (mineure) gain acuité visuelle modeste et limité dans le temps (efficacité démontrée à 3 mois non maintenue à 6 mois)

[LIO fév] [Thériaque] [HAS] [P avril]

- **PECFENT (fentanyl) 100µG ET 400µG /PULV SOL POUR PULV NASALE**

Deuxième forme nasale de fentanyl après INSTANYL indiquée dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques cancéreuses. Elle se présente comme une alternative à la morphine à libération immédiate par voie orale qui est le traitement de référence. En revanche, il n'existe pas de bioéquivalence entre les différentes formes.

Par traitement de fond on entend au moins 60 mg/j de morphine, 30 mg/j d'oxycodone ou 8 mg/j d'hydromorphone per os ou 25µg/h de fentanyl transdermique.

Dose initiale : 100µg renouvelable au bout de 4h

EI des opiacés et liés à la voie nasale (épistaxis, écoulement, inconfort nasal)

Flacon pulvérisateur multidoses muni d'une pompe doseuse qui est à amorcer lors de la première utilisation. Le flacon est muni d'un dispositif sonore à l'amorçage et d'un système de comptabilité des doses administrées.

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

- **QUASYM LP (méthylphénidate) 10, 20 ET 30MG GELULES A LIBERATION MODIFIEE**

Indiqué dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale de prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans, lorsque les seules mesures correctives se sont avérées insuffisantes.

30% de la dose est libérée immédiatement et 70% de manière prolongée. Cela permet d'atteindre un effet thérapeutique pendant environ 8 heures. La libération de la dose se fait selon un schéma 50:50 avec RITALINE LP et 22:78 avec CONCERTA LP. Ces différences se traduisent en pratique par une couverture des symptômes différente au cours de la journée : QUASYM LP couvre plutôt le début de la journée et la période scolaire.

Dose max : 60mg/j. A prendre au petit déjeuner. Les gélules peuvent être ouvertes.

Stupéfiant – règle des 28 jours.

PIH annuelle réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres spécialités de méthylphénidate disponibles (CONCERTA LP, RITALINE LP et RITALINE LI)

[LIO fév] [Thériaque] [HAS]

- **RAPAMUNE (sirolimus) 0,5 MG CP**

S'ajoute aux dosages 1 mg et 2 mg comprimés. Permet une adaptation fine des posologies.

[VP juin]

- **TAREG (valsartan) 3MG/ML SOL BUV**

Médicament indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent âgés de 6 à 18 ans qui **ne peuvent pas avaler les comprimés**.

[VP sept] [LIO oct] [P déc]

Les équivalences pour le passage de la forme comprimé à la forme buvable sont disponibles dans le RCP (biodisponibilité différente).

- **TRACLEER (bosentan) 32 MG CP DISPERSIBLES**

Dosage faible, forme intéressante en pédiatrie.

A l'hôpital, retrocédable.

[P mars]

- **BRONCHODUAL (bromhydrate de fénotérol et bromure d'ipratropium) 50µG/20µG PAR DOSE SOL PR INHALATION**

Remplace le BRONCHONDUAL 100µg/40µg inhalateur+poudre pour inhalation en gélule qui n'est plus commercialisé. L'indication reste la même. (2 bouffées de solution pour inhalation en flacon pressurisé correspondent à une gélule de la poudre à inhaler).

[VP déc]

- **TUSSIDANE (dextrométhorphan) 30MG CP PELLIC SEC**

S'ajoute aux formes buvables déjà existantes. Indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans. Pas plus de 4 cp/j. Ne pas dépasser 5 jours de traitement sans avis médical.

[LIO nov] [VP nov]

Changement de composition

- **EBIXA (chlorhydrate de memantine) 10 MG CP PELLICULES**

Les comprimés d'EBIXA 10 mg sont désormais sans lactose. Initialement blancs, ils sont désormais jaunes.

[VP mars]

- **ECALTA (anidulafungine) 100MG PDRE PR SOL A DILUER POUR PERF**

Désormais cette spécialité ne contient plus de solvant à base d'éthanol servant à la reconstitution. Ce solvant doit être remplacé par de l'eau pour préparations injectables. De plus cette spécialité doit être conservée au réfrigérateur. Prescription hospitalière.

[VP juillet] [P déc]

Nouvelles associations

- **ANTARENE CODEINE (ibuprofène/codéine) 200 MG/ 30 MG et 400 MG/ 60 MG CP PELLICULES**

Indiqué dans le **traitement des épisodes douloureux** de courte durée **de l'adulte**, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul. Poso d'ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg : 1 ou 2 cp lors de la première prise, selon l'intensité des douleurs, puis 1 cp toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 6/j. Poso d'ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg : 1 cp lors de la première prise, puis 1 cp toutes les 6 à 8 heures, sans dépasser 3/j. Le comprimé doit être avalé (sans être croqué) avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

Liste I

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

- **CITRAFLEET (picosulfate de sodium/oxyde de magnésium/acide citrique) 10 mg / 3,5 mg / 10,97 MG SACHET et PICOPREP (12 mg d'acide citrique au lieu de 10,97)**

Laxatif stimulant + laxatif osmotique salin.

1 sachet mis en solution dans 150 ml d'eau avant 8h du matin la veille de l'examen. Le 2^{ème} pris 6 à 8h plus tard.

Liste II

[P mars]

- **COLOKIT (phosphate monosodique et disodique) 1102 MG/ 398 MG CP**

Laxatif osmotique salin.

Le soir précédent l'examen, prendre 4 comprimés avec 250 ml d'eau ou un autre liquide clair, recommencer 4 fois de suite dans les mêmes conditions en espaçant les prises de 15 minutes.

Au total, 20 comprimés sont pris en 1 heure.

Le jour de l'examen (en commençant 4 à 5 heures avant l'examen) :

- prendre 4 comprimés avec 250 ml d'eau ou un autre liquide clair

- recommencer 2 fois de suite dans les mêmes conditions en espaçant les prises de 15 minutes.

Au total, 12 comprimés sont pris en 30 minutes

[P mars]

- **COMBODART (dutastéride/tamsulosine) 0,5 mg / 0,4 mg GELULES**

Inhibiteur de la 5 alpha réductase + alpha 1 bloquant

Une gélule/j 30 minutes après le même repas.

Non commercialisés au 21/01/2012

[P juin]

- **TWYNSTA (telmisartan / amlodipine) CP 40 MG/5 MG, 40 MG/10 MG, 80 MG/5 MG, 80 MG/10 MG**

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. Posologie : 1 cp/j, quel que soit le dosage. Posologie max : 80 mg/10 mg.

[VP mars][LIO mars][P sept]

- **ZOELY (estradiol et nomegestrol) 1.5MG / 2.5MG CP – NR -**

Nouvelle pilule contraceptive estro-progestative monophasique administrée en continu. Elle possède 4 cp placebo dans chaque plaquette pour terminer le cycle.

[LIO déc][VP déc]

- **FLECTOR TISSUGEL HEPARINE (diclofénac epolamine/héparine sodique) 1G/40000UI pour 100g d'EMPLÂTRE MEDICAMENTEUX soit 140MG/5600UI/emplâtre**

Indiqué dans le traitement local symptomatique des entorses bénignes de la cheville chez l'adulte uniquement.

Posologie : 1 application/j. La durée d'utilisation devra être la plus courte possible et ne devra pas dépasser 3 j.

Non remboursable et non agréé aux collectivités. Non soumis à prescription médicale.

Rappeler que les AINS sont à bannir pendant toute la grossesse et que l'ajout d'héparine expose à un risque accru d'hypersensibilité

[Thériaque] [VP fév] [P mars]

- **XERCLEAR (aciclovir / hydrocortisone) 50 MG / 10 MG CREME**

Indiqué dans le traitement des signes précoces et des symptômes de l'herpès labial récurrent pour réduire l'évolution des boutons de fièvre en lésions ulcératives chez l'adulte et l'adolescent.

Liste I. Non Remboursé, non agréé. Non commercialisé au 21/01/2012

[P juin]

Changements de noms

Ancienne dénomination	D.C.I.	Nouvelle dénomination
ANADVIL RHUME CP	<i>ibuprofène 200mg/ pseudoéphédrine 30mg</i>	ADVILTAB RHUME
LOCACORTENE VIOFORM CREME	<i>clioquinol</i>	ALKOCORTENBIOFORM
LOCASALENE POMMADE	<i>flumétasone/ac salicylique</i>	ALKOSALEN
MAG 2 INJECTABLE	<i>magnésium</i>	MAGINJECTABLE
OROCAL VITAMINE D ₃ PDRE POUR SUSP BUV	<i>calcium 1200mg/ colécalciférol 800 UI</i>	OSTRAM VITAMINE D₃
RHINOFEBRAL GELULE	<i>paracétamol/ chlorphénamine/ ac. ascorbique</i>	ACTIFEDSIGN

Nouvelles copies

Spécialités	Présentation	D.C.I.	Princeps
ATIMOS	Sol inhal en fl press	<i>formotérol 12µg/dose</i>	FORMOAIR
RINOCLENIL (Remb)	Susp pulv nasale	<i>béclométasone 100µg/dose</i>	HUMEX RHUME DES FOINS (NR)
FORMODUAL	Sol inhal en fl press	<i>formotérol 6µg/dose+ béclométasone 100µg/dose</i>	INNOVAIR
PROGESTAN Gé	Capsules molles orales/vaginales	<i>progestérone 100 et 200mg</i>	UTROGESTAN
ARKOLAMYL Gé	Cp orodispersible 5, 10, 15 et 20mg	<i>olanzapine</i>	ZYPREXA
BELANETTE et RIMENDIA	Cp 0.02/3 mg	<i>éthinyloestradiol/ drospirénone</i>	JASMINELLE
CONVULINE	Cp 0.03/3 mg	<i>éthinyloestradiol/ drospirénone</i>	JASMINE
COMPRALFENE et TENDOL	Gel 1% NR	<i>diclofénac</i>	VOLTARENE EMULGEL
CLARELUX Gé	Crème 500 µg/G	<i>clobétasol</i>	DERMOVAL
DOLIALLERGIE LORATADINE et HUMEX ALLERGIE LORATADINE	Cp 10 mg NR	<i>loratadine</i>	CLARITYNE
PROALLERGODIL	Sol pulv nasale NR	<i>azélastine</i>	ALLERGODIL
SEPTIDOSE Gé 0.05%	Sol appl locale		Chlorhexidine aqueuse stérile Gilbert
SIROCTID	Sol inj 0,05 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,5 mg/mL	<i>octréotide</i>	SANDOSTATINE
ZALERG	Collyre 0,25 mg/mL	<i>kétotifène</i>	ZADITEN
DIASTROLIB	Lyoph oral 2mg	<i>lopéramide</i>	IMODIUMLINGUAL
DIARFIX	Gélules 100mg	<i>racécadotril</i>	TIORFAN
GLYDIUM	Cp LM 30mg (non agréé)	<i>gliclazide</i>	DIAMICRON 30 MG LM

- **BOCOUTURE (toxine botulinique A) 4 U/0,1 ML – NR – Non agréé**

Attention aux erreurs de doses liées à l'utilisation d'unités non standardisées.

- **NIVESTIM (filgrastim) 12 MU/0,2ml, 30 MU/0,5 ml, 48 MU/0,5 ml SOL INJ**

Biosimilaire de NEUPOGEN

- **OSLIF BREEZHALER (indacatérol) 150 ET 300µG pdre pour inhalation gélules**

Co marketing retardé de ONBREZ BREEZHALER. Cf. QDN 2010

Nouveaux conditionnements

- **INNOVAIR (béclométasone/formotérol) 100µG/6µG PAR DOSE SOL POUR INHALATION EN FLACON PRESSURISE**

Indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, Innovair peut être administré à l'aide de la chambre d'inhalation AEROCHAMBER PLUS chez les patients ayant des difficultés à coordonner la pression sur le flacon avec l'inspiration de l'aérosol délivré [VP janv]

- **SPIRIVA RESPIMAT (tiotropium bromure) 2,5 µG/DOSE SOL POUR INHALATION**

Le tiotropium est administré à l'aide d'un *dispositif d'inhalation Respimat*, inhalateur multidose pour solution aqueuse fonctionnant de façon mécanique sans gaz propulseur.

Posologie : 5 µg de tiotropium, soit deux bouffées/j, à heure fixe dans la journée. Ne pas dépasser la dose recommandée. 1 administration/j au lieu de 4 avec l'ipatropium/ATROVENT, efficacité modeste au prix d'effets secondaires atropiniques et de risques cardiovasculaires.

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

- **VENOFER (hydroxyde ferrique) 20MG/ML SOL INJ A DILUER POUR PERF**

Cette spécialité est désormais présentée en flacon et non plus en ampoule. Pour mémoire, la solution doit être **diluée** dans un maximum de 100ml d'une solution isotonique de chlorure de sodium et doit être **perfusée lentement** par voie intraveineuse.

La 1^{ère} administration doit être réalisée à l'hôpital. [P mai]

Déremboursements [HAS]

- **ALODONT, GIVALEX ET GLYCO-THYMOLINE 55 SOL**

Rapport efficacité/effets indésirables non établi. (Spécialités sans chlorhexidine)

- **BONVIVA (acide ibandronique) / DIDRONEL (étidronate disodique) CP 200 ET 400 MG**

Non actif sur le risque de fractures du col du fémur, alors qu'il existe d'autres alternatives ayant démontré leur efficacité pour réduire les fractures vertébrales et périphériques (dont celle du col du fémur). Préférer les acides *alendronique*/FOSAMAX, *risédronique*/ACTONEL et *zolédronique*/ACLASTA.

- **CELESTAMINE (bétaméthasone et dexchlorphéniramine) CP**

Indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire aigu. Préférer les antihistaminiques de deuxième génération possédant moins d'effets indésirables (sédatifs et atropiniques)

- **COLPOSEPTINE (promestriène et chlorquinaldol) CP VAGINAUX**

- **CORTISAL (prednisolone et dipropylène glycol) CREME**

- **DAKIN COOPER STABILISE (hypochlorite de sodium) SOLUTION POUR APPLICATION LOCALE, 500ML**

Le conditionnement supérieur à 250ml n'est pas justifié, du fait de la mauvaise conservation après ouverture.

- **FARLUTAL (acétate de médroxyprogestérone)**

Pas d'effet thérapeutique notable par rapport aux anti-aromatases ou anti-estrogènes dans le traitement de cancers du sein métastatiques hormono-dépendants de la femme ménopausée ou dans le traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie.

- **FONLIPOL (tiadenol) 400MG CP**

Indiqué dans l'hypercholestérolémie de l'adulte et de l'enfant. Rapport efficacité/effets indésirables mal établi. Mieux vaut utiliser les statines qui ont démontré leur effet sur la prévention primaire ou secondaire des événements CV, et qui sont bien tolérées.

- **HEXAQUINE (quinine et thiamine), QUININE VIT C ET OKIMUS (quinine+extrait d'aubépine) CPS**

Efficacité faible et risque d'EI graves (accident allergique rare mais sévère à type de thrombopénie hémorragique et plus rarement hépatite, atteinte cutanée et allongements de l'espace QT) cf. pharmacovigilance

- **INTERCRON (cromoglicate de sodium) SOL BUV**

- **LUMIRELAX (méthocarbamol)**

- **MYOLASTAN (tétrazepam) 50MG CP PELLICULE SEC ET SES GENERIQUES**

- **MULTAQ (dronédarone) 400MG CP PELLICULE**

- **NEXEN (nimésulide) ET SES GENERIQUES**

Hépatotoxique : mauvais rapport bénéfice/risque.

- **OSSOPAN (complexe osséine-hydroxyapatite) 600MG CP**

- **PROCTOLOG (trimébutine et ruscogénine) ET TITANOREINE (carraghénate et dioxyde de titane et oxyde de zinc)**

- **RHINOTROPHYL (ténoate d'éthanolamine) SOL PR PULV NASALE**

- **STRUCTUM (sulfate de chondroïtine sodique) 500MG GELULE**

Modifications des conditions de prescription et de délivrance

- **MEDICAMENTS CONTENANT DE LA PHOLCODINE :**

La pholcodine est inscrite sur la **liste I** des substances vénéneuses. **La délivrance des médicaments contenant de la pholcodine est donc désormais soumise à prescription médicale obligatoire.** Les antitussifs à base de pholcodine qui pouvaient jusqu'à présent être délivrés sans ordonnance (et pour certains inscrits sur la liste des médicaments de médication familiale) voient ainsi leurs conditions de délivrance modifiées. *cf. Pharmacovigilance [VP avril] [Pjuillet]*

- **PRIMALAN (méquitazine)**

Sur Liste I en raison d'un risque potentiel de troubles cardiaques *[LIO août] [VP sept]*

- **RIVOTRIL (clonazépam) CP ET SOL BUV EN VILLE**

Soumis à certaines conditions de prescription et de délivrance relevant de la **réglementation des stupéfiants** (rédaction en toute lettre sur une ordonnance sécurisée) depuis le 7 septembre 2011. La présentation de l'ordonnance dans les 3 jours suivant la prescription n'est pas retenue comme contrainte mais la délivrance portera sur la durée restant « à courir ».

La validité de l'ordonnance reste de 12 semaines.

A partir du 15 mars 2012, la **prescription initiale et le renouvellement annuel** seront réservés aux **neurologues** et aux **pédiatres**. Le renouvellement intermédiaire pourra être effectué par tout médecin.

Ceci fait suite à des dérives d'utilisation (toxicomanie, trafic...) et une persistance des indications hors AMM (douleur, troubles anxieux ou du sommeil).

[VP sept et oct] [LIO 21 déc] [P nov]

Effets allergiques et cutanés

Des cas de brûlure ont été rapportés chez des nouveau-nés en France lors de l'application du crayon **nitrate d'argent Salva®** sur des bourgeons ombilicaux. Ce risque était lié à une concentration plus élevée de la formulation en nitrate d'argent depuis septembre 2010 (90% contre 63,3% précédemment). La remise à disposition d'une formule dosée à 63,3% est prévue (*Afssaps 11 février 2011*).

Des cas d'hypersensibilité grave incluant des cas d'angioedèmes ont été rapportés sous **prasugrel (EFIENT®)**. Certains concernent des patients avec des antécédents de réaction d'hypersensibilité au clopidogrel, mais les réactions croisées sont inconstantes. Le RCP a été mis à jour avec ajout des réactions d'hypersensibilité et de purpuras thrombopéniques thrombotiques dans la rubrique « effets indésirables » (*Afssaps 11 avril 2011, Prescrire Octobre 2011*).

Des données scientifiques suggèrent que la **pholcodine**, contenue dans plusieurs antitussifs, pourrait être un facteur de survenue d'accidents allergiques observés durant les anesthésies utilisant des curares. Cette hypothèse repose sur un faisceau d'arguments :

1) les travaux d'une équipe scandinave qui ont mis en évidence une association entre la consommation de pholcodine et la prévalence des IgE spécifiques à la pholcodine, à la morphine et au suxaméthonium,

2) la diminution du nombre de chocs anaphylactiques aux curares et de la prévalence des IgE spécifiques précédemment citées depuis l'arrêt de commercialisation des spécialités à base de pholcodine en Suède depuis 1989,

3) les données de pharmacovigilance françaises montrent l'augmentation parallèle du total des ventes de médicaments à base de pholcodine et du nombre de chocs anaphylactiques aux curares.

Jusqu'à mai 2011, les 23 spécialités concernées en France étaient disponibles sans ordonnance. Leur délivrance est désormais soumise à prescription médicale obligatoire (liste I) et il est par ailleurs recommandé de ne les prescrire qu'en cas d'absence d'alternative thérapeutique.

La réévaluation européenne demandée par la France a jugé en novembre 2011 que les bénéfices de la pholcodine demeuraient supérieurs aux risques supposés et a maintenu ses indications. Il a été demandé aux firmes concernées d'organiser une étude pharmacoépidémiologique cas/témoins pour compléter l'information et de présenter le protocole de cette étude dans un délai de 3 mois (*Afssaps 4 mai et 17 novembre 2011*).

Des mesures préventives harmonisées dans tous les Etats Membres au sein de l'Union Européenne ont été mises en place concernant l'information dispensée sur les risques de sensibilisation aux **gels de kétoprofène (KETUM®)**. Cette décision est associée à l'envoi 2 fois par an d'une information aux professionnels de santé visant à réduire ce risque (*Afssaps 10 juin 2011*).

Les essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde ont montré que les effets indésirables les plus fréquents avec le **rituximab (MABTHERA®)** sont les réactions liées à la perfusion. Des réactions fatales ont été rapportées à la pharmacovigilance. Le mécanisme de ces réactions n'est pas totalement élucidé. Il est rappelé que la prémédication par 100 mg de méthylprednisolone préconisée dans cette indication doit être terminée 30 minutes avant la perfusion de rituximab et qu'une prémédication par analgésique/antipyrétique et antihistaminique doit être systématiquement associée (*Afssaps 2 septembre 2011*).

Des spécialités à base de **quinine** (HEXAQUINE®, OKIMUS®, QUININE VIT C GRAND®) sont encore commercialisées en France dans le traitement d'appoint des crampes essentielles. L'observation d'un risque d'effets indésirables allergiques et hépatiques a conduit l'Afssaps à en réévaluer le rapport bénéfice/risque (B/R). L'ensemble des données cliniques est en faveur d'une certaine efficacité, non précisément quantifiable. Le risque de report vers d'autres médicaments (benzodiazépine, myorelaxant, antiépileptique) a été évoqué. La commission d'AMM s'est prononcée en faveur d'un rapport B/R restant positif pour ces médicaments, mais en a recommandé un usage restreint au traitement d'appoint de la crampe idiopathique nocturne de l'adulte après échec des mesures non pharmacologiques. Parallèlement, l'HAS a émis un avis défavorable au maintien de l'HEXAQUINE® (quinine, thiamine) sur la liste des produits remboursables aux assurés sociaux - cf QdN 2007 et 2010 (HAS 27 avril 2011, Afssaps Com. AMM 22 juillet et 14 octobre 2011).

A la suite du décès d'une patiente au cours d'un DRESS sous minocycline, l'Afssaps a engagé une réévaluation du bénéfice/risque de cet antibiotique. La **minocycline** (MYNOCINE®, MESTACINE®) présente un profil de sécurité défavorable en comparaison aux autres cyclines disponibles, avec notamment des atteintes auto-immunes et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse graves tels que le DRESS. Cependant, elle conserve un intérêt microbiologique sur certaines souches bactériennes résistantes aux autres cyclines. Les conclusions sont un rapport bénéfice/risque qui ne demeure favorable que dans des indications restreintes : adulte ou enfant de plus de 8 ans, infections microbiologiquement documentées pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale n'est approprié. Les spécialités à base de minocycline sont désormais soumises à une prescription hospitalière -cf QdN 2008 (Afssaps Com. AMM 29 septembre 2011).

Le **ranélate de strontium** (PROTELOS®) est un antiostéoporotique indiqué chez la femme ménopausée et fait depuis 2007 l'objet d'une surveillance renforcée. Malgré les précautions d'emploi figurant dans le RCP, il persiste des effets indésirables graves à type d'accidents thrombo-emboliques veineux (surtout chez les patientes âgées de plus de 80 ans) et de DRESS. L'Afssaps a demandé une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ce produit. Dans l'attente des résultats, elle recommande d'en restreindre l'emploi aux patientes de moins de 80 ans ayant une contre-indication ou une intolérance aux biphosphonates et à risque élevé de fractures -cf QdN 2007 et 2009 (Afssaps 14 et 27 septembre, 10 octobre et 4 novembre 2011).

53 effets indésirables cutanés graves ont été relevés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance par le CRPV de St-Etienne entre 2000 et 2010 avec la spécialité PERCUTALGINE® (**dexaméthasone**, **salicylamide**, **hydroxyéthylsalicylate**) : il s'agissait de dermatites de contact, d'érythèmes, d'œdèmes, de prurits, d'urticaires ou de bulles. Des tests allergologiques ont été réalisés chez 14 patients : 8 ont été positifs à PERCUTALGINE®, 8 au composant salicylé, 3 à la dexaméthasone et 1 à l'un des excipients (Prescrire Novembre 2011).

Des modifications ont été apportées au RCP de STABLON® (**tianeptine**) avec ajout de possibles troubles cutanés : éruption maculo-papuleuse ou érythémateuse, prurit, urticaire, acné. Le profil d'effets indésirables connus de la tianeptine comporte en outre des dépendances, des cauchemars et des atteintes hépatiques. Tous ces effets sont à rapprocher de ceux qui ont été à l'origine du retrait de l'**amineptine** (SURVECTOR®)-cf QdN 2004 et 2009 (Prescrire Novembre 2011).

Des ulcérations buccales imputables au **sulfate de fer** (FER AP-HP®, TARDYFERON®, FERO-GRAD® vitaminé C, TIMOFEROL®) ont été observées chez des patients, le plus souvent âgés, présentant des troubles de la déglutition et chez lesquels les médicaments étaient pilés et mis directement dans la bouche. Ces effets ne figurent pas dans les RCP (Prescrire Novembre 2011).

Effets cardiovasculaires

VIVAGLOBIN® est une **immunoglobuline** injectable par voie sous-cutanée. Des événements thrombo-emboliques artériels et veineux ont été rapportés lors de son utilisation, et des tests de laboratoire dont la signification reste incertaine ont montré une activité pro-coagulante de certains lots de VIVAGLOBIN®. Des facteurs de risque similaires ont été retrouvés chez les patients ayant présenté ces effets indésirables et chez les patients avec événements thrombo-emboliques traités par d'autres immunoglobulines (*Afssaps 11 et 26 avril 2011*).

Une augmentation du nombre d'hospitalisations pour syncopes ou bradycardies a été observée dans une étude de cohorte canadienne comparant 20 000 patients sous **anticholinestérasique** (**donépézil** ARICEPT®, **galantamine** REMINYL® ou **rivastigmine** EXELON®) pour une démence à un groupe témoin de patients déments non traités. Ces syncopes ont eu des conséquences graves : pose de stimulateurs cardiaques et fractures de hanches plus fréquentes chez les patients sous anticholinestérasiques- cf QdN 2005 et 2006 (*Prescrire Juin 2011*).

La **méquitazine** (PRIMALAN®, QUITADRILL®) est un antihistaminique H1 phénothiazinique indiqué dans le traitement symptomatique de certaines manifestations allergiques. Il s'agit d'un mélange racémique à part égale de d- et l-méquitazine. Les données expérimentales in vitro ou humaines mettent en évidence un risque potentiel de trouble du rythme cardiaque et d'allongement de QT avec la l-méquitazine. Elles sont moins concluantes pour la d-méquitazine. Toutefois, il n'a pas été signalé en pharmacovigilance de trouble cardiaque associé à ce produit clairement lié à un allongement du QT. Le RCP a cependant été modifié pour intégrer ces données et la méquitazine est passée en liste I des médicaments à prescription médicale obligatoire (*Afssaps 5 août 2011*).

Une étude observationnelle a analysé les données concernant près de 7000 patients, jeunes adultes traités entre 1985 et 1996 par la **somatropine recombinante**, hormone de croissance synthétique (GENOTONORM®, NORDITROPINE®, NUTROPINAQ®, OMNITROPE®, SAIZEN®, UMATROPE®, ZOMACTON®) soit pour un déficit en hormone de croissance isolé, soit pour une petite taille idiopathique. Les premiers résultats en décembre 2010 indiquaient une surmortalité par rapport à la population générale, liée principalement à la survenue de complications vasculaires cérébrales ou de tumeurs osseuses. Le risque est particulièrement augmenté chez les patients ayant reçu de fortes doses – cf QdN 2010. La réévaluation européenne a confirmé que le bénéfice/risque de ces médicaments restait positif à condition de respecter strictement les indications et de ne pas dépasser la dose maximale prévue pour chaque indication. Des données complémentaires de mortalité après traitement de longue durée, issues de l'étude SAGHE européenne, sont attendues pour fin 2012 (*Afssaps 26 mai, 5 août et 19 décembre 2011*).

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires, incluant des torsades de pointe, ont été rapportés sous **citalopram** (SEROPRAM® et génériques) et son énantiomère S **escitalopram** (SEROPLEX®), antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Une étude clinique vient de démontrer un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT sous citalopram. En conséquence, les posologies maximales recommandées pour le citalopram sont abaissées de 40 à 20 mg/j chez le sujet âgé et/ou insuffisant hépatique, et pour l'escitalopram de 20 à 10 mg/g chez le sujet de plus de 65 ans. Les contre-indications et précautions communes aux produits allongeant le QT sont de rigueur (*Afssaps 5 et 9 décembre 2011*).

Des études épidémiologiques ont mis en évidence que l'utilisation de la **dompéridone** (MOTILIUM® et génériques), neuroleptique caché utilisé notamment pour le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien, peut être associée à une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite, plus élevée chez les patients âgés > 60 ans

ou ceux recevant plus de 30 mg/j. Le risque d'allongement du QTc est également connu.

La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible possible et avec prudence en présence d'un autre facteur de risque d'allongement du QT- cf QdN 2010. Ces risques sont à prendre en compte chez la femme allaitante et potentiellement chez le nouveau-né allaité, et l'Afssaps a rappelé que l'utilisation de la dompéridone dans la stimulation de la lactation (activité antagoniste de la dopamine stimulant la galactorrhée) est en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (Afssaps 6 et 16 décembre 2011).

Quinze cas graves d'effets indésirables cardiovasculaires (à type d'HTA, crise d'angor) ou neurologiques (à type de convulsions, troubles du comportement et accident vasculaire), survenus chez des patients ayant pris par voie orale ou nasale une spécialité renfermant un vasoconstricteur, ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance durant l'année 2011. Dans 25% des cas, les recommandations présentes dans le RCP de ces spécialités n'était pas respectées (durée de traitement supérieur à 5 jours, non respect des contre-indications). Aussi, l'Afssaps a rappelé le bon usage de ces produits décongestionnants de la sphère ORL : la posologie maximale ne doit pas être dépassée, la durée maximale de traitement ne doit pas excéder 5 jours, contre-indication chez l'enfant < 15 ans et en cas notamment d'HTA sévère ou mal équilibrée, d'antécédent ou de facteurs de risque d'AVC, d'insuffisance coronarienne sévère, d'antécédent de convulsions.

Par ailleurs, il est inutile et probablement dangereux d'associer entre eux deux de ces médicaments, même administrés par voie différente. Rappelons que ces vasoconstricteurs sont déconseillés par voie orale pendant toute la grossesse, et que leur utilisation par voie nasale doit être très restrictive – cf QdN 2004 (Afssaps 15 décembre 2011).

Un essai de morbi-mortalité de phase III de **aliskiren** (RASILEZ®), antihypertenseur inhibiteur direct de la rénine, conduit chez des diabétiques de type 2 présentant une altération de la fonction rénale et au moins un facteur de risque cardiovasculaire, a été suspendu devant les résultats de l'analyse intermédiaire programmée. Celle-ci montrait, comparativement au placebo, l'absence d'effet bénéfique ainsi qu'un taux élevé d'évènements cardiovasculaires et d'insuffisances rénales sévères parfois fatales. Une analyse des données de sécurité disponibles pour aliskiren est en cours au niveau européen. Dans l'attente des résultats, l'Afssaps recommande une grande prudence vis à vis de l'utilisation de l'aliskiren dans les situations à risque identifiées : co-traitement par IEC ou ARAII, diabète de type 2 avec albuminurie, insuffisance rénale modérée à sévère, antécédent d'AVC, maladie cardiovasculaire notamment ischémique (Afssaps 22 décembre 2011).

Fin janvier 2012, suite à la publication des résultats intermédiaires de l'étude citée ci-dessus, l'Afssaps invite, dans un nouveau communiqué, les professionnels de santé à revoir sans urgence leurs patients diabétiques afin d'arrêter le traitement par aliskiren en cas de co-prescription d'IEC et d'ARAII et ne pas instaurer de nouveau traitement (Afssaps 23 janvier 2012).

Effets digestifs

Certains médicaments utilisés au long cours peuvent être la cause d'hypertrophie des tissus gingivaux : antiépileptiques tels que la **phénytoïne**, la plupart des **inhibiteurs calciques**, immunosuppresseurs tels que la **ciclosporine**. Les patients jeunes semblent plus souvent exposés. Une mauvaise hygiène buccodentaire et une inflammation préexistante sont des facteurs aggravants. Quand cela est possible, l'arrêt du médicament en cause ou la diminution des doses permet le plus souvent la disparition des troubles (Prescrire Juin 2011).

Un nombre croissant de personnes a recours à la **pratique du blanchiment des dents**. Les produits utilisés peuvent entraîner une hypersensibilité des dents, une altération fragilisante de l'émail, une irritation caustique des muqueuses. Ces effets secondaires s'observent surtout si le traitement est renouvelé fréquemment et si le produit utilisé contient du peroxyde

d'hydrogène à une concentration supérieure à 0,1%. En cas d'expositions trop longues ou trop fréquentes, il existe de plus un risque de recoloration plus rapide des dents. La réglementation européenne concernant ces produits est modifiée et réserve dorénavant les produits contenant 0,1 à 6% de peroxyde d'oxygène à l'usage exclusif des chirurgiens dentistes pour des patients adultes. Les autorités sanitaires rappellent que le blanchiment des dents ne doit pas être renouvelé trop fréquemment (*Afssaps 5 décembre 2011*).

Effets gynécologiques et grossesse

D'après une revue de la littérature Prescrire, les études publiées sur **inhibiteurs de la pompe à protons** (IPP) et grossesse ne montrent pas d'augmentation significative du risque global de malformation lors d'exposition au premier trimestre. En particulier, ce risque n'est pas augmenté avec **l'oméprazole** qui est l'IPP le plus ancien et le mieux évalué chez les femmes enceintes (*Prescrire Avril 2011*).

Les **parabènes** sont des substances utilisées comme conservateurs dans près de 400 spécialités pharmaceutiques en France, pour éviter la contamination microbiologique et empêcher la dégradation des principes actifs. Ils sont classés comme excipients « à effet notoire » en raison de leur risque allergisant. L'analyse des études expérimentales par un groupe d'experts ad hoc a conclu à une faible probabilité de risque cancérigène, et des études chez l'animal ont mis en évidence un possible effet sur la fertilité masculine. Il ne semble pas possible de proposer aujourd'hui des alternatives chimiques ayant un meilleur profil de sécurité et une efficacité de conservation égale aux parabènes. Cependant, le signal concernant la fertilité masculine après exposition durant l'enfance est apparu important à documenter. L'Afssaps a contacté les titulaires d'AMM pour les inciter à mettre en place une étude ad hoc chez l'animal. Cette étude est en cours, menée par un organisme de recherche indépendant (*Afssaps 23 mai 2011*).

La solution buvable à base de **lopinavir** et de **ritonavir** (KALETRA®) présente un danger pour les nouveau-nés et les prématurés. L'Agence Etats-unienne du médicament a recensé 10 notifications d'effets indésirables, dont 8 chez des prématurés, de type troubles cardiaques, acidose lactique, insuffisance rénale aiguë, dépression du système nerveux central et troubles respiratoires voire décès. L'alcool, utilisé comme excipient et présent à 42%, inhibe le métabolisme d'un autre excipient, le propylène glycol, avec risque d'accumulation. En France, le médicament conserve la même composition et n'est pas indiqué chez les moins de 2 ans. Cette limite d'âge doit être formellement respectée (*Prescrire Juin 2011*).

La **benzophénone-3** ou **oxybenzone** est utilisée comme filtre UV dans les produits cosmétiques et suspectée d'être un perturbateur endocrinien sur la base d'une faible activité sur les récepteurs estrogéniques alpha dans une étude. Une évaluation européenne conduite en 2008 a conclu à la nécessité de restreindre de 10% à 6% sa concentration dans les produits. En 2011, l'évaluation de l'Afssaps a montré que cette concentration de 6% n'assurait pas une sécurité maximale chez les enfants. En conséquence, l'Afssaps limite l'incorporation de l'oxybenzone dans les cosmétiques à 6% en tant que filtre UV, et préconise de ne pas les utiliser chez les enfants de moins de 10 ans (*Afssaps 8 juillet 2011*).

Une surveillance accrue est recommandée chez les bébés exposés in utero aux **neuroleptiques** qui peuvent présenter dès la naissance ou au cours du premier mois de vie des signes d'imprégnation ou de sevrage de type agitation, tremblements, hypo- ou hypertonie, difficultés d'alimentation ou détresse respiratoire pouvant conduire à l'hospitalisation (*Prescrire Juillet 2011*).

L'exposition in utero au **diéthylstilbestrol** (DES) conduirait à des effets psychiques. C'est le résultat d'une synthèse réalisée par *Prescrire* à partir des résultats d'études épidémiologiques mais de faible niveau de preuve. Les épisodes dépressifs seraient 1,5 fois plus fréquents chez

les femmes ayant été exposées in utero au DES que chez celles non exposées. Les données sont peu nombreuses chez les hommes (*Prescrire Juillet 2011*).

En mars 2011, l'Agence Etats-Unienne du médicament (FDA) a mis en garde quant au risque de fentes palatines liées à l'exposition in utero au **topiramate** (EPITOMAX®) à partir des données du registre Nord-Américain des grossesses sous antiépileptiques. La prévalence des fentes palatines chez les enfants de mères traitées au topiramate a été estimée à 1,4% versus 0,38 à 0,55% chez les enfants de mères traitées par un autre antiépileptique (*Prescrire Septembre 2011*).

Des effets indésirables cardiovasculaires graves (troubles du rythme cardiaque, infarctus du myocarde, œdèmes pulmonaires, hypertensions artérielles et tachycardies) ont été notifiés entre 1998 et 2009 aux Etats-Unis avec la **terbutaline** utilisée en obstétrique comme tocolytique dans les menaces d'accouchement prématuré. En France, l'HAS a rendu en avril 2011 un avis défavorable au maintien de l'inscription de la spécialité BRICANYL® en solution injectable sur la liste des spécialités remboursables dans l'indication « menace d'accouchement prématuré » (*Prescrire Septembre 2011*).

Des symptômes de ménopause à l'arrêt du **traitement hormonal substitutif THS** (estrogènes et gestogènes) ont été observés chez les femmes incluses dans l'essai WHI (*Women's Health Initiative*) visant à comparer une formule de THS (associant des estrogènes équilibrés conjugués et de la médroxyprogestérone) à un placebo. Les résultats d'un questionnaire adressé aux femmes incluses dans l'essai, un an après en moyenne, ont montré que l'arrêt du THS s'est accompagné de l'apparition de symptômes de ménopause 4 fois plus nombreux chez des femmes souffrant de ces symptômes avant instauration du traitement et 7 fois plus nombreux chez les femmes qui n'en avaient pas auparavant. Ces résultats incitent à ne pas instaurer de THS chez des femmes sans symptômes de ménopause et à le prescrire à la plus petite dose efficace et pour une courte durée chez les autres. Ces effets viennent s'ajouter à l'excès de risque cardiovasculaire et de cancer du sein lié à la poursuite du traitement – cf. QdN 2005 et 2008 (*Prescrire Septembre 2011*).

L'exposition in utero au **tramadol** en fin de grossesse entraîne des syndromes de sevrage parfois graves chez les nouveau-nés. Les symptômes observés ont été des hypoglycémies, des mouvements saccadés, anormaux, des convulsions et une hyperexcitabilité. Ces effets ne sont pas notés dans le RCP des spécialités renfermant du tramadol (*Prescrire Novembre 2011*).

Effets hématologiques et sur l'hémostase

Les autorités sanitaires européennes ont pris connaissance des résultats de la nouvelle analyse d'une cohorte danoise, publiés le 26 octobre 2011 dans le BMJ, et ont conclu que le risque de thrombose veineuse avec les contraceptifs oraux de 3^{ème} (contenant du **désogestrel** ou du **gestodène**) ou de 4^{ème} génération (contenant de la **drosprénone**) est 2 fois plus élevé que celui observé avec les contraceptifs de 2^{ème} génération (contenant du lévonorgestrel). Le rapport bénéfice/risque des contraceptifs reste toutefois positif quel que soit le progestatif utilisé –cf QdN 2010 (*Afssaps 14 novembre 2011*).

Effets hépatiques

La **dronédarone** (MULTAQ®) est un antiarythmique autorisé en Europe depuis 2009 pour le traitement de la fibrillation auriculaire non permanente ou la prévention des récurrences. Plusieurs cas d'atteintes hépatiques, dont 2 avec insuffisances hépatiques ayant nécessité une transplantation, ont été signalés dans le cadre du PGR européen. Un suivi hépatique est maintenant recommandé, avant traitement par dronédarone, après une semaine puis un mois

de traitement, puis tous les mois pendant 6 mois, puis à 9 et 12 mois et régulièrement par la suite.

Toute augmentation vérifiée des ASAT supérieure ou égale à 3 fois la limite supérieure de la normale devra faire interrompre le traitement par dronédarone (*Afssaps 21 janvier et 7 octobre 2011*).

La **nitrofurantoïne** (FURADOINE®, FURADANTINE®, MICRODOINE®) est un antibactérien urinaire de la famille des nitrofuranes. Une enquête nationale de pharmacovigilance avait conduit à communiquer en 2006 auprès des professionnels de santé sur le risque d'effets indésirables graves principalement pulmonaires et hépatiques lors de traitements prolongés. De nouveaux cas ayant été rapportés depuis, l'Afssaps a considéré que la sécurité d'emploi de la nitrofurantoïne n'était plus compatible avec l'utilisation prolongée. L'AMM n'est maintenue que dans le traitement curatif d'une cystite documentée, en l'absence d'alternative par voie orale. L'information concernant les risques hépatique et pulmonaire est par ailleurs renforcée dans le RCP (*Afssaps 7 février et 7 juillet 2011*).

Depuis la décision de la Commission Européenne d'octobre 2009 ayant maintenu l'AMM des médicaments contenant du **nimésulide** (NEXEN® et génériques), 3 cas graves d'hépatites ont été rapportés en France chez des patients traités pendant une période supérieure à celle recommandée. En mars 2011, dans l'attente de la réévaluation européenne du bénéfice/risque, la France a rappelé les recommandations visant à en limiter la toxicité: prescription uniquement en seconde intention, à posologie minimale efficace et pour une durée inférieure à 15 jours, contre-indication chez les alcooliques et toxicomanes ainsi qu'en association à d'autres hépatotoxiques, arrêt du nimésulide si fièvre et/ou manifestations grippales – cf QdN 2005 et 2007. L'Europe a finalement considéré que le rapport B/R n'était favorable que dans les seules indications relevant d'un traitement de courte durée de la douleur (douleur aiguë, dysménorrhée) et supprimé l'indication dans l'arthrose. La France a déposé un recours devant la commission européenne, considérant que le rapport B/R du nimésulide est défavorable pour l'ensemble des indications actuelles (*Afssaps 29 mars 2011 et Com. AMM 7 juillet 2011*).

L'Afssaps a mis en garde contre le risque d'atteintes hépatiques rares mais graves (cas d'hépatites greffées et de décès) lors d'un traitement du surpoids ou de l'obésité par **orlistat** (ALLI®, XENICAL®). L'Afssaps a décidé de réévaluer le rapport bénéfice/risque de ces deux produits.

Dans l'attente des résultats de cette réévaluation, elle rappelle la nécessité de respecter strictement les indications, d'informer les patients du risque et des symptômes d'hépatite, de réaliser un bilan hépatique si symptôme et d'arrêter l'orlistat en cas d'anomalie de ce dernier – cf QdN 2009 et 2010 (*Afssaps 23 et 29 septembre 2011*).

Par ailleurs, une étude menée en 2011 à partir d'une base d'assurance maladie canadienne a montré des insuffisances rénales aiguës plus fréquentes avec la prise d'**orlistat** (XENICAL®). Le mécanisme est lié à l'hyperoxalurie. Les néphropathies à l'oxalate sont mentionnées dans le RCP (*Prescrire Décembre 2011*).

Le **paracétamol** expose parfois à des hépatites fulminantes même en l'absence de surdose : c'est ce qui ressort d'une étude rétrospective menée entre 2005 et 2007 dans 7 pays européens (France, Grèce, Irlande, Italie, Pays-Bas, Portugal et Royaume-Uni). Cette étude avait pour objectif de recenser les patients en attente d'une transplantation hépatique pour hépatite fulminante. Les résultats de cette étude sont à rapprocher de ceux de deux autres études qui montraient une augmentation dose-dépendante des transaminases sous paracétamol – cf QdN 2006, et la toxicité du paracétamol IV à dose « thérapeutique » sur des terrains à risque (dénutrition, insuffisance rénale) – cf QdN 2008. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures (*Prescrire Novembre 2011*).

Le CRPV de Dijon s'est intéressé aux atteintes hépatiques et biliaires imputées au **tramadol** et enregistrées dans la BNPV. 159 cas ont été notifiés dont 16 où le tramadol était le seul médicament suspect (14 atteintes hépatiques cholestatiques ou mixtes et 2 spasmes du

sphincter d'Oddi). Le tramadol était associé dans les 143 autres cas dont 11 avec le paracétamol. Le tramadol pourrait favoriser l'hépatotoxicité du paracétamol en réduisant le stock de glutathion (*Prescrire Novembre 2011*).

Interactions

Le **dabigatran** (PRADAXA®) est un anticoagulant indiqué chez des patients atteints de troubles du rythme cardiaque. La **dronédarone** (MULTAQ®) est un antiarythmisant. Ils sont donc utilisés conjointement chez certains patients. La dronédarone double la concentration sanguine de dabigatran, sans doute par inhibition de la P-Glycoprotéine dont le dabigatran est substrat. L'association a donc été déconseillée et si celle-ci est réalisée, une surveillance étroite du risque hémorragique doit être assurée (*Afssaps 30 avril 2011*).

Des cas d'interactions à l'origine de complications graves liées à un surdosage sont toujours rapportés avec la **colchicine** (COLCHICINE OPOCALCIUM®, COLCHIMAX®). La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite et soumis, de par son métabolisme, à de nombreuses interactions et contre-indications. Il est rappelé de se référer au RCP pour : évaluer le risque d'interaction (macrolides, pristinamycine, AVK, statines, antirétroviraux inhibiteurs des protéases), respecter les contre-indications et l'adaptation posologique chez le sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique, respecter strictement les indications, être attentif aux premiers signes de surdosage et contrôler les paramètres biologiques au moindre signe (*Afssaps 30 avril et 26 septembre 2011*).

L'association de l'**acide fusidique** avec une **statine**, auparavant déconseillée, a maintenant un double niveau de contrainte. La contre-indication s'applique aux indications cutanées, de durée brève, durant laquelle la statine peut être interrompue. En revanche, l'association est seulement déconseillée dans les indications ostéo-articulaires, l'arrêt prolongé d'un traitement par statine n'étant pas recommandé (*Afssaps 22 juillet 2011*).

REVIA® (**naltrexone**) est indiqué dans le traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcool-dépendants. La contre-indication de l'association à la méthadone a été ajoutée au RCP en raison d'un risque de sevrage par effet antagoniste (*Afssaps 22 juillet 2011, laboratoires Bouchara-Recordati 28 septembre 2011*).

Une interaction possible entre le **clopidogrel** (PLAVIX®) et les **inhibiteurs de la pompe à protons** (oméprazole, lanzoprazole, esoméprazole, pantoprazole, rabéprazole) qui pourrait diminuer l'efficacité du clopidogrel a été suggérée – cf QdN 2009. Néanmoins ce risque n'est pas à ce jour démontré dans les études épidémiologiques et cliniques : il n'est pas observé d'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients sous IPP. En revanche, le risque de saignement ou de récurrence de l'ulcère gastrique est majoré en l'absence d'IPP chez les patients prenant une double thérapie antiagrégante associant clopidogrel et aspirine. Par mesure de précaution, l'interaction reste encore mentionnée dans l'AMM de ces médicaments (*Afssaps 22 juillet 2011*).

Effets métaboliques

Le **méthylphénidate** (RITALINE®), psychostimulant amphotaminique indiqué dans l'hyperactivité, freine la croissance d'environ 1 cm à 1,5 cm par an d'après les études, vraisemblablement par diminution de l'appétit et par nausées, vomissements et perte de poids. Après arrêt du médicament, un rattrapage de la croissance est constaté dans un délai de deux ans. Les deux autres psychostimulants prescrits dans l'hyperactivité, l'atomoxétine et la dexamfétamine, auraient les mêmes effets sur la croissance (*Prescrire Février 2011*).

Considérant l'existence d'alternatives thérapeutiques, l'Afssaps a suspendu en mai 2011 le **kétoconazole** administré par voie orale (NIZORAL®) indiqué dans les infections fongiques, et engagé une procédure européenne de réévaluation de son rapport bénéfice/risque. Cette mesure ne s'applique pas au kétoconazole par voie locale, étant donné son faible passage systémique et l'absence de cas rapporté de toxicité hépatique avec cette voie. Néanmoins, le kétoconazole oral, actuellement utilisé hors AMM et recommandé par l'HAS dans certains syndromes de Cushing, bénéficiera d'une ATU nominative pour cette indication, dans l'attente également d'une réévaluation européenne spécifique à l'indication (*Afssaps 6 juin 2011*).

Le **tramadol** peut provoquer des hypoglycémies dès les premiers jours de traitement pouvant aller jusqu'au coma hypoglycémique et aux convulsions. Ces observations ont été relevées chez des patients de 70 ans en moyenne et présentant des facteurs de risque d'hypoglycémie. Elles ne sont pas notées dans le RCP –cf QdN 2004 (*Prescrire Novembre 2011*).

Effets neurologiques

Les données françaises actualisées de pharmacovigilance montrent 25 cas de narcolepsie rapportés chez les 5,7 millions de personnes ayant reçu un **vaccin pandémique contre la grippe A(H1N1)** (PANDEMRIX® ou PANENZA®), dont 11 chez des enfants âgés de moins de 16 ans. Le nombre de cas rapportés chez les adolescents vaccinés est légèrement supérieur au nombre de cas attendus dans cette tranche d'âge. En analyse globale, le nombre de cas observés n'est pas supérieur à celui attendu dans la population générale hors vaccination contre la grippe A(H1N1). La réévaluation du rapport bénéfice/risque de Pandemrix® incluant l'étude des résultats de l'étude européenne cas-témoins multicentrique, a jugé que le rapport bénéfice/risque du vaccin restait positif. Cependant, elle recommande d'en restreindre l'utilisation chez les moins de 20 ans (*Afssaps 4 avril et 22 juillet 2011*).

La commission d'AMM a réexaminé le rapport bénéfice/risque de la **trimétazidine** (VASTAREL® et génériques) autorisée en France depuis 1978 et considéré qu'il n'existait pas de bénéfice avéré à l'heure actuelle dans ses 3 indications. De plus, des effets secondaires, principalement neurologiques, sont bien documentés – cf QdN 2006, 2008 et 2010. Ainsi, la suspension de l'AMM de la trimétazidine a été recommandée. L'EMA a été saisie, car ce produit est commercialisé dans une vingtaine de pays européens (*Afssaps 8 avril 2011*).

La réévaluation française du rapport bénéfice/risque de l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent des spécialités à base de **métoclopramide** = PRIMPERAN a conclu à un profil de risque défavorable (risques d'effets neurologiques/extrapyréramidaux versus efficacité insuffisante). La commission d'AMM a recommandé d'étendre la contre-indication du métoclopramide aux enfants en dessous de 18 ans.

Par ailleurs, la réévaluation de la balance bénéfice/risque sera également conduite chez le sujet âgé en raison notamment du risque d'effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires potentiellement graves – cf QdN 2007, 2009 et 2010 (*Afssaps Com. AMM 14 octobre 2011*).

Anomalies cérébrales et mouvements anormaux (dystonies, dyskinésies, hypertonie) ont été rajoutés au RCP de la spécialité antiépileptique SABRIL® (**vigabatrin**). Ces effets ont été observés chez des enfants traités pour spasmes infantiles (*Prescrire Octobre 2011*).

La réévaluation européenne des **suppositoires terpéniques** (à base de camphre, cinéole, niaouli, thym sauvage, terpinol, terpine, citral, menthol, huiles essentielles d'aiguilles de pin, d'eucalyptus et de térébenthine) a conclu à un bénéfice/risque non favorable chez l'enfant de moins de 30 mois ou présentant des antécédents de convulsions fébriles ou d'épilepsie. En effet, leur efficacité n'est pas clairement démontrée et ils présentent des risques de complications neurologiques (convulsions, somnolence, agitation), notamment en cas

d'antécédents convulsifs. Ces suppositoires sont désormais contre-indiqués chez ces enfants, à l'instar des voies d'administration cutanée et nasale –cf QdN 2010 (*Afssaps 9 novembre 2011*).

Effets oculaires

De rares cas graves de kératite et de kératite ulcéreuse ont été rapportés durant les essais cliniques et depuis la commercialisation du **panitumumab** (VECTIBIX®), inhibiteur de l'EGFR indiqué en monothérapie dans certains cancers colorectaux métastatiques. En raison d'un risque de déficience visuelle permanente, il s'agit d'une urgence ophtalmologique. Si le diagnostic de kératite est confirmé, il doit conduire à suspendre ou arrêter le VECTIBIX® et à peser soigneusement les bénéfices et les risques de ce traitement avant de le reprendre. A noter que des atteintes similaires ont été rapportées avec d'autres inhibiteurs de l'EGFR (*Afssaps 10 juin 2011*).

Des effets indésirables oculaires de type allergique (eczéma de contact, œdème palpébral) sont notifiés lors de l'utilisation de **pommades ophtalmiques à base d'oxyde jaune mercurique** (POMMADE MAURICE 2.5%, OXYDE MERCURIQUE JAUNE 1%, OPHTERGINE® 1%). Une réévaluation de ces produits anciens a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable et proposé le retrait de leur AMM (*Afssaps Com. AMM 1^{er} décembre 2011*).

Des complications cornéennes graves (kératites et ulcères cornéens) ont été ajoutées dans le RCP de la spécialité INDOCOLLYRE® (**indométacine**) en plus des effets indésirables oculaires (sensations de brûlures, picotements, troubles de la vision) généralement bénins et transitoires. Le risque d'ulcère cornéen est par ailleurs déjà mentionné dans les RCP de collyres à base de **diclofénac** (VOLTARENE® et DICLOCED®) (*Prescrire Décembre 2011*).

L'analyse des données du rapport périodique de pharmacovigilance du **tadalafil** (CIALIS®, ADCIRCA®) a confirmé la survenue de troubles auditifs et visuels. Les troubles auditifs étaient des acouphènes, des vertiges, de l'inconfort auditif et des surdités uni- ou bi- latérales, parfois brutales ou transitoires -cf QdN 2008. Les troubles visuels graves étaient des diminutions de l'acuité visuelle allant jusqu'à la cécité, des visions troubles, des anomalies du champ visuel et des cataractes – cf QdN 2006 (*Prescrire Mars 2011*).

Effets ostéo-musculaires

Le **bévacizumab** (AVASTIN®) est un anticorps monoclonal inhibiteur de l'action du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), qui présente une importante activité antitumorale sur des cancers humains, dont les cancers du côlon, du sein, du pancréas et de la prostate. Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités ; la majorité avait reçu précédemment ou de façon concomitante des biphosphonates par voie IV. Le bévacizumab peut être un facteur de risque additionnel. Un examen bucco-dentaire et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant d'instaurer un traitement par bevacizumab. A rapprocher de l'augmentation du risque détectée dans les mêmes conditions avec l'imatinib (SUTENT®), autre anticorps antitumoral, inhibiteur des récepteurs à protéines kinases en particulier des récepteurs du VEGF –cf QdN 2010 (*Afssaps 28 janvier 2011*).

La pharmacovigilance européenne a conclu que le risque de fracture atypique du fémur constituait un risque associé à l'ensemble des médicaments de la classe des **biphosphonates**, indiqués dans le traitement de l'ostéoporose. Ce risque sera donc mentionné au RCP de tous ces médicaments, alors qu'il ne l'était jusqu'à présent que dans ceux contenant de l'alendronate. Le rapport bénéfice/risque de la classe reste considéré comme positif, cependant il faut réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement, notamment après 5 années et plus d'utilisation– cf QdN 2008 (*Afssaps 30 avril et 5 décembre 2011*).

La prise au long cours d'**inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** augmenterait le risque de fractures. Ce risque serait augmenté, d'après les études, avec l'âge, la dose et la durée d'exposition. D'autres études ont montré un lien entre IPP et baisse de la densité osseuse – cf QdN 2009 (*Prescrire Juin 2011*).

En février 2011, l'Agence Etats-Unienne du médicament a publié des informations nouvelles à propos des effets indésirables graves à distance du lieu de l'injection de **toxine botulique**. Au cours du premier semestre 2010, 6 décès, 18 cas avec séquelles et 100 autres observations d'effets indésirables graves ont été notifiés aux Etats-Unis. Il s'agissait de paralysies musculaires entraînant des troubles de la déglutition, de la phonation, de la respiration et des incontinences qui ont duré parfois plusieurs mois – cf QdN 2007 (*Prescrire Septembre 2011*).

Effets psychiques

La **4-fluoroamphétamine (4-FA)**, drogue de synthèse appartenant à la famille des amphétamines, présente des effets et risques toxiques proches de ceux de l'amphétamine ou de la MDMA (ecstasy). Elle est consommée dans des contextes récréatifs ou festifs. Sur proposition de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes, la 4-FA a été inscrite sur la liste de stupéfiants (*Afssaps 16 mars 2011*).

A l'occasion de la journée mondiale du Parkinson, l'Afssaps a diffusé un document d'information à destination des patients et de leur entourage sur les risques, notamment les troubles compulsifs du comportement, associés aux médicaments « dopaminergiques » (**lévodopa** et **agonistes dopaminergiques**). Il s'agit d'effets de classe : tendance à jouer excessivement à des jeux d'argent, à faire des achats excessifs et coûteux, à manger de manière compulsive, à éprouver une augmentation inhabituelle des désirs sexuels... Le dépliant, élaboré avec des médecins neurologues et des associations de patients, est destiné à faciliter le dialogue avec le médecin afin d'encourager le patient ou son entourage à signaler ces effets, généralement réversibles après diminution des doses ou modification du traitement – cf QdN 2008 et 2009 (*Afssaps 11 avril 2011*).

L'apparition de troubles psychiques chez des patients traités par **montélukast (SINGULAIR®)**, anti-inflammatoire antagoniste des récepteurs aux leukotriènes, doit faire évoquer le rôle du médicament. 461 observations d'effets indésirables avec le montélukast dont 31,4% de troubles psychiques (nervosité, insomnie, cauchemars, agressivité, hallucinations, agitation) ont été rapportées en Espagne. La majorité concernait des enfants de moins de 12 ans. Ils sont signalés dans le RCP (*Prescrire Novembre 2011*).

La **varénicline (CHAMPIX®)** expose à des effets indésirables graves, notamment neuropsychiques (suicides, idées suicidaires, tentatives de suicide, dépressions graves, agressivité, homicides, abus sexuel) et cardiovasculaires (accidents vasculaires cérébraux, embolies pulmonaires) ; c'est ce qui ressort du bilan de l'Afssaps publié en août 2011 portant sur les 46 premiers mois de commercialisation du médicament. Selon l'Afssaps, la responsabilité de la varénicline est difficile à distinguer de celle liée à la consommation de tabac ou au sevrage tabagique. Ce médicament est totalement déremboursé dans le sevrage tabagique depuis le 30 juin 2011 – cf QdN 2007 et 2008 (*Prescrire Décembre 2011*).

Effets pulmonaires et respiratoires

La **daptomycine (CUBICIN®)** est un lipopeptide actif uniquement sur les bactéries à Gram positif, indiqué dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et certaines endocardites infectieuses. Depuis son AMM en 2006, des cas de pneumopathies à

éosinophiles et d'éosinophilies pulmonaires ont été rapportés à son utilisation, l'éosinophilie sanguine pouvant être normale ou augmentée. Une reconnaissance rapide permet d'éviter les cas graves avec une prise en charge adaptée qui comprend l'arrêt du médicament et souvent le recours à une corticothérapie (*Afssaps 2 février 2011*).

Le **dasatinib** (SPRYCEL®) est un antinéoplasique inhibiteur de protéine kinases actif sur différentes lignées cellulaires leucémiques. 13 cas d'hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP), survenues dans un délai de 8 mois à 5 ans, ont été signalés dans la base nationale française de pharmacovigilance. La base de données des cas internationaux recensés par la firme BMS a retrouvé 51 cas d'HTAP dont 12 précapillaires diagnostiquées par cathétérisme cardiaque droit, des cas sont survenus après plus d'un an de traitement. Des améliorations des paramètres cliniques et hémodynamiques ont pu être observées après arrêt du dasatinib. Le RCP mentionnait déjà l'HTAP comme un effet indésirable fréquent, des recommandations de prise en charge y figurent désormais : échocardiographie avant traitement si symptôme ou facteur de risque cardiopulmonaire ; réduction de dose ou arrêt du dasatinib et explorations complémentaires si dyspnée ou fatigue ; si aucune explication n'est trouvée et si les symptômes persistent, envisager le diagnostic d'HTAP ; si l'HTAP est confirmée, arrêt définitif du dasatinib (*Afssaps 18, 27 avril et 9 septembre 2011*).

Effets rénaux

Une mise au point sur le bon usage des **aminosides** administrés par voie injectable : **gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine**, a été publiée par l'Afssaps. Elle rappelle que les aminosides sont indiqués dans la grande majorité des situations pour une durée inférieure ou égale à 5 jours en raison de leur rapport bénéfice/sécurité d'emploi (activité bactéricide/toxicité corrélée à la durée de traitement). En effet, les risques de toxicité rénale et auditive augmentent pour les durées de traitement supérieures à 5-7 jours, même chez le sujet sain, et ils sont majorés chez l'insuffisant rénal (*Afssaps mars 2011*).

Tumeurs/cancers

La **pioglitazone** (ACTOS®, COMPETACT®), indiquée dans le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques de type 2, a été suspectée d'augmenter le risque de cancer de la vessie des patients traités. L'Afssaps a lancé avec la CNAM une large étude de cohorte rétrospective chez plus de 155 000 patients diabétiques traités en France entre 2006 et 2009, dont les résultats rendus publics en juin 2011 ont confirmé une faible augmentation de ce risque. Le bénéfice/risque de ce produit a été considéré comme défavorable par la commission d'AMM, conduisant à la suspension de ce produit en France à dater du 11 juillet 2011. Cette suspension a été maintenue après un avis opposé du comité scientifique de l'Agence Européenne (CMUH) qui a seulement recommandé quelques restrictions d'utilisation et demandé au laboratoire Takeda de mener une étude épidémiologique complémentaire. Dans l'attente de la décision contraignante de la Commission Européenne, l'Afssaps se prépare à identifier correctement les patients qui pourraient bénéficier de la pioglitazone et à mettre en place des mesures de prescription, délivrance et surveillance adéquates – cf QdN 2007 et 2010 (*Afssaps 19 avril, 10 juin, 22 et 27 juillet, 16 septembre et 4 novembre 2011*).

Le laboratoire commercialisant le **dutastéride** (AVODART®) pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate a renoncé à demander son indication dans le cancer de la prostate en raison de l'identification d'un risque augmenté de cancer de la prostate de haut grade (c'est à dire évolutifs) au cours des 3^{ème} et 4^{ème} années de traitement. Ce même risque a été retrouvé dans un essai de 7 ans avec le **finastéride** (CHIBRO-PROSCAR®). Balance

bénéfice/risque à prendre en compte pour chaque patient et études futures à suivre de près (*Prescrire Juin 2011*).

Le **lénalidomide** (REVLIMID®) est un immunomodulateur indiqué en association avec la dexaméthasone en seconde ligne dans le myélome multiple. Une incidence 4 fois plus élevée de seconds cancers primitifs a été observée chez les patients traités par lénalidomide par rapport aux témoins dans les études cliniques menées dans le myélome multiple de novo. Dans l'indication de l'AMM, l'augmentation des cancers secondaires est moindre (RR 2,9 sous lénalidomide / témoin).

Il s'agit principalement d'épithéliomes baso- ou spinocellulaires non invasifs, ou de tumeurs solides. La prescription du lénalidomide doit donc respecter strictement l'indication de l'AMM (*Afssaps 2 mai, 14 octobre et 25 novembre 2011*).

Mésusages

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

La seule indication de VISTIDE® (**cidofovir**) est la rétinite à cytomégalovirus chez les adultes atteints de SIDA ne présentant pas d'insuffisance rénale. L'administration doit être faite par perfusion intraveineuse. Une augmentation du nombre des effets indésirables a été associée à l'utilisation hors-AMM de cidofovir dans des indications et/ou par des voies d'administration non approuvées. Il s'agit principalement d'effets rénaux, oculaires et de neutropénies. La majorité des effets indésirables oculaires était associée à une utilisation intra-oculaire. De plus, des lésions érosives douloureuses et une toxicité rénale systémique ont été rapportées suite à l'application locale de cidofovir après que le produit ait été reformulé sous forme de crème ou de pommade.

Des patients atteints de pathologies graves et pouvant menacer le pronostic vital sont décédés dans le cadre de tels mésusages (*Afssaps 14 janvier 2011*).

De nouveaux cas de malaises ont été signalés chez des nourrissons lors de l'administration de **UVESTEROL VITAMINE ADEC®** ou de **UVESTEROL D 1500 UI/ml**, conduisant l'Afssaps, pour la seconde fois depuis 2006, à rappeler les modes d'administration de ces médicaments : dilution dans un peu d'eau ou de lait puis administration dans une tétine chez le nouveau-né prématuré, dans une tétine ou un biberon de faible volume en cas de reflux gastro-oesophagien, utilisation impérative de la seringue pour administration orale fournie avec le flacon dans les autres cas, administration lente chez un enfant installé en position semi-assise – cf QdN 2006. De nouvelles actions correctrices ont été demandées au laboratoire Crinex afin de minimiser ce risque (*Afssaps 18 mars et 26 mai 2011*).

Le **baclofène** (LIORESAL® et génériques) est un myorelaxant d'action centrale autorisé depuis 1975 dans le traitement des contractures musculaires involontaires (spasticité de certaines affections neurologiques). L'analogie structurale du baclofène avec l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), neurotransmetteur dont le rôle serait important dans les addictions, a conduit des praticiens à l'utiliser dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, avec une posologie souvent très supérieure à celle préconisée dans les spasticités. Les études disponibles en juin 2011 ne permettent pas de statuer sur l'efficacité de ce médicament dans l'alcoolodépendance, aussi l'Afssaps s'est prononcée en faveur d'une étude clinique du baclofène à la dose de 90 mg/j pour le traitement de l'alcoolodépendance. L'Afssaps a mis en garde quant à cette utilisation hors AMM du baclofène dans cette indication, et mis en place un suivi renforcé de pharmacovigilance du baclofène incitant à la déclaration, particulièrement dans le cadre de l'alcoolodépendance. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont la somnolence, l'état confusionnel et les nausées. D'autres sont spécifiquement prévisibles chez les patients alcoolodépendants : abaissement du seuil épileptogène, hyponatrémie, syndrome sérotoninergique, hémorragies digestives, atteintes hépatiques et risque de sédation majorée en cas de prise simultanée d'alcool (*Afssaps 6 juin 2011*).

Le **topiramate** (EPITOMAX®) est uniquement indiqué comme antiépileptique et antimigraineux. L’Afssaps a été informée du détournement de son usage vers une utilisation à visée amaigrissante. L’Agence rappelle ses principaux effets indésirables : diminution d’efficacité de la contraception estroprogestative, toxicité rénale, oculaire et métabolique (*Afssaps 25 août 2011*).

La **buprénorphine** haut dosage (BHD) est indiquée dans le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. 80% des personnes traitées et remboursées dans cette indication sont sous BHD. Malgré la mise en place en 2006 d’un plan de gestion des risques pour la buprénorphine et ses génériques, certains mésusages persistent (utilisation dans les addictions non opiacées, usage toxicomaniaque, recours à une autre voie que la voie sublinguale). L’Afssaps a élaboré en 2011 une mise au point destinée aux professionnels de santé sur l’initiation et le suivi de ce traitement : intégration du traitement médicamenteux dans une prise en charge globale, la BHD ne doit pas être utilisée dans le traitement des dépendances à des produits non opiacés sauf si co-addiction à un opiacé, la posologie maximale recommandée dans l’AMM est de 16 mg/j (*Afssaps 14 octobre 2011*).

En février 2011, l’Afssaps a été informée du décès d’une patiente après l’administration d’une ampoule de **chlorure de potassium** (KCl) 10% (1g) par voie IVD, par injection trop rapide et sans dilution. Pour diminuer le risque que ce type d’erreur se reproduise, la commission d’AMM a demandé : la réévaluation du bénéfice/risque de l’injection de KCl sans perfusion, une réflexion sur la pertinence de la mise à disposition de poches de KCl pré-diluées, la réévaluation de l’étiquetage des ampoules de KCl (*Afssaps Com. AMM 14 octobre 2011*).

Des médicaments ou des préparations magistrales à fort potentiel éclaircissant sont détournés de leur indication médicale pour assurer une dépigmentation volontaire de la peau. Ils contiennent le plus souvent des **dermocorticoïdes** d’action très forte, de l’**hydroquinone**, voire des **dérivés du mercure** dont l’incorporation est interdite dans les produits cosmétiques. Les risques pour la santé sont en majorité des maladies de peau, mais il peut également y avoir un risque accru de diabète, d’hypertension artérielle, de complications rénales ou neurologiques. Les contrôles effectués en 2009 et 2010 sur 160 produits ont montré 30% et 40% de produits non conformes à la réglementation. L’Afssaps met en garde l’utilisateur potentiel en dehors des prescriptions médicales délivrées pour une maladie de peau. Les produits unifiants ou anti-tâches qui sont autorisés à la vente en France ne sont pas concernés par cette mise en garde (*Afssaps et DGCCRF 16 novembre 2011*).

Des observations d’acidose lactique ont été enregistrées chez des patients chez lesquels il avait été prescrit une association à dose fixe renfermant de la **metformine** et des comprimés de metformine seule. Les doses totales de metformine étaient comprises entre 4 et 5 g par jour au lieu de 3 g au maximum selon le RCP. Les acidoses lactiques peuvent être parfois fatales (*Prescrire Novembre 2011*).

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

Deux cas d’effets indésirables graves évoquant un probable surdosage en **adrénaline** ont été signalés après utilisation de la spécialité LIDOCAINE AGUETTANT ADRENALINE® injectable à la place de XYLOCAINE ADRENALINE® injectable. Ces 2 spécialités qui contiennent la même quantité de lidocaïne présentent une différence de concentration en adrénaline (2 fois plus importante dans la spécialité du laboratoire Aguettant). Par conséquent, ces spécialités ne sont pas substituables (*Afssaps 22 avril 2011*). Il existe un risque exagéré de vasoconstriction locale et un risque hémodynamique général (tachycardie) avec les solutions de lidocaïne adrénalinées à 1/100 000, sans bénéfice additionnel démontré par rapport à une concentration de 1/200 000. Aussi, un avis défavorable au maintien de l’AMM des spécialités Lidocaïne Aguettant® 10 mg/ml et 20 mg/ml adrénalinée a été émis par l’Afssaps (*Afssaps Com. AMM 24 juin 2011*).

Plusieurs cas de confusion entre les ampoules de NEOSYNEPHRINE AP-HP® 5 mg/ml (**phényléphrine**) et de PROSTIGMINE® 0,5 mg/ml (**néostigmine**) ont conduit à des effets

indésirables graves. L'étiquetage de la Néosynéphrine AP-HP® 5 mg/ml a été modifié afin de minimiser ce risque d'erreur (*Afssaps 4 juillet et 11 octobre 2011*).

De nouveaux cas d'effets indésirables graves, parfois d'issue fatale, liés à la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire par voie orale à l'origine d'un surdosage de **méthotrexate** (IMETH®, METHOTREXATE BELLON®, NOVATREX®), ont conduit l'Afssaps à rappeler en juillet 2011 les informations concernant ces produits. Il a par ailleurs été demandé au prescripteur de préciser sur l'ordonnance la posologie en mg/semaine et le jour de la semaine correspondant à la prise hebdomadaire- cf QdN 2008. En pratique, noter sur la boîte lors de la délivrance le jour de la semaine pour la prise du méthotrexate, le nombre de comprimés à prendre et la date de la première prise sont des précautions pour éviter les erreurs. Les signes de surdosage peuvent être repérés (plaie de la peau ou des muqueuses notamment la bouche, diarrhée, fièvre, toux sèche et essoufflement) et incitent le patient à consulter son médecin – cf QdN 2007 (*Afssaps 12 juillet et Prescrire Décembre 2011*).

Confusions dose/volume

22 cas internationaux de surdosage accidentel en **paracétamol** ont été rapportés chez le nouveau-né et le nourrisson lors d'un traitement par paracétamol 10 mg/ml. Les enfants avaient reçu une dose 10 fois plus importante que la dose prescrite, par confusion entre les milligrammes (mg) et les millilitres (ml). Les professionnels de santé ont été incités à la plus grande vigilance pour le PARACETAMOL MACOPHARMA® 10 mg/ml comme ils l'avaient été en 2010 pour le PERFALGAN® Nourrissons et le PARACETAMOL PANPHARMA - cf QdN 2010 (*Afssaps 14 avril 2011*).

Autres mésusages

160 signalements de maltraitance d'enfants de moins de 7 ans avec des médicaments ou de l'alcool ont été déclarés en moyenne par an aux Etats-Unis entre 2000 et 2008. L'âge médian des enfants était de 2 ans et il s'agissait le plus souvent de garçons. Les médicaments en cause étaient des psychotropes, des antalgiques, des médicaments pour le rhume, des antihistaminiques, des laxatifs et des médicaments cardiovasculaires. Ces intoxications ont été parfois mortelles. En France, il y a peu de données : 3 cas de soumission chimique ont été relevés en 2009 avec le clonazépam (1 cas), la niaprazine (1 cas), le zolpidem et la loxapine (1 cas) (*Prescrire Juin 2011*).

Les consommatrices ont été mises en garde contre l'utilisation du produit **MTP KIT®** (**mifépristone** orale, **misoprostol** vaginal) présenté comme un médicament de l'interruption de grossesse et vendu sur internet. Il s'agit d'un médicament illicite (pas d'AMM en France) pour lequel les contrôles des laboratoires de l'Afssaps ont montré une composition inadaptée. En outre, des risques d'infection et d'hémorragie sont associés à sa modalité d'administration (*Afssaps-DGS 19 septembre 2011*).

La vente et la cession au public de la **Gamma-Butyrolactone (GBL)** et du 1,4 butanediol (1,4-BD), qui entrent notamment dans la synthèse du gamma-hydroxybutyrate (GHB ou « drogue du viol ») a été interdite. Cette décision fait suite à une proposition de l'Afssaps en raison d'une augmentation significative de consommation à des fins récréatives ainsi que des cas graves d'intoxication, d'abus et de dépendance (*Afssaps 8 septembre 2011*).

Restrictions d'AMM, suspensions et arrêts de commercialisation

Suspension d'AMM de toutes les spécialités à base de **buflomédil** (buflomédil 150 mg et injectable) en France à compter du 17 février 2011, pour rapport bénéfice/risque jugé défavorable. En effet, leur efficacité est faible, et il y a persistance des risques d'intoxication médicamenteuse volontaire et accidentelle et de mésusages à l'origine d'effets indésirables neurologiques et cardiaques graves, malgré les mesures de minimisation du risque prises en 2006 incluant le retrait des produits les plus fortement dosés (300 mg). La réévaluation

européenne demandée par la France a conclu que les bénéfices présentés ne sont pas supérieurs aux risques et recommandé la suspension d'AMM des médicaments contenant du buflomédil -cf QdN 2006 (*Afssaps 16 février, 26 mai et 17 novembre 2011*).

Retrait de l'AMM de NOCTRAN® 10 mg (**clorazépate dipotassique, acépromazine, acéprométazine**) et de MEPRONIZINE® (**méprobamate, acéprométazine**) respectivement à compter du 27 octobre 2011 et du 10 janvier 2012, en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé insuffisant du fait de l'association de principes actifs, de la persistance d'un mésusage notamment au sein de la population âgée et du risque potentiellement fatal en cas de surdosage volontaire. Une mise au point sur la conduite pratique pour arrêter ces hypnotiques est disponible sur le site de l'Afssaps (*Afssaps 26 mai, 26 juin, 25 juillet et 27 octobre 2011*).

A la suite de la réévaluation nationale du bénéfice/risque des spécialités contenant du **méprobamate** seul (EQUANIL® et génériques) et dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne en cours, l'AMM des spécialités est suspendue en France à dater du 10 janvier 2012. En effet, l'analyse des données du suivi de pharmacovigilance de juillet 2009 à mars 2011 a confirmé les risques graves neurologiques et hépatiques encourus notamment en cas de mésusage, de surdosage et d'utilisation chez le sujet âgé (*Afssaps 26 mai et 5 octobre 2011*).

Adrafinil (OLMIFON®) est un psychostimulant non amphétaminique qui était indiqué dans les troubles de la vigilance, de l'attention et le ralentissement idéomoteur chez le sujet âgé. La réévaluation de ce produit vient de conclure à un rapport bénéfice/risque défavorable et de proposer un retrait d'AMM. Ce médicament a été retiré du marché par la firme et n'est plus disponible depuis septembre 2011 (*Afssaps Com. AMM 1^{er} décembre 2011*).

Les « POPPERS » sont des préparations liquides très volatiles, contenant des **nitrites**, destinées à être inhalées, dont l'utilisation s'est étendue et touche aujourd'hui une population de plus en plus jeune qui les utilise à des fins récréatives. L'augmentation des cas d'intoxications graves, d'atteintes oculaires graves et l'apparition de cas d'abus et de dépendance avérés ont été mis en évidence par les réseaux français d'addicto- et de toxicovigilance qui en avril 2011 avaient colligé 817 cas symptomatiques dont 146 graves. 7 décès ont été notifiés à ces réseaux. Par ailleurs, deux études cliniques récentes font état de la survenue d'anomalies rétinienne et d'une baisse de l'acuité visuelle chez des utilisateurs chroniques. En conséquence, la vente et la cession au public des « poppers » ont été interdites (*Afssaps-DGS 11 juillet 2011*).

L'Afssaps a décidé de ne pas renouveler l'AMM de la poudre PAPS® (**zinc, bismuth, lévomenthol, camphre, acide salicylique, acide borique, huile essentielle de lavande**) qui était indiquée dans le traitement d'appoint du prurit, en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable : bénéfice non démontré, effets indésirables graves neurologiques pour les dérivés terpéniques et sur la fonction de reproduction pour l'acide borique concentré à 9% dans ce produit. Les lots restants ont été rappelés par le laboratoire (*Afssaps 26 mai et 26 juillet 2011*).

XIGRIS® (**drotrécogine alfa activée**) est un médicament qui était indiqué dans le traitement du sepsis sévère avec défaillance multiorganique. Une étude clinique versus placebo a remis en cause son efficacité, ne montrant pas de réduction de la mortalité à 28 jours chez les patients traités.

Ce médicament a été retiré du marché mondial par la firme (*Afssaps 7 novembre 2011*).

Divers

Point d'information sur les médicaments biosimilaires (Afssaps 13 mai 2011)

Un médicament biosimilaire est semblable à un médicament d'origine biologique issu d'une substance dérivée du tissu biologique ou de la matière première d'une source cellulaire

vivante, qui a déjà été autorisé. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Les produits biosimilaires sont autorisés au niveau européen dans un cadre législatif mis en place en 2005. L'AMM est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, et non pas uniquement sur la base de la bioéquivalence comme pour les génériques chimiques.

La démonstration de la similarité nécessite donc de nouveaux essais pré-cliniques et cliniques. Depuis 2006, 14 médicaments biosimilaires correspondant à 3 principes actifs ont été autorisés dans l'Union Européenne : époïétine (en France BINOCRIT®), filgrastime (en France RATIOGRASTIM®, TEVAGRASTIM®, ZARZIO®) et somatropine (en France OMNITROPE®). Comme les génériques, les biosimilaires sont des médicaments moins onéreux que leurs principes.

La production de médicaments biologiques s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants qui présentent une variabilité biologique et des différences de fabrication peuvent donc impacter les propriétés cliniques des produits issus de ces technologies. Les produits de référence n'étant pas identiques aux produits biosimilaires, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques, ne peut s'appliquer automatiquement aux biosimilaires.

Pour un même patient, les changements de traitements entre médicaments déclarés similaires (y compris le médicament de référence) rend difficile le suivi des effets indésirables, en particulier ceux d'origine immunitaire qui peuvent résulter d'un changement, même minime, des protéines synthétisées. En conséquence, pour assurer le suivi de pharmacovigilance et la sécurité des patients, l'Afssaps recommande de changer le moins possible les traitements avec des médicaments biosimilaires chez un même patient.

Déclaration directe des effets indésirables par les patients et associations de patients (Afssaps 15 juin 2011)

Après des phases d'expérimentations, la déclaration d'un effet indésirable liée à un médicament, effectuée directement par le patient et les associations de patients, a été officialisée par la publication de textes réglementaires en application de la loi HPST de 2009 et de la directive européenne de 2010. Elle peut être réalisée sans passer par un professionnel de santé. L'objectif est de détecter des signaux complémentaires à ceux qui sont perçus par ces derniers, avec la volonté de faire participer tous les acteurs du dispositif. La déclaration s'effectue directement auprès du centre régional de pharmacovigilance dont le patient dépend géographiquement. Un formulaire de déclaration ainsi qu'un guide d'utilisation sont à disposition des patients sur internet. Dans tous les cas, il est fortement recommandé de se rapprocher d'un médecin ou d'un pharmacien pour la confirmation de l'effet indésirable et la conduite à tenir.

Liste des médicaments sous surveillance

Une nouvelle présentation des **médicaments sous surveillance et/ou soumis à une réévaluation de la relation bénéfice/risque** est en ligne sur le site de l'Afssaps.

(Lien : <http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/>)

Iatrogénie

Le rapport de l'Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins (ENEIS) menée en 2009 est paru : 374 effets indésirables graves (EIG) liés aux soins ont été identifiés parmi lesquels 47,3% ont été jugés évitables. 160 ont conduit à une hospitalisation. 214 EIG ont été identifiés au cours de l'hospitalisation. Le **médicament** a représenté la **cause majeure d'admission à l'hôpital pour effet indésirable**. Les anticoagulants (antivitamines K 50% héparines de bas poids moléculaire 50%) ont été la cause d'1/3 des EIG médicamenteux à l'origine d'une hospitalisation ou survenant pendant l'hospitalisation (*Prescrire Décembre 2011*).

Des retraits du marché

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

- A** Actos cp *cf. pharmacovigilance*
Agram Gé gélules pdre pour susp buv
Anusol suppositoires
Aranesp sol inj en stylo prérempli à 130µg
Atarax 100 mg/2 ml sol inj
Athymil 10, 30, et 60 mg cp
Atouxx adultes capsules
Atouxx toux sèche adultes sirop
Avadène cp à 2mg/0.05mg
- B** Baypen préparations inj
Béclone susp pour inhalation buccale
Bétanol collyre 0,1 et 0,3%
Biafine émulsion pour application cutanée en flacon pressurisé
Bio-sélénium capsules
Bourdaïne Boiron gélules
Bristopen gélules à 500 mg et Bristopen enfants et nourrissons pdre pour sirop à 250 mg/5 ml
Bristopen sol inj IM
Broncoclar granulés pour susp buv
Broncoclar enfants sirop
Bronchorectine au citral nourrissons, suppositoire
Bronchodermine nourrissons, suppositoires
Bronchodual 100µg/40µg
Buflomédil *cf. pharmacovigilance*
Butazolidine 100mg cp enrobé
- C** Caltrate cp à sucer 500 mg
Caltrate Vitamine D3 cp à sucer 500 mg/400UI
Capergyl capsules
Capsyl capsules molles
Cartéol collyre à 0,5%
Cartéol collyre à 1% et 2% en unidoses
Cartéabak collyre à 1% et 2%
Ceprotin préparation inj
Célançe cp *cf. pharmacovigilance (QDN 2005-2007)*
Cibacalcine préparations inj
Cimipax gélules
Citrocholine sol buv en ampoules
Clamoxyl 1g pdre pour susp buv
Codotussyl toux sèche adultes et Codotussyl toux sèche enfants sirop
Collunovar sol bain de bouche et gargarisme
Collunovar sec cp à sucer
Competact cp pelliculé
Corbionax Gé cp
Corticetine sol pour instillation auriculaire
Coteveten cp
Cycléane 20 et 30 µg cp

- D Daivonex sol pour cuir chevelu
 Daonil faible 1,25 mg cp
 Dermaspraid démangeaison crème
 Dexagrane collyre
 Dexir adulte et Dexir enfant sirop
 Dextroref Gé gélules
 Diacor gélules LP
 Dialgirex Gé gélules
 Diamicron cp à libération modifiée à 30 mg
 Di-Antalvic gélules
 Dicynone cp à 250 mg
 Di Dolko Gé gélules
 Digaol collyre en unidoses
 Dioalgo Gé gélules
 Dolal sol pur application cutanée en flacon de 50g
- E Effacné gel pour application locale à 2,5%
 Epidermine crème
 Eprex sol inj à 1000, 2000 et 4000 UI flacon
 Equanil cp (retrait annoncé de Mepronizine et Equanil à compter du 10/01/12) *cf. pharmacovigilance*
 Erythrocline granulés pour sirop à 250 mg/5 ml et 500 mg/5 ml
 Eupneron sirop
 Evapause capsules molles orales ou vaginales
 Expanfen Gé cp
- F Fluogel gel dentaire
 Fongéryl crème
 Fonzylane cp
 Forcical vitamine D3 cp à croquer, à sucer ou dispersibles
 Frubiose vitamine D sol buv à 1000 UI
 Fungizone 250 mg gélule
- G Gentamycine 0,3% collyre
 Glutril cp bte de 20
 Gynomyk ovules
- H Hexapneumine nourrissons sirop
 Homéofortil cp sublinguaux
 Humex adultes toux sèche Pholcodine et Humex enfants toux sèche Pholcodine sirop
 Humex conjonctivite allergique collyre en flacon
- I Insadol sol buv
 Iskédil sol buv
 Isudrine susp buv en sachets
 Ivemend poudre pour solution pour perfusion
- J Josacine pdres pour susp buv

- L** Lerdertrexate lyophilisat pour usage parentéral à 1g et sol inj à 5g
 Lipiocis sol inj
 Lodoxal collyre en flacon
 Lutéran 2mg cp
 Lysocalmspray sol pour pulvérisation buccale
- M** Mag 2 sol buv en ampoules
 Methergin sol buv
 Methotrexate BELLON sol inj
 Minirin cp à 0,1 et 0,2 mg
 Minoxidil 2% sol pour application cutanée
 Moditen cp
 Mopral lyophilisat pour perfusion
 Motilium 10mg sachet
 Motilium granulés effervescents
 Mucofluid sol pour instillation endotrachéobronchique
 Mucolator pdre pour sol buv en sachets
 Mucospire granulés pour sol buv
 Muphoran sol pour perfusion à l'officine (reste disponible à l'hôpital et rétrocedable)
 Mycostatine cp par voie orale
 Myk crème, poudre et sol pour application locale
- N** Naprosyne cp à 750 mg
 Narbalek cp bte de 35
 Neuropax cp
 Nicorette dispositifs transdermiques à 5 mg/16h
 Niquitin gomme à mâcher à 2 et 4 mg
 Nivaquine cp à 300 mg
 Nizoral cp (reste disponible à l'hôpital dans le cadre d'ATU nominatives pour certains patients atteints du syndrome de Cushing)
 Noctran cp (retrait annoncé de Mepronizine et Equanil à compter du 10/01/12) *cf. pharmacovigilance*
 Nocvalène adultes gélules
 Nortussine adultes sirop
 Notzgaz et Notzgaz enfants gélules
 Notrino adultes gélules et Notrino enfants et nourrissons cp pour susp buv
 Nureflex granulés effervescents à 400 mg
 Nurofen capsules molles à 200 mg
- O** Ogast 30mg gélule
 Oligostim aluminium cp
 Olmifon cp bte de 40 *cf. pharmacovigilance*
 Onsenal gélules à 400 mg
 Ophtacalm collyre en flacon multidoses
 Orbénine sol inj IM
 Ornitaine sol buv en ampoules
 Oromylase cp à sucer
 Otomide sol pour instillation auriculaire
 Oxypérol pâte pour application locale

P PAPS pdre pour application locale *cf. pharmacovigilance*
Parapoux crème
Penthotal sol inj : importation de Thiopenthal INRESA 500mg et 1g
Pepdine cp et préparation inj
Permanganate de potassium Lafran cp pour sol pour application locale
Phlébogel gel
Pholcodyl sirop
Phosphoneuros sol buv en gouttes
Pilo 1% collyre
Plurexid sol pour application cutanée
Poliodyne sol pour application cutanée en flacon et en unidoses
Povanyl cp et suspension buv
Préparation H veinotonic cp
Prépulsid susp buv enfants et nourrissons
Primadrill sol pour pulvérisation buccale
Profenid gel
Propofan cp
Pulmoll pastilles à sucer
Pulmoll au menthol et à l'eucalyptus pastilles à sucer boites de 70g

Q Quintonine sirop, boite de 2 flacons de 90 ml

R Reactine cp
Recombinate préparations inj
Regranex 0,01% gel
Requip 0,25 mg boite 126 cp
Respilène adultes et Respilène enfants sirop
Retin A 0,05% crème
Rhinathiol toux sèche adultes et Rhinathiol toux sèche enfants sirop
Rovamycine nourrissons sirop
Rythmodan sol inj

S Saforelle sol pour application cutanée
Sectral sol inj
Sédorrhoïde veinotonique cp
Séglor lyoc 5mg lyophilisat oral
Seroxydar cp pour susp buv
Sicazine crème
Soluchrom solution pour application locale
Solufen Gé gélules
Spasirex Gé cp
Spévin gélules
Starem Gé gélules
Sympavagol sol buv

T Tagamet cp effervescents à 800 mg
Tamarine gélules et gelée orale en pot
Terpone suppo nourrissons, enfants et adultes
Thelin cp
Topféna LP Gé gélules à libération prolongée
TORENTAL LP 400mg cp

Tranquilimag gélules
TTD B3-B4 cp
Tussilène sirops et Tussilène 5% adultes sans sucre sol buv

V Valda rhume cp
Valda toux sèche sans sucre sol buv
Veraskin gel
Vitaphakol collyre

X Xenid Gé 50 mg cp
Xigris poudre pour sol pour perf *cf. pharmacovigilance*
Xylocaïne 1% sans conservateur amp inj

Z Zinnat 500 mg cp
Zymafluor gouttes buv

Et des retours...

- **ADRIGYL (colécalciférol/Vit D₃) 10 000 UI/ML SOLUTION BUV EN GOUTTES 10 ml sans alcool**

cf. ZYMAD

Activité thérapeutique superposable à l'ergocalciférol/Vit D₂ (STEROGYL gouttes avec alcool et UVESTEROL D)

- **NITRONAL SPRAY (trinitrine) 0,4MG/DOSE SOL POUR PULV SUBLINGUALE**

Existait sous le nom de LENITRAL retiré du marché en 2005. cf. NATISPRAY à 0,15 et 0,3 mg/dose [P nov]

- **OCTAGAM 50 ET 100 MG/ML**

Levée de la suspension d'AMM après modification de la fabrication et avec renforcement de la pharmacovigilance dès son retour sur le marché. La suspension d'AMM était la conséquence d'une augmentation de fréquence des événements thromboemboliques causés par une contamination en facteur XI / XIa.

[VP juillet]

Index

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

A

abiratérone acétate.....	3
aciclovir / hydrocortisone.....	27
ACTIFEDSIGN.....	27
ACTOS.....	43
adrafinil.....	47
adrénaline.....	45
ADRIGYL.....	53
ADVILTAB.....	27
albumine.....	23
ALBUNORM.....	23
aliskiren.....	35
ALKOCORTENBIOFORM.....	27
ALKOSALEN.....	27
ALLERGODIL.....	28
ALODONT.....	29
amikacine.....	22, 43
ANADVIL RHUME.....	27
anidulafungine.....	26
ANTARENE CODEINE.....	26
ARKOLAMYL.....	28
ARZERRA.....	3
ATACAND.....	17
atazanavir.....	19
ATIMOS.....	28
aubépine.....	30
AVASTIN.....	15, 41
AVODART.....	43
azélastine.....	28

B

baclofène.....	44
BARACLUDGE.....	19
béclométasone.....	28
béclométasone/formotérol.....	29
BELANETTE.....	28
bétaméthasone.....	30
bévacizumab.....	15, 41
BILASKA.....	10
bilastine.....	10
BIPERIDYS FLASH.....	23
BIPRETERAX.....	23
BLEOMYCINE TEVA.....	15
bocéprévir.....	7
BOCOUTURE.....	29
BONVIVA.....	29
bosentan.....	25
BOTOX.....	20
BRICANYL.....	37
BRILIQUE.....	5
BRISTOPEN.....	14
BRONCHODUAL.....	25
buflomédil.....	46
buprénorphine.....	45

C

cabazitaxel.....	3
calcipotriol/bétaméthasone.....	23
calcium.....	27

candesartan.....	17
carboxymaltose ferrique.....	5
CARDIOXANE.....	13
carraghénate.....	30
CELESTAMINE.....	30
CHAMPIX.....	42
CHIBRO-PROSCAR.....	43
chlormadinone.....	18
chlorquinaldol.....	30
chondroïtine sodique.....	30
CIALIS.....	41
cidofovir.....	44
citalopram.....	21, 34
CITRAFLEET.....	26
citrique acide.....	26
CLARELUX GÉ.....	28
CLARITYNE.....	28
clioquinol.....	27
clobétasol.....	28
clopidogrel.....	17, 39
cloxacilline.....	14
colchicine.....	22, 39
COLCHIMAX.....	39
colécalciférol.....	27, 53
COLOKIT.....	26
COLPOSEPTINE.....	30
COMBODART.....	26
COMPRALFENE.....	28
Conestat alfa.....	8
CONVULINE.....	28
corifollitropine alfa.....	6
CORTISAL.....	30
CRESTOR.....	16
cromoglicatate de sodium.....	30
CUBICIN.....	42

D

dabigatran.....	18, 39
DAFALGAN.....	23
DAIVOBET.....	23
DAKIN.....	30
daltéparine.....	17
daptomycine.....	42
darunavir.....	19
dasatinib.....	15, 43
défériprone.....	24
dénosumab.....	11
DERMOVAL.....	28
dexaméthasone.....	24
dexchlorphéniramine.....	30
dexrazoxane.....	13
dextrométhorphan.....	25
DIAMICRON.....	28
DIARFIX.....	28
DIASTROLIB.....	28
diclofénac.....	28
diclofénac epolamine/héparine sodique.....	27
DIDRONEL.....	29
diénogest.....	19
diéthylstilbestrol.....	36
dioxyde de titane.....	30
dipropylène glycol.....	30
DOLIALLERGIE.....	28

DOLIPRANE	23
dompéridone	23, 34
dronédarone	13, 30, 37
drospirénone	28
drotrécogine alfa	47
dutastéride	43
dutastéride/tamsulosine	26
DYNEXANGIVAL	24
DYSPORT	24

E

EBIXA	26
ECALTA	26
EFIENT	32
ELONVA	6
eltrombopag olamine	4
entecavir	19
EPITOMAX	37, 45
EQUANIL	47
eribuline	4
erlotinib	16
escitalopram	21, 34
eslicarbazépine	9
estradiol	27
éthinyloestradiol	28
étidronate disodique	29

F

famciclovir	19
FARLUTAL	30
fénotérol	25
fentanyl	24
FERINJECT	5
FERRIPROX	24
filgrastim	29
finastéride	43
fingolimod	9
FLECTOR TISSUGEL HEPARINE	27
flumétasone/ac salicylique	27
FONLIPOL	30
FORMOAIR	28
FORMODUAL	28
formotérol	28
fosfomycine trométamol	19
FRAGMINE	17
FURADANTINE	38
fusidique acide	39

G

gentamicine	22, 43
GILENYA	9
GIVALEX	29
gliclazide	28
GLYCO-THYMOLINE	29
GLYDIUM	28
GRAZAX	15

H

HALAVEN	4
HEXAQUINE	30, 33
HUMEX	28
hydroxyapatite	30
hydroxyde ferrique	29
hypochlorite de sodium	30

I

ibandronique acide	29
ibuprofène/codéine	26
ibuprofène/pseudoéphédrine	27
imatinib	41
IMODIUMLINGUAL	28
INCIVO	7
indacatérol	29
INDOCOLLYRE	41
indométacine	41
influximab	18
INNOVAIR	28, 29
INORIAL	10
INTERCRON	30
ipratropium	25

J

JASMINE	28
JASMINELLE	28
JAVLOR	21
JEVTANA	3

K

KALETRA	36
KENZEN	17
kétoconazole	40
kétoprofène	32
kétotifène	28
KETUM	32

L

LANSOYL	13
lapatinib	16
latanoprost	20
lénalidomide	44
lidocaïne	24
LIORESAL	44
LOCACORTENE	27
LOCASALENE	27
lopéramide	28
loratadine	28
LUCENTIS	20
LUMIRELAX	30
LUTERAN	18

M

MABTHERA	16, 32
MAG 2	27
MAGINJECTABLE	27
magnésium	27
magnésium (oxyde)	26
médroxyprogestérone acétate	30
memantine	26
méprobamate	47
MEPRONIZINE	47
méquitazine	31, 34
mésalazine	18
MESTACINE	13, 33
metformine	45
méthocarbamol	30
méthotrexate	46
méthylphénidate	25, 39
métoclopramide	40
miglustat	21
minocycline	13, 33
montélukast	42
MONURIL	19

MOTILIUM	34
MTP KIT	46
MULTAQ	13, 30, 37
MYNOCINE	13, 33
MYOLASTAN	30
MYOZYME	21

N

naltrexone	39
NEOSYNEPHRINE	14
NEXEN	30, 38
nilotinib	15
nimésulide	30, 38
nitrate d'argent	32
nitrofurantoïne	38
NITRONALSPRAY	53
NIVESTIM	29
NIZORAL	40
NOCTRAN	47
nomegestrol	27
NPLATE	24

O

OCTAGAM	53
octréotide	28
ofatumumab	3
OKIMUS	30
olanzapine	28
OLMIFON	47
omalizumab	21
ONBREZ BREEZHALER	29
ORAP	21
ORAVIR	19
ORBENINE	14
orlistat	38
OROCAL	27
OSLIF BREEZHALER	29
osséine	30
OSSOPAN	30
OSTRAM	27
oxacilline	14
OZURDEX	24

P

PANDEMRIX	40
panitumumab	16, 41
PAPS	47
paracétamol	22, 23, 38, 46
paraffine liquide	13
PECFENT	24
PENTASA	18
PERCUTALGINE	33
phényléphrine	14
pholcodine	32
phosphate monosodique et disodique	26
PICOPREP	26
picosulfate de sodium	26
pimozide	21
pioglitazone	43
PLAVIX	17, 39
pollen de graminée	15
PRADAXA	18, 39
prasugrel	32
prednisolone	30
PREZISTA	19
PRIMALAN	31, 34
PRIMPERAN	40
PROALLERGODIL	28
PROCTOLOG	30

PROGESTAN GE	28
progestérone	28
PROLIA	11
promestriène	30
PROTELOS	33
prucalopride	6

Q

QUASYM LP	25
quétiapine	10
quinine	30, 33

R

racécadotril	28
ramipril	18
ranibizumab	20
RAPAMUNE	25
RASILEZ	35
REMEDIA	28
REMICADE	18
RESOLOR	6
rétigabine	9
REVIA	39
REVLIMID	44
REVOLADE	4
REYATAZ	19
RHINOFEBRAL	27
RHINOTROPHYL	30
RINOCLENIL	28
RITALINE	39
rituximab	16, 32
rivaroxaban	18
RIVOTRIL	31
ROACTEMRA	20
romiplostim	24
rosuvastatine	16
RUCONEST	8

S

SABRIL	40
SANDOSTATINE	28
SEPTIDOSE	28
SEROPLEX	21, 34
SEROPRAM	21, 34
SINGULAIR	42
SIROCTID	28
sirolimus	25
somatropine	34
SPIRIVA RESPIMAT	29
SPRYCEL	15, 43
stavudine	14
STELARA	12
strontium	33
STRUCTUM	30
sunitinib	16
SUTENT	16, 41

T

tadalafil	41
TARCEVA	16
TARDYFERON	33
TAREG	25
TASIGNA	15
télaprévir	7
telmisartan / amlodipine	27
TENDOL	28
ténoate d'éthanolamine	30
ténofovir	19

terbutaline.....	37
terpéniques suppositoires	14, 40
tétrazepam	30
thiamine.....	30
tiadenol.....	30
tianeptine	33
ticagrélor	5
TIORFAN	28
tiotropium bromure	29
TITANOREINE	30
tobramycine.....	22, 43
tocilizumab.....	20
tocofersolan.....	8
tocophérol pégylé.....	8
topiramate.....	37, 45
toxine botulinique.....	20, 24, 29
TRACLEER.....	25
tramadol	37, 38, 40
TRIA TEC.....	18
trimétazidine.....	40
trinitrine.....	53
TROBALT	9
TUSSIDANE	25
TWYNSTA	27
TYVERB.....	16

U

ustekinumab	12
UTROGESTAN	28
UVESTEROL	44

V

valaciclovir.....	20
valsartan	25
varénicline.....	42
VASTAREL.....	40

VECTIBIX.....	16, 41
VEDROP	8
vélaglucérase alfa.....	8
VENOFER.....	29
VICTRELIS.....	7
vigabatrin	40
vinflunine.....	21
VIREAD	19
VISANNE.....	19
VISTIDE.....	44
VITAMINE D ₃	27
VIVAGLOBIN	34
VOLTARENE EMULGEL.....	28
VPRIV	8

X

XALATAN	20
XAMIOL	23
XARELTO	18
XERCLEAR	27
XEROQUEL	10
XIGRIS	47
XOLAIR	21

Z

ZADITEN	28
ZALERG.....	28
ZAVESCA	21
ZEBINIX	9
ZELITREX	20
ZERIT	14
zinc (oxyde)	30
ZOELY	27
ZYPREXA	28
ZYTIGA	3

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 AFSSaPS)
- Banque de données sur le médicament Thériaque®
- Informations issues du site AFSSaPS
- Vidal Pro [VP+mois]
- Informations du laboratoire [IL+mois]
- Lettre d'information de l'officine [LIO+mois]

Les revues :

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