

*L'EPSM et le CRPV de Caen présentent*

# *Quoi de Neuf en 2015 ?*





# *Quoi de Neuf en 2015?*

## **Rédacteurs**

<b>Dr Christophe ROBERGE</b>	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
<b>Dr Sophie FEDRIZZI</b>	Pharmacien	Centre Régional de Pharmacovigilance Caen
<b>Dr Mathieu COLOMBE</b>	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
<b>Dr Valérie AUCLAIR</b>	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
<b>Dr Cécile GABRIEL-BORDENAVE</b>	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
<b>Dr Josiane STARACE</b>	Pharmacien honoraire	
<b>Dr Françoise GUILLOT</b>	Pharmacien honoraire	
<b>Vassili CHAWADRONOW</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Albane CHEREL</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Marion COTTA</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Clémentine DUPUIS</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Nadia GUYOCHET</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Pauline KERNEVES</b>	Externe en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Alexis LANDRY</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Marion MERCEROLLE</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Mathilde VILLARBU</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen

**Elaboré pour la commission du médicament de l'E.P.S.M. de Caen et présenté dans le cadre des formations de l'UTIP Normandie**

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

*Nous remercions Xavier COTTA pour la couverture et le service de reprographie de l'EPSM Caen.*

*Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec ce document*

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



# SOMMAIRE

<b>NOUVEAUX PRINCIPES ACTIFS</b> .....	<b>5</b>
CANCEROLOGIE .....	5
GASTRO-ENTEROLOGIE .....	8
HEMATOLOGIE .....	9
INFECTIOLOGIE .....	9
MALADIES RARES .....	10
NEUROLOGIE .....	12
PNEUMOLOGIE .....	12
UROLOGIE .....	13
VACCINS .....	13
<b>SORTIES DE RESERVE HOSPITALIERE</b> .....	<b>14</b>
<b>CHANGEMENTS D'INDICATIONS ET DE POSOLOGIES</b> .....	<b>15</b>
RESTRICTIONS D'INDICATIONS .....	15
EXTENSIONS D'INDICATIONS .....	17
MODIFICATIONS DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE .....	26
MODIFICATIONS POSOLOGIQUES OU DE LA VOIE D'ADMINISTRATION .....	26
RAPPELS DE BONNE PRATIQUE .....	27
<b><i>DIVERS (NOUVELLES FORMES/NOUVEAUX DOSAGES, CHANGEMENT COMPOSITION, NOUVELLES ASSOCIATIONS, NOUVEAUX CONDITIONNEMENTS, NOUVELLES COPIES, DEREMBOURSEMENTS)</i></b> .....	<b>29</b>
NOUVELLES FORMES / NOUVEAUX DOSAGES .....	29
CHANGEMENTS DE COMPOSITION .....	32
NOUVELLES ASSOCIATIONS .....	33
NOUVEAUX CONDITIONNEMENTS .....	34
NOUVELLES COPIES .....	36
DEREMBOURSEMENTS .....	37
<b>PHARMACOVIGILANCE</b> .....	<b>39</b>
EFFETS IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANES .....	39
EFFETS CARDIOVASCULAIRES .....	40
EFFETS INFECTIEUX .....	41
EFFETS DIGESTIFS .....	41
EFFETS GYNECOLOGIQUES, FERTILITE ET GROSSESSE .....	42
EFFETS HEMATOLOGIQUES ET SUR L'HEMOSTASE .....	42
EFFETS HEPATIQUES .....	43
EFFETS METABOLIQUES .....	43
EFFETS NEUROLOGIQUES .....	43
EFFETS OCULAIRES .....	45
EFFETS OSTEOMUSCULAIRES .....	45
EFFETS PSYCHIQUES .....	46
EFFETS PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES .....	47
EFFETS RENAUX .....	47
TUMEURS / CANCERS .....	48
MESUSAGES, ERREURS .....	48
DIVERS .....	49
<b>DES RETRAITS DU MARCHE</b> .....	<b>50</b>
<b><i>ET DES RETOURS</i></b> .....	<b>52</b>
<b>INDEX</b> .....	<b>53</b>
<b>SOURCES DOCUMENTAIRES</b> .....	<b>58</b>
<b>ABREVIATIONS STANDARDISEES</b> .....	<b>59</b>

# NOUVEAUX PRINCIPES ACTIFS

## CANCEROLOGIE

- **LYNPARZA 50 MG GELULE**

*Olaparib*

Liste I A l'hôpital, rétrocéderable

Lab. Astra zeneca

Prescription hospitalière réservée cancérologues

Puissant inhibiteur des polymérase, indiqué en **monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.**

Les inhibiteurs des polymérase interfèrent dans le processus de réparation de l'ADN.

La dose recommandée est de **400 mg deux fois par jour**, sans nourriture (au moins 1h après la prise de nourriture ; ne pas manger dans les 2h qui suivent la prise). Les patientes doivent commencer le traitement au plus tard 8 semaines après la fin de leur traitement à base de platine. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente.

Principaux EI : nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, asthénie, céphalées, dysgueusie, anémie, neutropénie...

IAM : Substrat du P-gp et du CYP 3A4 / 5 ; possible inhibiteur du CYP 3A4 ; potentiel d'induction des CYP par l'olaparib non connu.

**ASMR IV** (mineure) par rapport au placebo chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant avec mutation de BRCA et qui répondent à une chimiothérapie par sels de platine.

[IL mars][THE][HAS]

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

*Pembrolizumab*

Liste I A l'hôpital

Lab. MSD

Prescription hospitalière réservée cancérologues

Anticorps monoclonal humanisé de type Ig4 anti PD1 (comme le nivolumab)

**Indiqué en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) de l'adulte.**

Posologie : 2 mg / kg toutes les 3 semaines en perfusion IV de 30 min.

EI : diarrhées, nausées, prurit, rash, arthralgie et fatigue

IAM : Eviter l'utilisation de corticoïdes ou immunosuppresseurs avant le début du traitement.

**ASMR non déterminée**

[IL sept]

- **OPDIVO 10 MG / ML SOL PERF IV**

*Nivolumab*

Liste I A l'hôpital

Lab. Bristol-Myers Squibb

Prescription hospitalière réservée cancérologues

Anticorps monoclonal humain de type Ig4 qui potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales. Il se lie au récepteur PD-1 (Programmed cell Death 1), un régulateur négatif de l'activité des cellules T, et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, impliqués dans l'inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de lymphokines.

**Indiqué en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez des patients naïfs de traitement ou prétraités et dans le traitement de seconde ligne du cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique.**

Posologie pour les 2 indications : 3 mg / kg en perfusion IV de 60 min toutes les 2 semaines.

Ne doit pas être perfusé simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne IV  
Le patient doit être surveillé pendant le traitement et au moins 5 mois après la dernière dose. Il doit être informé des risques liés à ce médicament et recevoir une **carte d'alerte patient**.

Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et 5 mois après la dernière dose chez la femme en âge de procréer.

EI : asthénie, prurit, nausées, diarrhées, éruptions, effets d'origine immunologique (pneumopathies inflammatoires ou interstitielles, diarrhées ou colites, hépatites, néphrites ou dysfonctions rénales, endocrinopathies et rash).

Cons : 4°C, à l'abri de la lumière

**ASMR III** (modérée) en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique.

**ASMR non déterminée** dans le traitement de 2<sup>e</sup> ligne du CBNPC de type épidermoïde.

[VN juil nov][HAS]

- **ZYKADIA 150 MG GELULE**

*Ceritinib*

Liste 1 A l'hôpital, rétrocéderable

Lab. Novartis

Prescription hospitalière réservée cancérologues

Inhibiteur de tyrosine-kinases, indiqué dans le traitement du **cancer bronchique non à petites cellules avancé avec réarrangement du gène Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) positif chez l'adulte (5% des cancers non à petites cellules) préalablement traité par crizotinib (XALKORI®)**.

Posologie : 750 mg / j à jeun en une prise, pas de nourriture 2 h avant ou après la prise du traitement.

EI principaux :

- hépatotoxicité : un bilan hépatique (comprenant un dosage d'ALAT, d'ASAT et bilirubine totale) doit être réalisé avant l'instauration du traitement, toutes les 2 semaines le premier mois, puis une fois par mois ;
- pneumopathies interstitielles diffuses ;
- allongement de l'intervalle QT : une surveillance régulière par ECG et un suivi régulier des électrolytes (du potassium par exemple) sont recommandés chez les patients à risque (antécédents ou prédispositions à un allongement de l'intervalle QT) ;
- bradycardie : la fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées régulièrement ;
- toxicité gastro-intestinale : diarrhée, nausées et vomissements ;
- hyperglycémies : glycémie à jeun avant instauration du traitement puis périodiquement lorsque cela est cliniquement justifié ;
- augmentation de la lipasémie et/ou de l'amylasémie : qui doivent être dosées avant le début du traitement puis périodiquement si cela est justifié cliniquement.

Si nécessaire, la réduction de dose doit s'effectuer par paliers de 150 mg / j.

**ASMR IV** (mineure) dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie en 3<sup>ème</sup> ligne.

[VN oct][HAS]

- **CYRAMZA 100 ET 500 MG SOL PERF IV**

*Ramucirumab*

Liste I A l'hôpital

Lab. Lilly

Prescription hospitalière réservée cancérologues

Médicament orphelin

Anticorps monoclonal dirigé contre un récepteur du VEGF, inhibant l'angiogenèse, **indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne dans le cancer gastrique avancé ou l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne s'aggravant après une première chimiothérapie, en association avec le paclitaxel ou en monothérapie quand le paclitaxel n'est pas approprié.**

Posologie : en perfusion de 60 min

- avec le paclitaxel : 8 mg / kg à J1 et J15 d'un cycle de 28j avant la perfusion de paclitaxel ;
- en monothérapie : 8 mg / kg toutes les 2 semaines (indication non remboursée, SMR insuffisant).

EI très nombreux : réactions fréquentes lors de la perfusion (tremblements, douleurs lombaires, et thoraciques, dyspnée, paresthésies), thromboses artérielles, hypertensions artérielles, perforations digestives, hémorragies, hyponatrémies, neutropénies...

Effets indésirables dont la fréquence et/ou la gravité est augmentée par l'association au paclitaxel.

Cons : 4°C

ASMR V (aucune) compte tenu de la faiblesse du bénéfice clinique démontré en association au paclitaxel.

[P nov]

- **FARYDAK 10 ; 15 ET 20 MG GELULES**

*Panobinostat*

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Novartis Pharma SAS

Prescription réservée cancérologues, hématologues  
Médicament orphelin

Premier représentant d'une nouvelle classe d'antinéoplasiques, les **inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC)**, concourant à maintenir dans un état "activé" les gènes qui suppriment la division et la croissance des cellules cancéreuses. Indiqué **en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et/ou réfractaire (3<sup>ème</sup> ligne)**.

Sa commercialisation s'accompagne d'un plan de gestion des risques (PGR).

Posologie : 20 mg / j aux jours 1, 3, 5, 8, 10 et 12 d'un cycle de 21 jours. Les patients doivent être traités pendant 8 cycles. Si une diminution de posologie est nécessaire, procéder par paliers de 5 mg.

Les gélules doivent être prises à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments. Elles ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou mâchées.

Une méthode de contraception hautement efficace doit être mise en place au cours du traitement et jusqu'à trois mois après l'arrêt pour les femmes et 6 mois pour les hommes. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent employer en plus une méthode contraceptive dite "de barrière".

Avant l'initiation et pendant le traitement, surveillance de la NFS, l'ECG, des électrolytes sanguins (potassium, magnésium et phosphore), et des fonctions hépatique et thyroïdienne.

EI : diarrhée, nausée et vomissement, fatigue, ainsi que troubles hématologiques (thrombocytopenie, anémie, neutropénie, lymphopénie) et cardiaques (10 à 20 %) à type de troubles du rythme (tachycardie, fibrillation auriculaire, etc.) et, plus rarement, allongement de l'intervalle QTc.

ASMR non déterminée

[VN nov][IL nov]

- **LENVIMA 4 ET 10 MG GELULE**

*Lenvatinib*

Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Eisai Sas

Prescription hospitalière réservée cancérologues  
Médicament orphelin

Inhibiteur des tyrosine-kinases qui va diminuer les activités kinases de différents récepteurs : du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), des fibroblastes (FGF) et des dérivés des plaquettes (PDGF). Il est indiqué dans le traitement du **carcinome thyroïdien différencié de l'adulte (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif**.

Posologie : 24 mg en une prise / j, à réduire si mal toléré.

EI principaux : hypertension artérielle, protéinurie, hépatotoxicité, événements hémorragiques, allongement de l'intervalle QT, diarrhée, diminution de l'appétit, perte de poids, nausées, fatigue, céphalées, stomatite, vomissements, dysphonie.

ASMR IV (mineure) en termes d'efficacité, au même titre que NEXAVAR (sorafenib).

[HAS]



- **TIXTAR ET TARGAXAN 550 MG CP**

*Rifaximine* Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Alfa wassermann pharma et Norgine pharma

Antibiotique intestinal indiqué **dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez l'adulte**. Etait en ATU de cohorte depuis 2014 dans cette indication et en cas de mauvaise tolérance ou d'efficacité insuffisante d'un traitement par disaccharides (lactulose / lactitol).

Posologie : 550 mg, 2 fois / j

EI principaux : ascite, nausées, œdèmes périphériques, vertiges, dépression, céphalées, dyspnée, douleurs abdominales, rash, prurit, spasmes musculaires, arthralgie.

**ASMR IV** (mineure) avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique et après élimination des facteurs déclenchants.

[HAS dec]

- **REVESTIVE 5 MG PDRE SOL INJ SC**

*Teduglutide* Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. NPS Pharmaceuticals

Prescription réservée hépato-gastro-entérologues et médecins compétents en nutrition

Médicament orphelin

Analogue du glucagon-like peptide-2 (GLP-2), obtenu par la technique de l'ADN recombinant, normalement sécrété par les cellules L de l'intestin. Comme le GLP-2, le téduglutide est un peptide qui augmente l'absorption intestinale. Il est indiqué dans le **syndrome de l'intestin court chez l'adulte, en état stable après la période d'adaptation intestinale, ayant suivi la résection chirurgicale, permettant de réduire le volume de nutrition parentérale à court et à long terme**.

Le syndrome de l'intestin court correspond à une insuffisance intestinale, suite à une résection intestinale laissant en place moins de 150 à 200 cm d'intestin grêle post-duodéal (maladie de Crohn, maladie vasculaire, volvulus, etc.).

Posologie : 0,05 mg / kg / j, par voie sous-cutanée dans le ventre ou la cuisse.

Avant l'initiation du traitement, une coloscopie et, si nécessaire, une exérèse des polypes intestinaux, doit être réalisée. Des coloscopies de suivi doivent être programmées au cours du traitement.

Une surveillance de la fonction de l'intestin court, de la vésicule biliaire, des voies biliaires, et du pancréas est nécessaire pendant le traitement.

EI nombreux : infection respiratoire, anorexie, anxiété, douleurs abdominales, météorisme, nausées, vomissements, réaction au point d'injection...

Il expose à un risque cardiovasculaire de type insuffisance cardiaque ou hypertension. Il est donc important que les patients sachent reconnaître les signes (œdèmes des chevilles, prise anormale de poids, et/ou dyspnée) et comment agir le cas échéant.

**ASMR III** (modérée) compte tenu de son efficacité sur la réduction des besoins en nutrition parentérale, malgré un niveau de preuve modeste et en l'absence d'alternative thérapeutique, de données d'efficacité et de tolérance à long terme.

[VN nov][P nov]

## HEMATOLOGIE

- **DEFITELIO 200 MG SOL PERF IV**

*Defibrotide*

Liste I A l'hôpital

Lab. Gentium

Prescription réservée hématologues

Mélange hétérogène d'oligonucléotides obtenus par clivage aléatoire de l'ADN de porc ayant des effets fibrinolytiques, indiqué dans la **maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère**, dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois.

Posologie : 6,25 mg / kg de poids corporel/ perf IV d'une durée de 2 h toutes les 6 h pendant au moins 21 jours jusqu'à ce que les symptômes et les signes de la MVO sévère se soient résolus.

CI absolue : utilisation concomitante d'un thrombolytique.

**ASMR IV** (mineure) au vu des données disponibles qui sont d'un faible niveau de preuve alors qu'il existe des schémas d'études ne nécessitant que peu de patients, en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative. C'est un traitement de première intention en cas de MVO hépatique diagnostiquée comme sévère chez les adultes, les adolescents, les enfants, et les nourrissons âgés de plus d'un mois.

[P juin][HAS]

- **PIXUVRI 29 MG PDRE SOL PERF IV**

*Pixantrone*

Liste I A l'hôpital

Lab. Servier

Prescription réservée hématologues

Cytotoxique apparenté aux anthracyclines indiqué **en monothérapie chez l'adulte atteint d'un lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire en 3<sup>ème</sup> ligne**.

La posologie est exprimée sous forme de sel (dimaléate de pixantrone) dans certaines publications ce qui peut aboutir à une erreur de dose. La dose recommandée dans le RCP européen est de 50 mg / m<sup>2</sup> : elle fait référence à la base du principe actif.

Profil d'EI proche des anthracyclines avec surtout une toxicité cardiaque et des EI hématologiques.

Surveillance clinique, hématologique et biochimique avant, pendant et après le traitement (NFS/ Bilirubine totale/ Créatinine/ fonction cardiaque).

Cons. : 4°C

**ASMR V** (aucune) compte tenu du niveau non optimal de la démonstration d'efficacité mais de l'absence d'alternative médicamenteuse validée en 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> ligne.

[VN oct][P Jui][ANSM 2014][HAS]

## INFECTIOLOGIE

- **EXVIERA 250 MG CP**

*Dasabuvir*

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Abbvie

Prescription réservée gastro-entérologues, hépatologues, infectiologues et internistes

Inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase ARN-dépendante du VHC codée par le gène NS5B, indispensable à la réplication du génome viral.

Il doit impérativement être utilisé **en association** avec d'autres **traitements de l'infection par le VHC de génotype 1a ou 1b** (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir = VIEKIRAX et/ou ribavirine).

Dose recommandée : 1 comprimé matin et soir.

Principaux EI : asthénie, insomnie, prurit, nausées, vomissements, anémie.

IAM : Substrat de la P-gp et du CYP 2C8

**ASMR IV** (mineure) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4, comme daclatasvir DAKLINZA et simeprevir OLYSIO.

[IL mars][THE][HAS]

- **VIEKIRAX 12,5 / 75 / 50 MG CP**

*Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir* Liste I A l'hôpital, rétrocéderable  
Lab. Abbvie Prescription réservée gastro-entérologues,  
hépatologues, infectiologues et internistes

L'ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A du VHC. Le paritaprevir est un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC. Le ritonavir est un inhibiteur du CYP 3A4 qui augmente l'exposition systémique au paritaprevir.

Indiqué en association avec d'autres médicaments (dasabuvir EXVIERA et/ou ribavirine) dans le **traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1a, 1b ou 4 chez l'adulte présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC).**

Dose recommandée : 2 cp une fois/j avec de la nourriture pendant 12 à 24 semaines selon le génotype.

Principaux EI : asthénie, insomnie, prurit, nausées, vomissements, anémie.

IAM : ritonavir inhibiteur du CYP 3A4

**ASMR IV** (mineure) dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4, comme daclatasvir DAKLINZA et simeprevir OLYSIO.

[IL mars][THE][HAS]

- **SIRTURO 100 MG CP**

*Bedaquiline* Liste I A l'hôpital, rétrocéderable  
Lab. Janssen Cilag Médicament orphelin

Premier antibiotique appartenant à la famille des diarylquinolines (inhibiteurs de l'ATP synthase des mycobactéries) indiqué en association avec d'autres médicaments dans le **traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante de l'adulte, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.**

Posologie recommandée : semaine 1 et 2 : 400 mg une fois / j, puis semaines 3 à 24 : 200 mg 3 fois par semaine (avec un intervalle d'au moins 48 heures entre chaque prise) ; la durée totale de traitement est de 24 semaines. Les données sur une durée de traitement plus longue sont très limitées.

EI : troubles de la conduction cardiaque, infections, atteintes hépatiques et pancréatiques.

**ASMR III** (modérée) en dépit d'un profil d'efficacité et de tolérance mal établi dans les études cliniques et compte tenu du besoin thérapeutique important et des données d'utilisation en France rassurantes à ce jour.

[P mai 2014][HAS]

**MALADIES RARES**

- **CERDELGA 84 MG GELULES**

*Eliglustat* Liste I A l'hôpital, rétrocéderable  
Lab. Genzyme

Inhibiteur puissant et spécifique de la glucosylcéramide synthase, agissant comme thérapie de réduction de substrat (TRS). La TRS vise à diminuer la synthèse du substrat principal glucosylcéramide (GL-1) afin de compenser la diminution de son catabolisme chez les patients atteints de la Maladie de Gaucher de type 1, empêchant ainsi l'accumulation de glucosylcéramide et atténuant les manifestations cliniques.

Indiqué dans le **traitement à long terme des adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1.**

Posologie : 84 mg / j pour les métaboliseurs lents du CYP 2D6, et 84 mg deux fois / j pour les métaboliseurs intermédiaires et rapides. Eviter la consommation de jus de pamplemousse.

EI : arthralgies, asthénie, céphalées, vertiges/étourdissements, troubles gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales, flatulences, nausées, vomissements).

Sa commercialisation s'accompagne d'un plan de gestion des risques (PGR).

**ASMR V** (aucune) par rapport à l'enzymothérapie substitutive de référence (imiglucerase CERZYME, velaglucerase VPRIV) compte tenu d'une efficacité non inférieure à l'imiglucerase évaluée sur une durée courte d'un an chez des patients stabilisés sous enzymothérapie, de son profil de tolérance et de ses précautions d'emploi (interactions médicamenteuses). Représente une alternative par voie orale à l'enzymothérapie de substitution chez les patients adultes avec maladie de Gaucher de type 1.

[HAS]

- **TRANSLARNA 125 ; 250 ET 1000 MG GRANULES EN SACHETS**

Ataluren

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable

Lab. PTC Therapeutics Limited

Prescription hospitalière réservée aux neurologues et pédiatres

Premier médicament indiqué dans le traitement la **dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)**. Il s'agit d'un ARN interférant la lecture des codons stop prématurés, permettant la transcription de l'ensemble du gène de la dystrophine et la synthèse de la protéine correspondante, qui sera quasi native.

Il est destiné aux patients dont la maladie est provoquée par un défaut génétique spécifique (mutation non-sens, codon STOP) dans le gène de la dystrophine (environ 13 % des cas), chez les **patients ≥ 5 ans marchant**. Il vise à ralentir la perte de la marche.

La posologie recommandée est de 10 mg / kg le matin, 10 mg / kg à midi et 20 mg / kg le soir (pour une dose quotidienne totale de 40 mg / kg).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, nausées), les céphalées et les affections musculo-squelettiques (en particulier douleur dorsale et faiblesse musculaire).

Dans le cadre du PGR, il est recommandé de surveiller : potentialisation de la toxicité rénale des aminosides, modification du profil lipidique, hypertension avec l'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques, toxicité rénale et hépatique, tumeurs malignes.

**ASMR IV** (mineure) au regard d'un bénéfice potentiel, mal démontré et modeste, en termes de ralentissement de la perte de la marche chez certains enfants atteints de DMD, d'une tolérance acceptable ; mais en l'absence actuelle de données permettant d'apprécier l'impact du traitement sur l'âge de la perte de la marche.

[HAS]

- **VIMIZIM 1 MG / ML SOL PERF IV**

Elosulfase alfa

Liste I

A l'hôpital

Lab. Biomarin Europe Limited

Médicament orphelin

Forme recombinante de N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS) dont le déficit est à l'origine du syndrome de Morquio A ou mucopolysaccharidose de type IV A.

**Indiqué pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A) chez les patients de tous âges.**

Posologie : 2 mg / kg, une fois par semaine, en perfusion IV de 4 heures. En raison du risque d'hypersensibilité, un traitement préalable par antihistaminique avec ou sans antipyrétique doit être administré 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion.

EI principaux : vomissements, fièvre, toux, pharyngites, céphalées, arthralgies, infections respiratoires hautes, réactions d'hypersensibilité.

Cons : 4°C

**ASMR III** (modérée) en considérant la gravité de la maladie, les seules alternatives thérapeutiques disponibles palliatives et l'efficacité modeste de l'elosulfase alpha sur le périmètre de marche.

[HAS][P dec]

## NEUROLOGIE

- **PLEGRIDY 63 ; 94 ET 125 µG SOL INJ SC STYLO**

*Peginterferon bêta-1a* Liste I En ville et à l'hôpital  
Lab. Biogen France Sas Prescription réservée neurologues  
Médicament d'exception

Forme pégylée d'interféron bêta-1a, c'est-à-dire conjugué à une molécule de polyéthylène glycol. Cela permet une plus longue demi-vie et une administration moins fréquente. Indiqué dans le traitement chez l'adulte **des formes rémittentes récurrentes de sclérose en plaques (SEP-RR)**. C'est une alternative aux autres traitements de fond de cette pathologie.

Posologie : 125 µg par injection sous cutanée **toutes les 2 semaines**. Instaurer le traitement avec une première dose (dose 1) de 63µg puis augmenter la dose 2 à 94 µg et la dose 3 à 125 µg (dose complète) et poursuivre le traitement avec la dose complète administrée toutes les 2 semaines.

EI des interférons : sensibilité accrue aux infections, troubles généraux (fatigue, syndrome grippal), réactions au site d'injection, troubles neurologiques, gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques.

ASMR V (aucune)

[FOLIA][HAS][VN nov][P dec]

## PNEUMOLOGIE

- **OFEV 100 ET 150 MG CAPSULE**

*Nintedanib* Liste I A l'hôpital, rétrocéderable  
Lab. Boehringer Ingelheim Prescription réservée pneumologues  
Médicament orphelin

Inhibiteur de tyrosine-kinases indiqué dans le **traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez l'adulte**, comme alternative à la pirfénidone ESBRIET.

Posologie : 150 mg 2 fois/j ou en cas d'intolérance : 100 mg 2 fois/j

EI : diarrhées (62,4%), nausées, douleurs abdominales, augmentation des enzymes hépatiques

ASMR IV (mineure) comme pirfenidone ESBRIET, chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique.

[HAS sept]

- **STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µG / DOSE SOL POUR INHALATION**

*Olodaterol* Liste I En ville et à l'hôpital  
Lab Boehringer Ingelheim France Remb 30%

Nouveau bêta-2 agoniste d'action prolongée (effet persiste 24h), indiqué dans le traitement de la **BPCO s'il y a persistance des symptômes malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action**.

Posologie : voie inhalée exclusivement. 5 µg soit 2 bouffées en une prise/j, à heure fixe. Pas d'adaptation posologique chez le sujet âgé.

EI principaux : les effets indésirables rapportés dans les études cliniques ont été peu fréquents et non graves, principalement à type de rhinopharyngite, sensations vertigineuses et éruption cutanée.

Le risque d'effets systémiques, en particulier cardio-vasculaires, propres à la classe des bêta-2 agonistes de longue durée d'action, doit toutefois être pris en considération.

Non indiqué chez l'asthmatique ni dans les épisodes aigus de bronchospasme.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres bronchodilatateurs d'action prolongée.

[VN oct][LIO oct]

## UROLOGIE

- **BETMIGA 25 ET 50 MG CP LP**

*Mirabegron*

Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Astellas Pharma

Agoniste des récepteurs beta-3 adrénergiques, antispasmodique urinaire, indiqué dans le **traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité chez l'adulte présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale.**

Posologie : 50 mg une fois / j. Une dose de 25 mg / j est recommandée chez certains patients en fonction de la fonction rénale ou hépatique.

EI : sécheresse buccale, troubles du rythme cardiaque surtout tachycardies (allongement de l'intervalle QT)

ASMR V (aucune) par rapport aux anticholinergiques urinaires.

[P juillet][HAS]

## VACCINS

- **ZOSTAVAX PDRE SUSP INJ SC**

*Virus varicelle-zona atténué OKA - MECK* Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Sanofi Pasteur

Vaccin vivant atténué indiqué pour la **prévention du zona et des douleurs post-zostériennes** chez le sujet > **50 ans**.

Le titre en souche virale est 14 fois plus élevé, après reconstitution, que le vaccin vivant atténué utilisé dans la prévention de la varicelle VARIVAX (souche OKA).

Cons. : 4°C

Schéma vaccinal : 1 inj SC, de préférence dans le deltoïde. CI en cas d'immunodépression.

Remboursé à 30% uniquement chez les patients âgés de 65 à 74 ans.

ASMR IV (mineure) compte-tenu de l'absence d'alternative thérapeutique.

[VN juin][HAS]

- **VAQTA 50 U / 1 ML SUSP INJ IM - SERINGUE PREREMPLIE**

*Virus hépatite A CR326 F inactivé adsorbé* Liste I En ville et à l'hôpital

Lab. Sanofi Pasteur MSD

Vaccin inactivé adsorbé indiqué pour l'**immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A. Recommandé chez l'adulte sain à partir de 18 ans avec un risque de contracter ou de propager l'infection ou qui, en cas d'infection, ferait une maladie menaçant le pronostic vital.**

Posologie : 50 U la 1ère injection. Rappel de 50 U entre le 6<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> mois. Pour obtenir une réponse optimale en anticorps, la première dose doit être administrée au moins 2 semaines, de préférence 4 semaines, avant l'exposition attendue au virus de l'hépatite A. La séroconversion persiste jusqu'à 18 mois après 1 seule dose de 50 U.

Les anticorps anti-VHA persisteraient plusieurs années (au moins 10 ans).

Remb à 65 % chez les patients atteints de mucoviscidose (la prévention des hépatites est essentielle chez ces patients à risque de complications hépatiques) et les patients atteints d'hépatopathies chroniques actives notamment dues au virus de l'hépatite B et C.

Cons : 4°C

ASMR III (modérée) en termes d'immunogénicité et de tolérance dans la prise en charge préventive d'une population limitée aux patients atteints de mucoviscidose ou d'hépatopathies chroniques actives.

[VN oct][LIO nov][HAS]

## SORTIES DE RESERVE HOSPITALIERE

- **STIVARGA 40 MG CP**

*Regorafenib*

Liste I Prescription hospitalière réservée oncologues

Lab Bayer santé

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

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

Nouvelle indication dans les **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)** non résecables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.

Posologie : 160 mg une fois / j pendant 3 semaines suivies d'une semaine de pause, cette période de 4 semaines correspondant à un cycle de traitement.

**ASMR V** (aucune) dans le cancer colorectal métastatique de l'adulte en échec ou ne relevant pas des traitements disponibles.

**ASMR IV** (mineure) dans le traitement des patients adultes atteints de GIST compte tenu de son efficacité, démontrée en termes de survie sans progression mais non évaluable en termes de survie globale, au prix d'une toxicité importante, et de l'absence d'alternative thérapeutique à ce stade de la maladie.

[QdN 2013][VN fev][P avril][P juin][HAS]

- **ROACTEMRA 162 MG / 0,9 ML SOL INJ SC**

*Tocilizumab*

Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle réservée rhumatologues et internistes

Lab. Roche

Médicament d'exception

Anticorps monoclonal, inhibiteur des récepteurs de l'interleukine 6 (IL-6), **désormais disponible en ville sous forme d'une seringue préremplie destinée à la voie sous cutanée**. La solution injectable dosée à 20 mg / mL et destinée à la voie IV reste en réserve hospitalière.

**Indiqué chez l'adulte, en association avec le méthotrexate (MTX), dans la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère.**

Posologie : 1 seringue préremplie de 162 mg **par semaine** (8 mg / kg toutes les 4 semaines pour la forme IV). Pour le relais, l'administration SC doit se faire à la date prévue de la prochaine dose IV, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié. Il est préconisé d'alterner les sites d'injections. L'administration SC peut se faire par le patient formé au préalable à la technique d'injection. La forme SC n'est pas destinée à la population pédiatrique.

Principaux EI : infections, diverticulite, et réactions allergiques. Une surveillance des transaminases, des neutrophiles et des plaquettes est nécessaire.

**ASMR V** (aucune) par rapport à la forme IV (hospitalière)

[VN mai][P sept][HAS]

# CHANGEMENTS D'INDICATIONS ET DE POSOLOGIES

## RESTRICTIONS D'INDICATIONS

### ALLERGOLOGIE

- **PRIMALAN SIROP**

*Mequitazine*

Cet antihistaminique H<sub>1</sub>, phénothiazinique, est désormais :

- **contre indiqué** chez l'**enfant < 2 ans** et en cas d'**allaitement** ;
- non recommandé pendant toute la **grossesse** et chez les femmes en **âge de procréer** n'utilisant **pas de contraception**.

[IL juil][ANSM juil]

### CANCEROLOGIE

- **XGEVA 120 MG / 1,7 ML SOL INJ**

*Denosumab*

Désormais **contre-indiqué** chez les patients présentant **des lésions non cicatrisées** résultant d'une chirurgie bucco-dentaire. Une carte d'information est remise au patient par le médecin prescripteur afin de l'informer sur les précautions à prendre pour limiter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

[ANSM juil]

### CARDIOLOGIE

- **ADANCOR, IKOREL ET GENERIQUES**

*Nicorandil*

Désormais **indiqué** dans le traitement de l'angor stable, en seconde intention, **uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de 1<sup>ère</sup> intention** tels que bêtabloquants et/ou antagonistes calciques.

En effet, il peut donner de graves ulcérations de la peau, des muqueuses et de l'œil qui peuvent persister si le traitement n'est pas interrompu. Rappelons que ces ulcérations peuvent apparaître à n'importe quel moment (y compris des années après le début du traitement).

Le traitement doit donc être arrêté si des ulcérations apparaissent quelle que soit leur localisation.

D'autre part, le nicorandil **est maintenant contre-indiqué en cas d'hypovolémie, d'OAP et d'utilisation de stimulateurs de la guanylate-cyclase soluble** tels que le riociguat (ADEMPAS).

[IL nov][VN dec][ANSM dec] cf. Pharmacovigilance QdN 2005, 2007, 2008, 2010 et 2012

- **LOXEN 10 MG / ML SOL INJ IV**

*Nicardipine*

Désormais réservé à l'**usage hospitalier aux situations d'urgence**.

Restriction des indications au :

- **Traitement de l'hypertension aiguë menaçant le pronostic vital** (hypertension artérielle maligne/encéphalopathie hypertensive, dissection aortique, pré-éclampsie sévère) ;
- **Traitement de l'hypertension post-opératoire**.

Nouvelles modalités d'administration :

- **uniquement en perfusion IV continue** ;
- par des spécialistes dans un environnement médical bien contrôlé ;



- avec une **surveillance continue de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque** (au moins toutes les 5 minutes pendant la perfusion, puis jusqu'à stabilisation des signes vitaux et pendant 12 heures après la fin de l'administration) ;
- vitesse initiale d'administration : 3-5 mg/h pendant 15 minutes ; puis augmentation par palier de 0,5 ou 1 mg toutes les 15 minutes sans dépasser 15 mg/h ;
- quand la pression cible est atteinte, la dose est réduite progressivement entre 2 et 4 mg/h ;
- Attention aux patients IR, IH, aux patients âgés, aux femmes enceintes.

[ANSM avr][VN avr]

## IMMUNOLOGIE

### • CELLCEPT, SES GENERIQUES ET MYFORTIC

*Mycophenolate*

Désormais **contre-indiqué** :

- **Pendant la grossesse** sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ;
- **En l'absence d'un test de grossesse négatif à l'initiation du traitement** chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse.

Pour rappel, le RCP précisait déjà que le mycophénolate était contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces.

[IL nov][ANSM dec][VN nov]

cf. pharmacovigilance page 42

## INFECTIOLOGIE

### • FUCIDINE CP ET SUSP BUV

*Acide fusidique*

En raison d'un risque majoré de rhabdomyolyse, la **contre-indication avec les statines est élargie à toutes les indications**. Impose de suspendre le traitement par statine pendant toute la durée du traitement par acide fusidique.

[ANSM mai][VN juillet]

## NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE

### • ATARAX 25 MG CP ET SIROP

*Hydroxyzine*

Nouvelles restrictions pour minimiser le risque connu d'allongement de l'intervalle QT :

- **CI** en cas de **facteur de risque connu d'allongement de QT** (pathologie cardiovasculaire, antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque, troubles électrolytiques significatifs comme une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, bradycardie significative) ;
- **CI absolue avec tous les médicaments torsadogènes** (Thesaurus ANSM des IAM, juin 2015) ;
- Non recommandé chez le sujet âgé. Si nécessaire, posologie maximale : 50 mg / j.

Les posologies maximales sont également modifiées :

- 100 mg / j chez l'adulte et l'enfant  $\geq$  40 kg ;
- 2 mg / kg / j chez l'enfant < 40 kg

[ANSM avril][LIO avril][P nov]

### • DEPAKINE ET GENERIQUES, MICROPKINE, DEPAKOTE, DEPAMIDE

*Valproate, Divalproate, Valpromide*

Suite à la mise en évidence d'anomalies du développement et de troubles neurologiques chez les enfants exposés in utero à ces substances (risque accru de troubles neurodéveloppementaux de 30 à 40%), **la prescription initiale annuelle est réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres**. Le renouvellement peut être effectué par un médecin généraliste.

Les dérivés de valproate ne doivent être prescrits **chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes qu'en l'absence d'alternative**. Une brochure d'information doit être

remise aux patientes, leur rappelant la nécessité d'une contraception efficace. **Un accord de soin doit être signé par la patiente et présenté, avec la prescription initiale, lors de la délivrance.**

[VN et ANSM mai][IL nov] cf. pharmacovigilance page 42

- **GUTRON 2,5 MG CP**

*Midodrine*

Indication restreinte au traitement des hypotensions orthostatiques sévères survenant dans le cadre de **maladies neurologiques dégénératives pour lesquelles une dysautonomie est avérée** (maladies de Parkinson, de Shy Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...).

La dernière prise doit se faire au plus tard 4 h avant le coucher afin d'éviter un risque accru d'hypertension en position couchée.

**Désormais contre-indiqué avec les autres sympathomimétiques alpha-directs** (voie orale ou nasale).

Il existe un risque lors de son association avec les médicaments torsadogènes par majoration des troubles du rythme ventriculaire et notamment les torsades de pointes (suivi ECG nécessaire).

[IL nov][ANSM et VN dec]

## PNEUMOLOGIE

- **MEDICAMENTS ANTITUSSIFS CONTENANT DE LA CODEINE**

*Codeine*

Désormais **contre indiqués chez l'enfant < 12 ans**, chez les **femmes qui allaitent** et chez les patients connus comme étant des **métaboliseurs ultrarapides des substrats du cytochrome CYP 2D6**. Leur utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée.

[ANSM dec]

cf. pharmacovigilance page 47

## **EXTENSIONS D'INDICATIONS**

### ANESTHESIE

- **SUFENTA 10 µG / 2 ML ; 50 µG / 10 ML ET 250 µG / 5 ML SOL INJ**

*Sufentanil*

Désormais indiqué **en pédiatrie** :

- En IV, en tant qu'agent analgésique pour l'induction et/ou l'entretien d'une anesthésie générale balancée chez l'enfant > 1 mois
- En périurale, pour l'analgésie postopératoire suite à une intervention de chirurgie générale, thoracique ou orthopédique chez l'enfant > 1 an par des anesthésistes spécialement formés.

[VN sept]

### CANCEROLOGIE

- **ABRAXANE 100 ET 250 MG PDRE SUSP PERF IV**

*Paclitaxel lié à l'albumine*

Déjà indiqué dans le cancer du sein métastatique et dans le cancer bronchique CBNPC, il est désormais indiqué en **association avec la gemcitabine** dans le **traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique** de l'adulte. La liaison à l'albumine expose à l'injection de filaments protéiques. Ceci nécessite l'ajout d'un filtre de 15 µm sur la ligne de perfusion non inclus dans le conditionnement.

Nouvelle posologie : **125 mg / m<sup>2</sup> à J<sub>1</sub>, J<sub>8</sub> et J<sub>15</sub> de chaque cycle de 28 jours**. La dose concomitante recommandée de gemcitabine est de 1000 mg / m<sup>2</sup>.

**ASMR IV** (mineure), par rapport à la gemcitabine en monothérapie.

[P fev][VN oct][HAS]

- **ARZERRA 100 ET 1000 MG SOL PERF IV**

*Ofatumumab*

Indiqué, **en association** avec le chlorambucil ou la bendamustine, dans le traitement des patients atteints d'une **leucémie lymphoïde chronique (LLC)**, qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine.

Posologie : minimum de 3 cycles (tous les 28 jours) jusqu'à la meilleure réponse. Au cycle 1, la dose est de 300 mg à J1 puis 1000 mg à J8. Pour les cycles suivants, la dose est de 1000 mg à J1.

**ASMR V** (aucune) compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure de l'ofatumumab par rapport aux comparateurs pertinents actuellement utilisés

[P juin][HAS]

- **AVASTIN 100 ET 400 MG SOL PERF IV (25 MG / ML)**

*Bevacizumab*

Nouvelle indication, en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, dans le **cancer épithélial de l'ovaire, en rechute, résistant aux sels de platine.**

[P sept][QdN 2014]

- **ENANTONE LP 3,75 ; 11,25 ET 30 MG SUSP INJ**

*Leuprorelina*

Analogue de la GnRH, déjà indiqué dans le cancer de la prostate localement avancé ou métastatique (ENANTONE LP 3,75 mg et 11,25 mg) et le cancer de la prostate localement avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH (ENANTONE LP 30 mg). Désormais indiqué dans le **traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).**

[HAS]

- **HALAVEN 0,88 MG SOL INJ IV**

*Eribuline*

Désormais indiqué dans le **cancer du sein avancé ou métastatique**, en progression après au moins un protocole de chimiothérapie (n'était autorisé qu'en 3<sup>ème</sup> ligne).

[P juin]

- **NEXAVAR 200 MG CP**

*Sorafenib*

Inhibiteur de tyrosine-kinases déjà indiqué dans le carcinome hépatocellulaire et le carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont inadaptés.

Désormais indiqué dans le **carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.**

**ASMR IV** (mineure) dans cette nouvelle indication en tenant compte de l'absence de démonstration de gain en survie globale et une détérioration de la qualité de vie mais compte tenu de l'allongement de la médiane de survie sans progression de 5 mois (critère principal) et de l'absence d'alternative.

[HAS][P oct][VN nov]

- **XGEVA 120 MG / 1,7 ML SOL INJ**

*Denosumab*

Désormais indiqué dans le **traitement des tumeurs osseuses** à cellules géantes non résécables ou pour lesquelles la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère chez l'adulte et adolescent à maturité squelettique.

**ASMR IV** (mineure) en tenant compte à la fois du niveau de démonstration non optimal de l'efficacité et de l'absence d'alternative médicamenteuse validée dans cette situation.

[HAS]

- **XTANDI 40 MG CAPSULE MOLLE**

*Enzalutamide*

Antiandrogène non stéroïdien désormais indiqué dans le **cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique quand la chimiothérapie n'est pas encore indiquée** (déjà indiqué comme alternative à l'abiraterone (ZYTIGA) après échec d'un traitement cytotoxique à base de docetaxel).

EI (différents de l'abiraterone) : bouffées de chaleur, diarrhées, troubles neuropsychiques, convulsions, hypertensions artérielles, neutropénies, chutes et fractures.

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux oncologues

ASMR IV (mineure) comme ZYTIGA, en association à la prednisone ou prednisolone.

[P sept][QdN 2014]

## CARDIOLOGIE

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

*Apixaban*

Anticoagulant oral direct (AOD) inhibiteur du facteur Xa, désormais indiqué dans **le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et en prévention de la récurrence de la TVP et d'EP chez l'adulte.** (rivaroxaban et dabigatran possèdent aussi cette indication)

Posologie :

- en curatif : 10 mg 2 fois / j pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois / j ;
- en préventif : 2,5 mg 2 fois / j après 6 mois de traitement par anticoagulant.

ASMR V (aucune) compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante. Il s'agit donc d'une 2<sup>e</sup> intention derrière un traitement par héparines puis AVK.

[P mai][HAS]

- **KENZEN 4 ; 8 ET 16 MG CP**

*Candesartan*

Désormais indiqué dans le traitement de l'HTA chez l'enfant et l'adolescent de **6 à 18 ans.**

Posologie : dose initiale de 4 mg /j augmentée si nécessaire à 8 mg /j pour l'enfant < 50 kg et à 16 mg /j pour l'enfant ≥ 50 kg.

[P avril]

## DERMATOLOGIE

- **HEMANGIOL 3,75 MG / ML SOL BUV**

*Propranolol*

Bêtabloquant indiqué dans les **hémangiomes infantiles prolifératifs** nécessitant un traitement systémique : hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel, hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples, hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration. Le traitement doit être instauré chez l'enfant âgé de 5 semaines à 5 mois à l'hôpital.

Posologie : dose initiale de **1 mg / kg / j, répartie en deux prises** ; augmentation jusqu'à la dose thérapeutique, sous surveillance médicale, de la manière suivante : 1 mg / kg / j pendant 1 semaine, puis 2 mg / kg / j pendant 1 semaine, puis 3 mg / kg / j en dose d'entretien.

Administration pendant ou juste après un repas, avec un **intervalle d'au moins 9 heures** entre 2 prises.

ASMR III (modérée) par rapport aux corticoïdes. C'est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

[P avril][QdN 2014][HAS]

- **TOPISCAB 5 % CREME TUBE DE 30G**

*Permethrine*

Topique antiparasitaire indiqué en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la gale sarcoptique chez l'adulte et **l'enfant à partir de 2 mois et chez la femme enceinte**. A éviter si allaitement. Disponible en ville et à l'hôpital.

Le traitement nécessite 2 applications espacées d'1 semaine minimum et de 2 semaines maximum.

A appliquer de manière uniforme sur l'ensemble du corps en fine couche, ne pas se laver pendant au moins 8 h après application. Attention particulière aux espaces interdigitaux. L'application sur la tête n'est pas utile sauf si lésions scabieuses ou âge > 65 ans.

La quantité de crème à appliquer est de :

- un tube entier chez l'adulte et l'adolescent > 12 ans ;
- un demi-tube chez l'enfant de 6 à 12 ans ;
- une quantité équivalente à deux noisettes chez l'enfant de 1 à 5 ans ;
- une quantité équivalente à une noisette chez l'enfant de 2 mois à un an.

EI : paresthésies, sensations de brûlure, prurit, éruption érythémateuse et sécheresse cutanée.

Le traitement doit être associé au lavage du linge et de la literie.

**ASMR IV** (mineure)

[VN juil][HAS][P oct]

## ENDOCRINOLOGIE

- **CRESTOR 5 ; 10 ET 20 MG CP**

*Rosuvastatine*

Désormais indiqué dans le traitement des hypercholestérolémies chez **l'enfant > 6 ans**, après accord préalable de la Sécurité Sociale.

[P juil]

- **DECAPEPTYL LP 11,25 MG PDRE SOL SUSP INJ IM**

*Pamoate de Triptoreline*

Indication supplémentaire dans la **puberté précoce centrale** (avant 8 ans chez la fille et 10 ans chez le garçon) chez l'enfant > 20 kg. A poursuivre jusqu'à l'âge physiologique de la puberté.

Nouvelle indication non remboursable à ce jour

**ASMR V** (aucune).

[VN juin][ANSM avr][HAS]

- **KETOCONAZOLE HRA 200 MG CP**

*Ketoconazole*

Désormais indiqué dans le **Syndrome de Cushing endogène** chez l'adulte et l'enfant > 12 ans. (ATU de cohorte devenu AMM en novembre 2014).

Posologie : 400 à 600 mg / j en 2 ou 3 prises, et jusqu'à 1200 mg / j

Il est rappelé que la prise de ketoconazole est associée à un risque d'**hépatotoxicité** se manifestant généralement entre 1 mois et 6 mois après l'initiation du traitement ou en cas d'augmentation de la dose.

Le mécanisme des lésions hépatiques n'est pas connu. L'instauration du traitement chez des patients avec une insuffisance hépatique ou un taux de transaminases > 2N est contre-indiquée : un bilan hépatique est recommandé avant l'initiation et pendant le traitement (une fois/semaine pendant un mois, une fois/mois pendant 6 mois et une fois/semaine pendant un mois chaque fois que la dose est augmentée). Le traitement devra être arrêté en cas de transaminases > 3N

IAM nombreuses

**ASMR IV** (mineure) compte tenu de l'efficacité, de la rapidité d'action et du profil de tolérance.

[VN mars][THE][HAS][P dec]

- **SIGNIFOR 20 ; 40 ET 60 MG SUSP INJ IM - SERINGUE PRE REMPLIE**

*Pamoate de Pasireotide*

Cet analogue de la somatostatine déjà indiqué dans le traitement de la maladie de Cushing (pasireotide diaspertate) sous forme SC à 0,3 ; 0,6 et 0,9 mg /ml est désormais indiqué dans le **traitement de l'acromégalie chez l'adulte pour lequel la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et insuffisamment contrôlé par un autre analogue de la somatostatine.**

Posologie : dose initiale de 40mg en IM toutes les 4 semaines.

- Augmentée après 3 mois jusqu'à 60mg quand le taux d'hormone de croissance et/ou d'IGF-1 n'est pas totalement contrôlé.
- Ou diminuée par palier de 20mg en cas d'effets indésirables ou de réponse exagérée au traitement.

EI : hyperglycémies voire diabète, diarrhées, nausées, bradycardie, lithiases biliaires, hypocorticismes, hypothyroïdies, allongement de l'intervalle QT.

Plusieurs changements engendrés par cette nouvelle indication, sont à noter :

- Les nouvelles présentations (à savoir 20 ; 40 et 60 mg) sont beaucoup plus dosées que les 3 dosages existants (0,3 ; 0,6 ; 0,9 mg) ;
- La voie d'administration diffère selon l'indication :
  - o SC pour la maladie de Cushing (pour les 3 présentations faiblement dosées),
  - o IM pour l'acromégalie (pour les 3 présentations fortement dosées) ;
- Le sel est également différent : il s'agit d'un pamoate dans les nouvelles formes, alors que les 3 premières contenaient du diaspertate.

Cons. : 4°C. Prescription restreinte. Médicament orphelin

ASMR V (aucune) par rapport à l'octreotide (SANDOSTATINE), le lanreotide (SOMATULINE) et le pegvisomant (SOMAVERT).

[HAS][QdN2012-2013][P nov][VN dec]

- **VICTOZA 18 MG SOL INJ SC - STYLO PREREMPLI**

*Liraglutide*

Désormais indiqué dans le **diabète de type 2** de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou **l'insuline basale** lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

C'est le 2<sup>ème</sup> analogue du GLP 1 autorisé en association avec une insuline après l'exénatide (BYETTA).

ASMR V (aucune) en trithérapie avec l'insuline basale et la metformine.

[P fev] [HAS]

## GASTRO-ENTÉROLOGIE

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

*Ustekinumab*

Anticorps monoclonal IgGK1 inhibiteur des interleukines IL12 et IL23, qui fait l'objet d'une **RTU depuis novembre 2015 dans l'indication "traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez l'adulte en échec à l'infliximab, à l'adalimumab, et au vedolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements"**.

Rappelons que STELARA a déjà l'AMM dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte et l'adolescent ainsi que dans le rhumatisme psoriasique.

[IL nov][ANSM dec]

## HEMATOLOGIE

- **PRADAXA 110 ET 150 MG GELULE**

*Dabigatran*

Désormais indiqué dans le traitement des **thromboses veineuses profondes (TVP)** et des **embolies pulmonaires (EP)**, et en prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte.

Posologie : en curatif 150 mg 2 fois/j ; en préventif 150 mg 2 fois/j ou 110 mg si facteurs de risque (âge, insuffisance rénale, prise d'autres médicaments ou risque hémorragique).

[P mars][HAS]

- **REVOLADE 25 ET 50 MG CP**

*Eltrombopag olamine*

Cet agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine déjà indiqué dans le purpura thrombopénique auto-immun est désormais indiqué :

- dans le traitement de la **thrombopénie chez l'adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C**, lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron.

Posologie : adapter au taux plaquettaire du patient, par palier de 25 mg jusqu'à 100 mg maximum.

- dans le traitement de l'**aplasie médullaire acquise sévère (AMS) chez les patients réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement prétraités et non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.**

Posologie : 50mg /j, à adapter au taux plaquettaire.

[P avril][VN nov]

## INFECTIOLOGIE

- **TARGOCID 100 ; 200 ET 400 MG PDRE SOL INJ OU BUV**

*Teïcoplanine*

Désormais indiqué en alternative thérapeutique orale dans le traitement des **diarrhées et colites associées à une infection à *Clostridium difficile***.

Posologie : 100 à 200 mg par voie orale 2 fois /j pendant 7 à 14 jours

[P janv]

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

*Anidulafungine*

Désormais indiqué dans le **traitement des candidoses invasives chez l'adulte neutropénique**. Auparavant, elle était autorisée dans cette indication uniquement chez l'adulte non neutropénique.

ASMR V (aucune), la caspofungine CANCIDAS reste la référence.

[P dec]

- **VFEND CP, SUSP BUV, PDRE PERF IV**

*Voriconazole*

Désormais indiqué chez l'enfant > 2ans et l'adulte en **prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à haut risque**.

Posologie : à adapter selon l'âge et le poids, à instaurer le jour de la greffe et à poursuivre au maximum 6 mois.

EI : troubles visuels, atteintes hépatiques.

Potentiel d'IAM élevé.

ASMR V (aucune) compte tenu de l'absence de comparaison versus le posaconazole, comparateur cliniquement pertinent, et de son profil de tolérance.

[P juil][HAS]

- **PREZISTA 75 ; 150 ; 600 MG CP ET SUSP BUV**

*Darunavir*

Désormais indiqué en **1<sup>ère</sup> ligne** chez l'enfant naïf d'antirétroviraux **à partir de 3 ans** et pesant au moins 15 kg (auparavant autorisé en 2<sup>ème</sup> ligne à partir de 3 ans et en 1<sup>ère</sup> ligne à partir de 12 ans).

[P juil]

- **TRUVADA 200 / 245 MG CP**

*Emtricitabine / Tenofovir*

A obtenu une **Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans la prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) au VIH**. Les populations concernées sont les **adultes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle**.

Posologie :

- soit une prévention continue avec 1 cp / j ;
- soit une prévention "à la demande" comprenant 2 cp pris entre 24 h et 2 h précédant l'acte sexuel, puis 1 cp 24 h et un autre 48 h après la première prise

[ANSM dec][HAS][VN dec]

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

*Rilpivirine / Emtricitabine / Tenofovir*

L'AMM initiale était limitée au traitement du VIH chez des patients naïfs de traitement antirétroviral, et présentant une charge virale  $\leq 100\ 000$  copies/mL d'ARN VIH-1.

Désormais indiqué pour le traitement de l'adulte infecté par le IH-1 dépourvu de mutations associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au tenofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale  $\leq 100\ 000$  copies /mL d'ARN.

La prise en charge s'étend donc aux **patients prétraités et contrôlés virologiquement**.

**ASMR V** (aucune) en dépit d'une simplification du schéma d'administration et du profil de tolérance de la rilpivirine globalement plus favorable que celui de l'efavirenz.

[HAS]

- **TAMIFLU 30 ; 45 ; 75 MG GELULES ET PDRE SUSP BUV**

*Oseltamivir*

Désormais indiqué dans le traitement de la grippe chez l'adulte et **l'enfant, y compris le nouveau-né à terme**, présentant les symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.

Auparavant, selon le RCP, l'oseltamivir en traitement curatif des nourrissons âgés de moins de 1 an était autorisé uniquement lors d'une pandémie grippale.

En prévention de la grippe saisonnière, l'oseltamivir n'est autorisé qu'à partir de l'âge de 1 an.

[P nov]

## NEUROLOGIE

- **ISOPTINE 120 MG GELULE ET 240 MG CP LP ET GENERIQUES**

*Verapamil*

**RTU pour le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face.**

Posologie :

- pour les AVF épisodiques : 120 mg 2 fois / j avec une augmentation de 120 mg tous les 2-7 jours jusqu'à 480 mg. Au-delà, les doses peuvent être augmentées suivant le même schéma jusqu'à l'obtention de la dose nécessaire pour contrôler les crises jusqu'à une posologie maximale de 720 mg. L'arrêt du traitement doit aussi être progressif : 1 comprimé tous les 5-7 jours. En cas de réapparition des crises, revenir à la dose du palier précédent.
- pour les AVF chroniques : la posologie nécessaire peut aller jusqu'à 960 mg / j. Exceptionnellement des doses de 1200 mg / j peuvent être proposées.
- pendant une crise : le verapamil peut être associé aux triptans.

Un contrôle de la pression artérielle (PA) et de l'ECG est indispensable chez tous les patients avant l'instauration du traitement (en cas d'anomalie une consultation cardiologique est nécessaire) et avant chaque augmentation de dose. Lorsque la dose de 480 mg / j est atteinte le contrôle de la PA et de l'ECG doit aussi être réalisé entre 7 et 10 jours après l'augmentation de la dose. En cas d'ajout ou d'arrêt d'un médicament susceptible de modifier les concentrations plasmatiques de verapamil (IAM), ce contrôle est également nécessaire. Un contrôle ECG annuel doit être réalisé même en cas d'utilisation chronique.

[ANSM nov]



- **VOTUBIA 2,5 ; 5 ET 10 MG CP ET 2 ; 3 ; 5 MG CP DISP**

*Everolimus*

Désormais indiqué **dès l'âge de 1 an** chez l'enfant ayant un astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une **sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)** qui nécessite une intervention thérapeutique mais qui n'est pas candidat à une résection chirurgicale.

Posologie initiale : 4,5 mg / m<sup>2</sup> adaptée pour obtenir une conc. sanguine résiduelle de 5 à 15 ng / mL.

Nouvelle forme galénique : **cp dispersibles** de 2, 3 et 5 mg, à déliter dans l'eau en vue d'obtenir une suspension buvable. Les cp simples et les dispersibles ne sont pas bioéquivalents.

**ASMR II** (important) dans la prise en charge de la population pédiatrique âgée de moins de 3 ans

**ASMR V** (aucune) pour les comprimés dispersibles dosé à 2 mg, 3 mg ou 5 mg : ces présentations représentent un complément de gamme pour la pédiatrie et pour les patients ayant des difficultés à avaler.

[P avril][HAS]

## OPHTALMOLOGIE

- **EYLEA 4 MG / 0,1 ML SOL INJ INTRAVITREENNE**

*Aflibercept*

Anti VEGF désormais indiqué dans la **baisse de l'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique**.

Posologie : **2 mg** une fois / mois pendant 5 mois puis tous les deux mois pendant 12 mois.

**ASMR IV** (modérée) dans cette indication quand l'acuité visuelle est < 5/10 et quand la prise en charge du diabète a été optimisée.

[P mai][HAS]

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

*Dexaméthasone*

Implant de corticoïde désormais indiqué dans la **baisse de l'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques** (opérés de l'œil avec implant), **ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas**.

Posologie : un implant dans le vitré de l'œil, renouvelable si besoin après environ 6 mois.

Médicament d'exception.

**ASMR V** (aucune)

[P mai][HAS]

- **TRAVATAN 0,004 % COLLYRE**

*Travoprost*

Désormais indiqué dans la **réduction de la pression intraoculaire élevée chez l'enfant à partir de 2 mois atteint d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique**.

Posologie : une goutte / j.

[P dec]

## PNEUMOLOGIE

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

*Beclométasone + Formotérol*

Désormais indiqué dans le **traitement symptomatique de la BPCO sévère** (VEMS < 50 % de la valeur théorique), chez des patients ayant des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

Nouvelle posologie : **2 inhalations 2 fois / j**.

**ASMR V** (aucune) par rapport aux autres associations fixes corticoïde / β<sub>2</sub>-agoniste action prolongée.

[VN fev][HAS]

## RHUMATOLOGIE

- **ENBREL 25 ET 50 MG SOL INJ SC**

*Etanercept*

Désormais indiqué dans le traitement de la **spondylarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte**, avec signes inflammatoires et en cas de réponse inadéquate aux AINS.

Egalement indiqué dans le traitement de fond de deuxième intention de la forme poly-articulaire évolutive de l'**Arthrite Juvénile Idiopathique** en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au méthotrexate et pour d'autres formes de la maladie : arthrite psoriasique à partir de 6 ans, oligoarthritis extensive à partir de 2 ans et forme associée aux enthésopathies à partir de 12 ans.

Posologie : 25 mg 2 fois / semaine ou 50 mg 1 fois / semaine

ASMR V (aucune)

[VN janv][HAS]

- **HUMIRA 40 MG SOL INJ SC**

*Adalimumab*

Indiqué dans le traitement de fond de deuxième intention de la forme poly-articulaire évolutive de l'**Arthrite Juvénile Idiopathique** en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au méthotrexate.

ASMR V (aucune)

[HAS oct]

- **PROLIA 60 MG SOL INJ SER SC**

*Denosumab*

Anticorps monoclonal IgG2 anticytokine désormais indiqué dans le traitement de l'ostéoporose **chez l'homme** à risque élevé de fractures.

**Indication non prise en charge.**

[P nov]

## VACCINS

- **GARDASIL SUSP INJ IM**

*Vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18*

Désormais indiqué en prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), **lésions anales précancéreuses**, du cancer du col de l'utérus **et du cancer anal** dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains.

[P fev]

## MALADIES RARES

- **MABTHERA 100 ET 500 MG SOL PERF IV**

*Rituximab*

Désormais indiqué en **association aux glucocorticoïdes** pour le traitement **d'induction de la rémission** de l'adulte atteint de **granulomatose avec polyangéite** (GPA - maladie de Wegener) et de **polyangéite microscopique** (PAM) sévères et actives (vascularite inflammatoire nécrosante systémique).

Posologie : 375 mg / m<sup>2</sup> de surface corporelle, 1 fois / semaine pendant 4 semaines.

ASMR IV (mineure) alternative à la séquence cyclophosphamide puis azathioprine, quand celle-ci s'avère problématique

[P fev][HAS]

- **SOLIRIS 300 MG SOL PERF IV**

*Eculizumab*

Cet anticorps monoclonal déjà indiqué dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne de l'adulte est désormais indiqué chez l'enfant, permettant une diminution des besoins transfusionnels.

[P janv]

### DIVERS

- **CIMIPAX 6,5 MG CP** - NR -

*Extrait sec de rhizome et racine d'actée à grappe (Cimifuga racemosa)*

Médicament de phytothérapie indiqué dans **les symptômes de la ménopause tels que bouffées de chaleur et sueurs abondantes**

Posologie : 1 cp /j pour une durée ne dépassant pas 6 mois.

**Exposé à des atteintes hépatiques graves**

Déjà commercialisé sous le même nom, sous forme de gélule, arrêté en 2010. Etait Indiqué dans le traitement des états neurotoniques de l'adulte. (troubles mineurs du sommeil).

[VN sept][P dec]

### **MODIFICATIONS DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

- **PLASMA THERAPEUTIQUE SECURISE PAR SOLVANT-DETERGENT**

Passé du statut de produit sanguin labile à celui de médicament dérivé du sang. Par conséquent, il devra obtenir une AMM et ne pourra être fabriqué et distribué que par des établissements pharmaceutiques.

- **ELLAONE 30 MG CP**

*Ulipristal*

Ce contraceptif d'urgence peut être délivré **sans ordonnance**.

[LIO janv]

- **SYNTOCINON 5 UI / ML SOL INJ**

*Ocytocine*

Disponible uniquement à l'**hôpital**.

[P janv]

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

*Retigabine*

Antiépileptique autorisé en association dans les crises d'épilepsie partielle mal contrôlée de l'adulte.

Prescription initiale et renouvellement **restreints aux neurologues**, en raison de la toxicité oculaire (pigmentation des tissus oculaires, incluant la rétine, associée parfois à un trouble visuel).

[P sept][QdN 2014]

### **MODIFICATIONS POSOLOGIQUES OU DE LA VOIE D'ADMINISTRATION**

- **ABILIFY MAINTENA 300 ET 400 MG LP PDRE POUR SUSP INJ IM**

*Aripiprazole*

Ajout d'une aiguille dans le conditionnement pour une administration dans le **muscle deltoïde**. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection.

Le dosage à 400 mg est désormais disponible en seringue préremplie.

[VN sept][HAS]

- **ESMYA 5 MG CP**

*Ulipristal*

Indiqué dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer et éligible à la chirurgie (traitement pré-opératoire de 3 mois).

**L'intérêt clinique d'un traitement de 3 mois supplémentaires, est jugé insuffisant par la HAS. Cette dernière n'accorde donc pas de prise en charge par la Sécurité Sociale pour une seconde période de traitement néanmoins suggérée dans le RCP.**

[HAS][QdN 2014]

- **SOOLANTRA 10 MG / G CRÈME 15 G**

*Ivermectine*

Dans le **traitement topique des lésions inflammatoires (papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte**, 1 application / j en couche mince sur l'ensemble du visage (en évitant les yeux, les lèvres et les muqueuses) jusqu'à 4 mois.

EI : sensation de brûlure cutanée, irritation cutanée, prurit et sécheresse cutanée.

[VN sept][LIO sept]

- **THALIDOMIDE CELGENE 50 MG GELULES**

*Thalidomide*

La dose initiale recommandée pour les **patients de 75 ans et plus** est désormais de **100 mg / j** au lieu de 200mg dans le traitement en 1<sup>ère</sup> intention du myélome multiple chez les patients > 65 ans, en association avec le melphalan et la prednisone.

[VN nov][IL nov][ANSM nov et dec]

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

- **DUOPLAVIN 75 MG / 75 MG CP**

*Acide acétylsalicylique / Clopidogrel*

Cette association ne doit être prescrite qu'en relai de l'association libre clopidogrel + acide acétylsalicylique, au maximum pendant 12 mois, dans les indications suivantes :

- **Prévention** des événements liés à l'athérombose, chez l'adulte, déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique.
- **Poursuite du traitement d'un Syndrome coronaire aigu (SCA)** sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent ou d'un **Infarctus du myocarde** aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

[VN sept] [ANSM sept]

- **ERIVEDGE 150 MG GELULES**

*Vismodegib*

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

**embryotoxique et/ou tératogène.**

A ce titre il a été mis en place un **PPG** (programme de prévention de la grossesse) afin d'éviter une exposition de l'embryon ou du fœtus au vismodegib. Le PPG doit être instauré pendant et après le traitement des femmes en âge de procréer : un test de grossesse doit être effectué dans les 7 jours précédant l'initiation du traitement puis tous les mois au cours du traitement. Ces patientes doivent utiliser deux moyens de contraception durant le traitement et **24 mois** après la dose finale. Pour les hommes l'utilisation du préservatif est indispensable pendant le traitement et durant les 2 mois qui suivent la dernière administration.

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

Ne pas ouvrir la gélule.

CI avec le millepertuis.

[LIO oct] [VN sept][QdN 2013-2014][P dec]

- **REMICADE 100 MG PDRE POUR SOL INJ**

*Infliximab*

**Avant reconstitution, peut dorénavant être conservé jusqu'à 6 mois à température ambiante (25°C max).** Après sortie du réfrigérateur, **ne doit pas être remis en conditions réfrigérées.**

Rappel : après reconstitution, peut se conserver 24 h à température ambiante.

[IL nov]

- **SAIZEN 5,83 MG / ML ET 8 MG / ML SOL INJ**

*Somatropine*

Modification des conditions de conservation des cartouches prêtes à l'emploi

Après la 1ère utilisation, peut être conservée au maximum 28 jours, principalement au réfrigérateur dont 7 jours consécutifs hors du réfrigérateur, à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière.

[VN avril][QdN 2013]

- **SUSTIVA**

*Efavirenz*

Avec l'arrêt de commercialisation de la solution buvable à 30 mg / mL, de nouvelles recommandations d'utilisation des gélules sont parues. Des gélules à 50, 100 et 200 mg sont disponibles, ainsi que des cp à 600 mg. Les gélules peuvent être ouvertes et administrées aux jeunes enfants (à partir de 3 mois et > 3,5 kg) et aux adultes qui ne peuvent pas avaler une gélule entière, en mélangeant le contenu à de la nourriture. Le passage de la forme solution buvable à la forme gélule nécessite une surveillance étroite pendant les premières semaines de traitement en raison de l'augmentation de la biodisponibilité.

[VN mai][ANSM mai]

- **CYTOTEC 200 µG CP**

*Misoprostol*

Est indiqué dans le "traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'intolérance aux AINS) chez lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable

L'utilisation de CYTOTEC hors AMM dans les indications gynécologiques (parfois en intra-vaginale avec une biodisponibilité majorée) doit être proscrite pour éviter la survenue d'EI cardiovasculaires.

[P fev][HAS] cf. pharmacovigilance page 40

## DIVERS

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

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

### NOUVELLES FORMES / NOUVEAUX DOSAGES

- **ANXEMIL 200 MG CP**

*Passiflore extrait sec*

*En ville. Non remb*

Indiqué dans les **états de tension nerveuse légère** et les **troubles mineurs du sommeil**

Posologie adaptée à l'indication :

- **états de tension nerveuse légère** : 1 à 2 cp matin et soir (dose max 8 cp / j)
- **troubles mineurs du sommeil** : 1 à 2 cp le soir, 30 min avant le coucher

Réservé à l'adulte et à l'adolescent > 12 ans sans dépasser 6 mois d'utilisation continue.

Ne pas conduire ni manipuler de machines.

[VN fev]

- **ASCABIOL 10 % EMULSION**

*Benzoate de benzyle*

Remise à disposition avec trois changements :

- la **forme galénique** qui est une émulsion pour application cutanée ;
- il n y a plus qu'**un principe actif** qui est le benzoate de benzyle (il y avait du sulfiram en association dans la lotion, c'est ce principe actif qui posait des problèmes d'approvisionnement) ;
- la **posologie** change aussi : 2 applications avec une compresse à 8 j d'intervalle.

Toujours indiqué dans le traitement de la gale et de la thrombidiose automnale chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant, le nourrisson et le nouveau-né à partir de 1 mois

Non listé, il est **remboursable à 65 % uniquement dans le traitement de la gale** (SMR important), son SMR étant jugé insuffisant dans le traitement de la thrombidiose automnale.

[VN oct][LIO oct]

- **BYDUREON 2 MG PDRE SUSP INJ LP SC STYLO**

*Exenatide*

Agoniste du récepteur du GLP-1 (glucagon like peptide-1) indiqué dans le traitement du diabète de type 2, en association avec d'autres hypoglycémifiants.

Posologie : **1 injection hebdomadaire SC**, toujours le même jour, avec ou sans repas.

Stylo unidose à 2 chambres contenant respectivement poudre et solvant.

Cons : 4°C

[VN juin]

- **CRINONE 80 MG / G GEL VAGINAL**

*Progesterone*

Se présente sous forme d'applicateur vaginal monobloc à usage unique. Repose sur un système de libération prolongée de la progestérone durant 72h au maximum.

Indiqué dans la **supplémentation en progestérone pendant la phase lutéale chez la femme dans le cadre d'une procédure d'assistance médicale à la procréation (AMP)**.

Posologie : 1 application/j allongée, le matin, à partir de l'implantation embryonnaire. Une fois la grossesse confirmée, le traitement est prolongé pendant 30 jours.

[VN sept]

- **EFFERALGAN 250 ; 500 MG ET 1 G GRANULES EN SACHETS**

*Paracetamol*

Nouvelle forme pour une administration sans eau. Saveur Capuccino disponible en 1g, et saveur vanille-fraise en 250 et 500 mg

Posologie : 250 mg > 14 kg ; 500 mg > 27 kg ; 1g chez l'adulte et l'adolescent > 50 kg

[VN mai]

- **ENVARUSUS 0,75 ; 1 ET 4 MG CP LP**

*Tacrolimus*

Des cp à libération prolongée sont désormais disponibles en plus de la forme gélule LP de l'ADVAGRAF (gélules à 0,5 ; 1 ; 3 et 5 mg).

[LIO sept]

- **HUMALOG 200 UI / ML SOL INJ STYLO PREREMPLI (KWIKPEN)**

*Insuline lispro*

Nouveau dosage à 200 UI/ml deux fois plus concentré que la solution injectable à 100 UI/ml.

[HAS fev]

- **IKERVIS 1 MG / ML COLLYRE EN EMULSION UNIDOSES DE 0,3 ML**

*Ciclosporine*

Immunomodulateur à action immunosuppressive et anti-inflammatoire. Induit une inactivation de la calcineurine et ainsi un blocage de la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2.

Indiqué dans le traitement de la kératite sévère chez l'adulte présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

Posologie : 1 goutte /j dans l'œil ou les yeux atteints, au coucher. Chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace est obligatoire.

Agiter avant l'emploi.

[VN juin]

- **LEVIDCEN 250 ; 500 ; 750 ET 1000 MG GRANULES ENROBES SACHETS**

*Levetiracetam*

Alternative à la forme buvable.

Dose maximale 1500 mg 2 fois / j

[VN oct][LIO oct]

- **MABTHERA 1400 MG SOL INJ SC**

*Rituximab*

Nouvelle formulation prête à l'emploi pour une administration SC à dose fixe, quelle que soit la surface corporelle, en complément de la forme IV dans le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens chez l'adulte non prétraité.

Prescription hospitalière, réservée aux hématologues

[VN juillet]

- **MEDIKINET LM 5 ; 10 ; 20 ; 30 ET 40 MG GELULES**

*Methylphenidate*

Gélules à libération modifiée qui associent une composante à libération immédiate (50% de la dose) et une composante à libération prolongée (50% de la dose).

Posologie : 1 gélule le matin pendant ou après le petit déjeuner

Stupéfiant

[VN sept]

- **MISODEL 200 µG DISPOSITIF VAGINAL**

*Misoprostol*

Réserve hospitalière

Analogue de la prostaglandine E1 physiologique indiqué dans le déclenchement artificiel du travail chez les femmes présentant un col défavorable, à partir de 36 semaines d'aménorrhée, lorsque le déclenchement est cliniquement indiqué.

Posologie : un dispositif vaginal au maximum.

Cons. au congélateur : - 10°C à - 25°C. Il n'est pas nécessaire de décongeler avant utilisation.

EI (liés à une hyperactivité utérine) : tachysystolies utérines avec ou sans troubles du rythme cardiaque fœtal, présence de méconium dans le liquide amniotique, rupture utérine, acidose fœtale, encéphalopathies hypoxiques-ischémiques néonatales.

[P sept][QdN 2014]

- **NEOSYNEPHRINE FAURE COLLYRE 2,5 % EN UNIDOSES**

*Phenylephrine*

Sympathomimétique alpha utilisé en ophtalmologie pour obtenir une mydriase. La concentration à 2,5 % s'ajoute aux concentrations déjà disponibles 5 % et 10 % en unidoses. Elle peut être utilisée chez le prématuré, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent.

[VN mai]

- **NORADRENALINE (TARTRATE) AGUETTANT 0,5 MG / ML (SANS SULFITES), SOL PERF IV**

*Noradrenaline*

Mise à disposition d'un nouveau dosage à 0,5 mg / mL (flacons de 50 mL) en complément du dosage à 2 mg / mL (ampoules de 4 et 8 mL) déjà agréé aux collectivités.

[HAS]

- **NORDITROPINE NORDIFLEX 5MG / 1,5 ML ET 10 MG / 1,5 ML SOL INJ SC**

*Somatropine*

Deux nouveaux dosages en complément du dosage à 15 mg / 1,5 mL.

[THE avril]

- **NOXAFIL 100 MG CP GASTRORESISTANT**

*Posaconazole*

Nouvelle forme qui s'ajoute à la suspension buvable à 40 mg / mL.

Peuvent être pris avec ou sans alimentation et doivent être avalés entiers avec de l'eau sans être écrasés ni mâchés.

[VN juin]

- **RIBAVOX 600 MG CP**

*Ribavirine*

Nouveau dosage en plus des dosages à 200 et 400 mg, indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique en association à l'interféron alfa-2a.

[LIO sept][VN oct]

- **REVLIMID 2,5 MG GELULES**

*Lenalidomide*

Nouveau dosage en complément des dosages à 5, 10, 15 et 25 mg.

Indiqué dans le traitement du myélome multiple et dans l'anémie causée par un syndrome myélodysplasique. Médicament de réserve hospitalière, rétrocéderable.

[VN oct]



- **SOMAVERT 25 ET 30MG PDRE SOL INJ SC**

*Pegvisomant*

Nouvelles présentations dosées à 25 et 30 mg, en complément des présentations à 10 ; 15 ; et 20 mg. En effet, la posologie de l'AMM prévoit une dose initiale de 10 mg / j adaptée si nécessaire en fonction du taux d'IGF-I par palier de 5 mg / j jusqu'à un maximum de 30 mg / j.

[HAS]

- **SUCCICAPTAL 100 MG GELULES**

*Succimer*

Nouveau dosage en complément du dosage à 200 mg déjà existant. Mieux adapté à la population pédiatrique plus fréquemment touchée par le saturnisme.

[VN oct]

- **TARKA LP 240 MG / 2 MG ET 240 MG / 4 MG**

*Verapamil / Trandolapril*

Deux nouveaux dosages en complément des cp LP 180 mg / 2 mg.

[VN oct]

- **VITAROS 200 ET 300 µG CREME (RECIPIENT UNIDOSE)**

*Alprostadil*

En complément des formes injectables pour administration intra-caverneuse et des formes bâton pour usage urétral.

L'effet apparaît dans un délai de 5 à 30 minutes suivant l'administration et dure environ 1 à 2 heures. La fréquence d'utilisation ne doit pas dépasser 2 à 3 fois par semaine (une seule fois par tranche de 24 h).

ASMR V (aucune)

[LIO avril][HAS][THE][P oct]

- **ZANEXTRA CP**

*Lercanidipine 20 mg / Enalapril 20 mg*

Nouveau dosage à côté du dosage à 10 mg de lercanidipine et 20 mg d'enalapril.

[VN oct]

- **ZYCLARA 3,75 % CREME**

*Imiquimod*

Nouvelle formulation dosée à 3,75 %.

L'imiquimod bénéficie d'une AMM à un dosage plus élevé (5 %) dans la spécialité ALDARA crème.

Indiqué dans le traitement local des kératoses actiniques (KA) cliniquement typiques, non hyperkératosiques, non hypertrophiques, visibles ou palpables, du visage ou du cuir chevelu dégarni chez l'adulte immunocompétent lorsque les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.

Posologie : 1 application / j pendant 2 cycles de traitement de 2 semaines séparés par une fenêtre thérapeutique de 2 semaines.

[HAS]

<b>CHANGEMENTS DE COMPOSITION</b>
-----------------------------------

- **FLUARIXTETRA SUSP INJ**

*Vaccin grippe tetravalent*

Premier vaccin grippal **tétravalent inactivé** disponible en France. A ce jour il n'y avait que des vaccins trivalents inactivés disponibles (2 souches A + 1 souche B). Depuis 1985, 2 lignées de souches B circulaient alternativement ou concomitamment. Dans ce nouveau vaccin, les 2 souches B sont présentes.

Posologie : Une dose à renouveler chaque année

Utilisation chez l'adulte et l'enfant > 3 ans. Non utilisable chez l'enfant entre 6 mois et 3 ans contrairement aux vaccins trivalents.

La HAS préconise un remboursement mais il n'est pas encore effectif au 2 septembre 2015.

Profil d'effets indésirables similaire aux vaccins trivalents.

[P oct][LIO oct][VN oct]

- **GANFORT 0,3 MG / ML + 5 MG / ML COLLYRE UNIDOSES**

*Bimatoprost / Timolol*

Sans conservateur, en complément du flacon de 3 ml qui contient du chlorure de benzalkonium.

- **ISUPREL 0,20 MG / 1 ML AMP INJ**

*Isoprenaline*

Modification du volume de l'ampoule qui passe de 2 mL à 1 mL

Modification de la formulation avec **retrait des sulfites de la liste des excipients**

[IL nov]

- **PREVISCAN 20 MG CP QUADRISECABLE**

*Fluindione*

Changement de couleur du comprimé afin de limiter le risque d'erreurs médicamenteuses. Le comprimé blanc devient rose.

[ANSM]

## **NOUVELLES ASSOCIATIONS**

- **IZALGI 500 MG / 25 MG GELULE**

*Paracetamol / poudre d'opium*

Antalgique de palier 2, indiqué chez l'adulte > 15 ans, dans le traitement de la douleur aiguë modérée à intense en cas d'échec d'un antalgique de palier 1.

Posologie : 1 gélule, à renouveler au bout de 4 à 6h si besoin. Ne pas dépasser 4 /j

Par rapport à LAMALINE, absence de caféine, teneur de 25 mg contre 10 mg en poudre d'opium et 500 mg contre 300 mg de paracétamol

[VN juin][P nov]

- **IZINOVA SOL BUY**

*Sulfate de magnesium, de sodium et de potassium*

Laxatif osmotique indiqué dans le **lavage colique, avant un examen endoscopique ou radiologique, chez l'adulte, en l'absence d'insuffisance rénale sévère ou cardiaque congestive et de troubles hydro-électrolytiques sévères.**

Posologie : deux schémas possibles

En deux jours : 1<sup>er</sup> flacon de 0,5L avec 1L de liquide clair à prendre la veille au soir de l'examen, le second le lendemain matin avec 1L de liquide clair, en respectant un intervalle de 10-12h.

En une journée (si le schéma en 2j n'est pas possible) : un flacon la veille de l'intervention (18h) puis le second 2 heures après.

EI : distension, douleurs abdominales, nausées, vomissements, inconfort

[VN sept][LIO sept]

- **RELVAR ELLIPTA 92 µG / 22 µG PDRE POUR INHAL EN UNIDOSES**

*Furoate de fluticasone / Vilanterol*

Association d'un corticoïde et d'un bêta 2 agoniste d'action prolongée dans l'asthme et la BPCO.

Posologie : 1 inhal/j dans les 2 indications avec le dispositif ELLIPTA.

Non remboursé dans l'asthme, à 30 % dans la BPCO

[VN juin]

- **TRIUMEO 50 MG / 600 MG / 300 MG CP**

*Dolutegravir / Abacavir / Lamivudine*

Association fixe de 3 antiviraux anti-VIH :

- dolutegravir, 1 inhibiteur d'intégrase ;
- abacavir et lamivudine, 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Indiqué dans le traitement de l'infection par le **VIH de type 1 chez l'adulte et l'adolescent > 12 ans, pesant au moins 40 kg, non porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 et dont le virus ne possède pas de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux 2 INTI.**

Dépistage obligatoire de l'allèle HLA-B\*5701 avant de débiter un traitement par abacavir chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique car risque accru de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir chez ces patients.

Posologie : 1cp / j avec ou sans nourriture.

EI : nausées, insomnies, céphalées, sensations vertigineuses, diarrhées et asthénie.

Précautions d'emploi avec :

- Antiacides à base de magnésium ou d'aluminium : prendre Triumeq 2 h avant ou 6 h après ;
- Suppléments en calcium, en fer ou comprimés multivitaminés : doivent être pris au moins 2 h après ou 6 h avant TRIUMEO ;
- Millepertuis : fortement déconseillé ;
- Metformine : surveillance et adaptation posologique (peut entraîner une augmentation plasmatique des concentrations de metformine).

A l'hôpital et rétrocéderable

PIH annuelle et renouvellement non restreint

ASMR V (aucune)

[VN juillet][HAS][P oct]

- **SIMBRINZA 10 MG / ML + 2 MG / ML COLLYRE EN SUSPENSION**

*Brinzolamide / Brimonidine*

Association fixe de brinzolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et de brimonidine, un alpha-2 stimulant. Elles agissent en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse.

Indiqué dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez l'adulte atteint de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, quand la monothérapie est insuffisante, en 2<sup>ème</sup> intention.

Posologie : 1 goutte dans l'œil ou les yeux atteints 2 fois /j

EI : rougeurs et inconfort oculaires, troubles visuels, allergies, atteintes cornéennes, troubles du goût, sécheresse buccale

ASMR V (aucune)

[P juil][HAS][VN juil]

- **ZANEA 10 / 0,25 MG GEL TUBE DE 30 G**

*Clindamycine / Tretinoïne*

Nouvelle association indiquée dans l'acné vulgaire en présence de comédons, papules et pustules chez les patients > 12 ans

EI : photosensibilisation, irritation, tératogène (EI de chaque molécule)

[P juil]

<b>NOUVEAUX CONDITIONNEMENTS</b>
----------------------------------

- **COLOBREATHE 1 662 500 UI PDRE INHAL EN GELULES**

*Colistimethate sodique*

Nouvelle présentation indiquée dans le traitement des infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

Posologie: 1 gélule 2 fois/j avec un délai de 12h entre les 2 prises à l'aide d'un inhalateur TURBOSPIN.

[VN juin][QdN 2013]

- **DULCILARMES COLLYRE 1,5 % UNIDOSES**

*Povidone*

Nouvelle présentation en récipient unidose de 0,4 mL, sans conservateur, remb SS en complément du flacon compte-goutte de 10 mL. Indiquée dans les sécheresses oculaires.

Posologie : 1 goutte 4 à 6 fois / j.

L'absence de conservateur rend possible son utilisation chez les porteurs de lentilles souples et améliore la tolérance.

[HAS fev][VN mai]

- **PHENYLEPHRINE AGUETTANT 50 µG / ML SOL INJ**

*Phenylephrine*

Nouvelle présentation en ampoules de 10 mL en plus des seringues préremplies existantes.

[HAS mai]

- **ULTRAVIST 300 ET 370 SOL INJ - FLACON DE 100 ET 150 ML**

*Iopromide*

Nouvelles présentations avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant.

[VN janv]

- **DOTAREM 0,5 MMOL / ML SOL INJ SERINGUE PRE REMPLIE 15 ET 20 ML**

*Acide gadoterique*

Deux présentations supplémentaires de ce produit de contraste avec nécessaire d'administration pour injection automatique (seringue de 60mL Mallinckrodt / Raccord / Catheter securisis 22G)

[VN oct]

- **MENJUGATE 10 µG SERINGUE PRE REMPLIE**

*Vaccin meningococcique du groupe C*

Mise à disposition de ce vaccin conjugué en seringue préremplie destiné à remplacer MENJUGATE kit.

Posologie : 1 inj IM selon le calendrier vaccinal, à partir de 2 mois.

[VN sept]

- **TICOVAC SUSP INJ SERINGUE PRE REMPLIE**

*Virus de l'encéphalite à tique (souche Neudoerfi inactivé)*

Nouvelles présentations en seringue préremplie en verre avec aiguille **non montée**.

[HAS oct]

- **KINERET SOL INJ SC**

*Anakinra*

Il existe maintenant une nouvelle seringue **graduée** pré remplie mieux adaptée pour les posologies dans le syndrome périodique.

[P oct]

- **ZOVIRAX 200 MG / 5 ML SOL BUV**

*Aciclovir*

Le flacon est désormais pourvu d'un bouchon-sécurité et d'un dispositif doseur associant deux cuillères-mesures de capacité différente: 2,5 ou 5 mL soit 100 ou 200 mg d'aciclovir.

[P dec]

**NOUVELLES COPIES**

SPECIALITES	PRESENTATION	D.C.I.	PRINCEPS
<b>ASPROFLASH 500 MG -NR-</b>	Cp	<i>Acide acetylsalicylique</i>	ASPIRINE EFF
<b>RESITUNE 75 ET 100 MG</b>	Cp gastro-résistants	<i>Acide acetylsalicylique</i>	ASPIRINE PROTECT
<b>FUSIDATE EAL 500 MG</b>	Pdre sol inj	<i>Acide fusidique</i>	FUCIDINE ( <i>arrêt commercialisation</i> )
<b>MAALOX REFLUX (OTC)</b>	Sachet	<i>Alginate de sodium Bicarbonate de sodium</i>	GAVISCONELL
<b>DUORESP SPIROMAX 160 / 4,5 µG ; 320 / 9 µG</b>  DISPOSITIF D'INHALATION DIFFERENT	Pdre pour inhalation	<i>Budesonide, formoterol</i>	SYMBICORT TURBUHALER
<b>HEXYON</b>	Vaccin	<i>DT Polio Coqueluche Haemophilus influenzae B Hépatite B</i>	INFANRIX HEXA
<b>LERCAPRESS 20 MG / 20 MG</b>	Cp	<i>Enalapril Lercanidipine</i>	ZANEXTRA 20 MG / 20 MG
<b>IZEANE GE 0,02 ET 3 MG -NR-</b>	Cp	<i>Ethinylestradiol Drospirenone</i>	JASMINELLE CONTINU
<b>OPTIDESO 20 µG / 150 µG 30 µG / 150 µG</b>	cp	<i>Ethinylestradiol, Desogestrel</i>	VARNOLINE CONTINU
<b>OPTINESSE 20 µG / 75 µG 30 µG / 75 µG</b>	cp	<i>Ethinylestradiol, Gestodene</i>	MELIANE
<b>BEMFOLA 75 ; 150 ; 225 ; 300 ; 450 UI</b> (BIOSIMILAIRE)	Sol inj en stylo	<i>Follitropine alpha recombinante</i>	GONAL-F 75 ; 300 ; 450 ; 900 ; 1050 UI
<b>OVALEAP 300 ; 450 ; 900 UI</b> (BIOSIMILAIRE)	Sol inj	"	"
<b>INFLECTRA 100 MG</b> (BIOSIMILAIRE)	Pdre sol perf IV	<i>Infliximab</i>	REMICADE
<b>REMSIMA 100 MG</b> (BIOSIMILAIRE)	"	"	"
<b>ABASAGLAR 100 UI / ML</b> (BIOSIMILAIRE)	Sol inj en stylo ( <i>n'existe pas en flacon</i> )	<i>Insuline glargine</i>	LANTUS

<b>IMETH 10 ; 12,5 ; 15 17,5 ; 20 ; 22,5 ; 25MG</b>	Sol inj	<i>Methotrexate</i>	METOJECT
<b>ONEZIP GE 5 ; 10 MG</b>	Cp orodispersible	<i>Olanzapine</i>	ZYPREXA
<b>DOLI ETAT GRIPPAL -NR-</b>	Sachets	<i>Paracetamol 500 mg, pheniramine 25 mg, vitamine C 200 mg</i>	FERVEX
<b>PRISTAM 500 MG</b>	Cp	<i>Pristinamycine</i>	PYOSTACINE
<b>VARIQUEL 1 MG / 5 ML FL 5ML</b>	Sol inj prête à l'emploi	<i>Terlipressine</i>	GLYPRESSINE 1 MG / 5 ML

### DEREMBOURSEMENTS

- **ART 50 MG GEL**

*Diacereine*

- **CETORNAN 5 G, PDRE POUR SOL BUV ET ENTERALE EN SACHET**

*Oxoglurate d'ornithine*

Avec un retrait de la liste des spécialités agréées aux collectivités.

[HAS nov]

- **CHONDROSULF 400 MG GELULE ET SACHET**

*Chondroïtine sulfate sodique*

- **DOLENIO CP, FLEXEA CP, OSAFLEXAN SACHET, STRUCTOFLEX GELULE, VOLTAFLEX CP**

*Glucosamine*

Délistée – sans prescription médicale

- **ERYLIK GEL**

*Erythromycine / Tretinoïne*

[VN oct]

- **IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE PASTEUR 1500 UI / ML SOL INJ SER PREREMPLIE**

*Fragments F(ab')<sub>2</sub> d'immunoglobuline équine tétanique*

[HAS nov]

- **KETUM 2,5 % GEL ET GENERIQUES**

*Ketoprofene*

- **MINIPRESS 1 ET 5 MG CP**

*Prazosine*

- **SPECIALITES A BASE D'OLMESARTAN**

*Olmesartan*

La HAS recommande un déremboursement, en raison du sur-risque d'EI digestifs graves.  
[HAS dec] cf. pharmacovigilance page 41

- **PIASCLEDINE 300 MG GEL**

*Insaponifiable d'huile d'avocat et d'huile de soja*

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

*Ivabradine*

Dans l'indication angor stable chronique

- **PROTELOS 2 G GRANULES POUR SUSP BUV**

*Ranelate de strontium*

- **TARDYFERON B9**

*Sulfate ferreux, acide folique*

# PHARMACOVIGILANCE

## EFFETS IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANES

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) au sein de l'EMA a considéré que la balance bénéfique/risque (B/R) des spécialités renfermant de l'**ambroxol** (SURBRONC et génériques) et de la **bromhexine** (BISOLVON) reste positif malgré le risque de réactions d'hypersensibilité et de réactions cutanées graves. Le RCP des spécialités devra informer les patients d'arrêter leur traitement en cas d'apparition de symptômes cutanés. La France a exprimé une opinion divergente considérant que les recommandations du PRAC étaient faibles devant la démonstration d'efficacité minimale de ces médicaments. La position finale sera adoptée à la Commission Européenne - cf. QdN 2014 (ANSM 16 janvier et 17 mars 2015).

Des érythèmes ou des brûlures chimiques sévères avec ou sans perte cutanée ont été notifiés chez des enfants prématurés suite à l'application de solutions de **chlorhexidine alcoolique** à 0,5 ou 2% ou **aqueuse** à 2% (BISEPTINE, DIASEPTYL...) avant la mise en place d'un cathéter veineux central. Il est recommandé d'utiliser la chlorhexidine avec précaution chez les prématurés, de ne pas laisser de lingette imprégnée en contact avec la peau, de nettoyer la peau après la réalisation du geste et de surveiller le nouveau-né après l'application (*Prescrire janvier 2015*).

Des réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson et Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ont été observées chez des patients traités par **galantamine** (REMINYL et génériques). Les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter le traitement dès l'apparition des premiers signes d'éruption cutanée (*Prescrire janvier 2015, ANSM 16 octobre 2015*).

Dans une étude de pharmacovigilance française, les effets indésirables graves non hémorragiques, en particulier les atteintes cutanées et rénales d'origine immunoallergique, ont été plus souvent rapportés avec la **fluindione** (PREVISCAN) qu'avec les autres AVK. Plus de la moitié des atteintes cutanées dues à la fluindione était associée à d'autres troubles dans le cadre d'hypersensibilité multiorganique (DRESS). Une insuffisance rénale aiguë (IRA) ou l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique (IRC) était souvent associée. D'autres atteintes cutanées graves ont été rapportées : vascularites, toxidermies sévères, PEAG, érythèmes pigmentés fixes. Dans le bilan, la fluindione était impliquée dans des atteintes rénales sévères de type néphropathie tubulointerstitielle immunoallergique chez des patients présentant quasiment tous des facteurs de risque tels qu'une IRC, une HTA, un diabète, une artérite ou un sepsis. Chez ces patients, la fluindione était le plus souvent poursuivie après le diagnostic d'IRA pendant une durée médiane de 10 jours. Enfin, des atteintes hépatiques de type cholestatique ou mixte et des neutropénies ont été aussi rapportées - cf. QdN 2010 (*Prescrire mai 2015*).

Une étude française à propos de cas de néphropathies interstitielles immunoallergiques a montré que les médicaments le plus souvent en cause étaient la **fluindione** (PREVISCAN), les **antibiotiques**, les **Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)**, les **inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**, le **furosemide** et la **nifedipine**. Les principaux signes cliniques consistaient en la survenue de nausées et vomissements, atteintes cutanées, prurit, fièvre, douleurs lombaires et arthralgies. Le bilan biologique montrait le plus souvent, associées à l'élévation de la créatininémie, une protéinurie, une hématurie et une leucocyturie. Une anémie, une hyperéosinophilie et une thrombopénie étaient possibles (*Prescrire janvier 2015*).

Une étude chez des patients présentant une fuite anastomotique après une chirurgie digestive a mis en évidence le rôle de la prise d'**AINS** en particulier après les interventions colorectales faites en urgence. Les AINS sont connus pour provoquer des troubles de la cicatrisation (*Prescrire juillet 2015*).

Les mesures visant à réduire le risque de photosensibilité lors de l'utilisation de gels de **ketoprofene** (KETUM et génériques) (se laver les mains après application, ne pas s'exposer au soleil ou aux UVA en solarium, port de vêtement, risque de réaction croisée avec l'octocrylène (filtre solaire), contre-indication



si antécédent de photosensibilité, si hypersensibilité à AINS ou fénofibrate, si peau lésée) ont été rappelées aux professionnels de santé. A chaque délivrance de ketoprofène, le pharmacien doit s'assurer de la distribution du document d'information rédigé à destination des patients – cf. QdN 2009 à 2012, 2014 (ANSM 18 août 2015).

Des cas de lésions radio-induites sévères, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant et après un traitement par **vemurafenib** (ZELBORAF). Les lésions radio-induites étaient classées comme des phénomènes de rappel et des photosensibilisations affectant le plus souvent la peau mais aussi des organes internes (poumons, vessie, foie, tube digestif). En cas d'apparition, le traitement par vemurafenib peut être maintenu sous couvert d'une surveillance clinique (ANSM 19 octobre 2015).

Dans une étude de cohorte menée sur 248 patients prenant de l'**infliximab** (REMICADE et biosimilaires), 13% des patients ont présenté des effets indésirables graves conduisant à l'arrêt du traitement avec majoritairement des réactions à la perfusion (œdème, érythème facial, éruption cutanée, HTA, tachycardie, malaise...) après un nombre médian de 3 cures, et des infections. 25% des patients avaient arrêté le traitement en raison d'une inefficacité (Prescrire novembre 2015).

## EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Quelques observations d'HTAP et de valvulopathies ont été rapportées au **methylphenidate** (RITALINE, CONCERTA, QUASYM) y compris chez des enfants. Il n'y a à ce jour aucune publication d'essai clinique ou d'étude pharmacoépidémiologique ayant cherché à explorer ce risque. Les résultats de l'étude expérimentale *in vitro* réalisée sur les récepteurs 5HT<sub>2B</sub> mettent en évidence une affinité agoniste faible du methylphenidate pour ces récepteurs, observée à une concentration 200 fois supérieure aux concentrations utilisées chez l'Homme (Prescrire février 2015).

Quelques dizaines de cas d'IDM, d'angors et d'AVC ont été notifiées dans le monde avec le **misoprostol** (CYTOTEC, GYMISO) y compris après prise unique pour IVG. Le risque semble plus élevé en cas de tabagisme, d'âge > 35 ans, d'obésité et de forte dose administrée par voie vaginale. La biodisponibilité du misoprostol est plus importante par voie vaginale que par voie orale notamment si le comprimé a été hydraté avant son administration. Il est recommandé que les patientes soient surveillées dans les heures qui suivent la prise – cf. QdN 2005,2013 (Prescrire février 2015). cf. *Rappels de bonne pratique page 28*

5 observations d'allongement du QT avec troubles du rythme graves voire mortels ont été rapportés chez des patients ayant utilisé le **loperamide** (IMODIUM, ARESTAL et autres) à très fortes doses, jusqu'à plusieurs centaines de mg, comme substitution d'une toxicomanie aux opioïdes. Une dépendance au loperamide doit être évoquée devant des demandes de délivrance en grande quantité (Prescrire mars 2015).

Les données disponibles confirment une légère augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients prenant de l'**ibuprofène** à fortes doses ( $\geq 2400$  mg/j). Ce risque semble similaire au risque décrit avec les "coxibs" ou le diclofenac. En conséquence, les fortes doses d'ibuprofène doivent être évitées chez les patients avec une HTA non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une artériopathie périphérique et/ou une maladie vasculaire cérébrale. Un traitement au long cours par ibuprofène, et particulièrement à fortes doses, ne doit être instauré par le médecin qu'après une évaluation attentive chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, diabète sucré et tabagisme) – cf. QdN 2014 (ANSM 13 avril et 6 juin 2015).

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été rapportés chez des patients traités par **sofosbuvir** en association au **ledipasvir** (HARVONI) ou au **daclatasvir** (SOVALDI + DAKLINZA) chez des patients ayant des facteurs favorisants tels que la prise de médicaments bradycardisants (amiodarone notamment) ou des antécédents cardiaques. Des cas ont également été rapportés avec le sofosbuvir en dehors de l'association avec daclatasvir. Chez ces patients, l'amiodarone ne devra être prescrite qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres antiarythmiques. Les patients à risque de bradyarythmie doivent être surveillés de manière continue en milieu hospitalier pendant 48h après le

début du traitement associant amiodarone et antiviral. Une addition des effets indésirables cardiaques de l'amiodarone et ceux du sofosbuvir est envisagée. Des troubles du rythme cardiaque ont été observés avec le sofosbuvir dans les études animales et au cours des essais cliniques. Par ailleurs, l'amiodarone est un inhibiteur de P-gp et le sofosbuvir, un substrat, ce qui expose à un risque d'accumulation du sofosbuvir (ANSM 16 janvier, 28 avril et 6 mai 2015, Prescrire septembre 2015)

Après réévaluation de la balance B/R de la supplémentation en **testostérone** (ANDROTARDYL, ANDROGEL...), la FDA a conclu, à la différence de l'Europe, à un sur-risque cardiovasculaire (décès, IDM, AVC) lié à la supplémentation androgénique. Cette différence pourrait s'expliquer par l'utilisation large aux EU de la supplémentation en testostérone hors-AMM sous forme de cure pour contrer les effets du vieillissement chez les hommes âgés. En Europe, la testostérone est indiquée chez les hommes atteints d'hypogonadisme confirmé biologiquement ou cliniquement par un déficit en testostérone – cf. QdN 2014 (ANSM 13 mai 2015).

Des cas d'insuffisance cardiaque sévère, parfois d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par **crizotinib** (XALKORI) avec ou sans affection cardiaque préexistante. La majorité des cas est survenue au cours du 1<sup>er</sup> mois de traitement. En cas d'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, œdème, prise de poids rapide), l'interruption du traitement, une diminution des doses ou un arrêt du traitement doivent être envisagés (ANSM 15 octobre 2015).

## EFFETS INFECTIEUX

L'EMA a décidé d'entreprendre une évaluation de l'ensemble des nouvelles données disponibles sur les médicaments contenant de la **saxagliptine** (ONGLYZA, KOMBOGLYZE) suite à la publication d'analyses complémentaires de l'étude SAVOR (étude de sécurité cardiovasculaire) mentionnant une augmentation du risque de mortalité par infections chez les patients traités par saxagliptine – cf. QdN 2012 (ANSM 24 juin 2015).

Par ailleurs, l'effet immunodépresseur des gliptines semble impliqué dans la survenue de douleurs articulaires sévères au cours du 1<sup>er</sup> mois de traitement. Les douleurs rapportées ont été parfois invalidantes et ont conduit à l'hospitalisation des patients. Elles ont régressé à l'arrêt. Chez certains patients, les signes cliniques étaient évocateurs d'une inflammation ou d'une réaction immunitaire (fièvre, éruption, œdème, augmentation de la VS ou de la CRP) (Prescrire décembre 2015).

## EFFETS DIGESTIFS

Un risque très rare (moins de 1 sur 10 000) d'invagination intestinale (II) est associé à la **vaccination contre les rotavirus** (ROTATEQ et ROTARIX). L'II nécessite, en raison de sa gravité, une prise en charge médicochirurgicale immédiate de l'enfant dès les 1<sup>ers</sup> signes cliniques (douleurs abdominales, pleurs répétés et inhabituels, vomissements, rectorragies, ballonnements abdominaux et/ou fièvre). L'II survient le plus souvent dans le mois qui suit la vaccination avec un pic dans les 7 jours – cf. QdN 2010,2013 (ANSM 31 mars 2015).

Malgré les mesures d'information de l'ANSM, les données de pharmacovigilance font apparaître que le nombre de cas graves d'entéropathie liée à l'**olmesartan** (OLMETEC, ALTEIS...) reste élevé et que le retard au diagnostic persiste. En cas de signes évocateurs d'entéropathie (diarrhée aiguë ou chronique +/- perte de poids, déshydratation, insuffisance rénale, hypokaliémie, acidose métabolique), le traitement par olmesartan doit être arrêté et ne doit pas être repris. L'évolution est le plus souvent favorable en quelques jours – cf. QdN 2013 (ANSM 21 juillet 2015). La HAS a proposé un avis défavorable au maintien du remboursement de ces spécialités (HAS 29 avril 2015).

Des cas d'obstruction intestinale ont été rapportés avec des **incretinomimétiques** (sitagliptine (JANUVIA, XELEVIA), exenatide (BYETTA, BYDUREON), liraglutide (VICTOZA)). Leur mécanisme d'action est d'augmenter le GLP-1 dont le rôle est de ralentir la vidange gastrique et le transit intestinal (Prescrire septembre 2015).

## EFFETS GYNECOLOGIQUES, FERTILITE ET GROSSESSE

L'ANSM a publié les résultats d'une étude dont l'objectif était d'évaluer le respect des recommandations de prévention de la grossesse lors de l'initiation de traitement à base d'**acitretine** (SORIATANE), pendant et après. L'étude a porté sur plus de 8500 femmes de 15 à 49 ans : elle a mis en évidence l'insuffisance du respect des recommandations avec notamment la survenue de 27 grossesses à risque de tératogénicité pour 1000 personnes-années. Les mesures de prévention des grossesses ont ensuite été renforcées (ANSM 3 avril 2015).

Deux études récentes réalisées à partir des données de l'Assurance Maladie ont mis en évidence un respect insuffisant des conditions de prescription et de délivrance (CPD) de l'**isotretinoïne** (ACNETRAIT, CONTRACNE, CURACNE, PROCUTA) (prescription en 2<sup>ème</sup> intention 1 fois sur 2, test de grossesse 1 fois sur 3). Il a été décidé en conséquence de restreindre désormais sa prescription initiale aux dermatologues en y associant de nouveaux documents de minimisation du risque (courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin traitant, outil d'aide au dialogue à propos du risque psychiatrique...) – cf. QdN 2012,2013 (ANSM 13 mai et 5 novembre 2015).

L'**acide valproïque et ses dérivés** (DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPKINE, DEPAKOTE, DEPAMIDE) est un médicament aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les résultats d'études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que 30 à 40% d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire. Le valproate ne doit donc plus être prescrit chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. La prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie et requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente. La balance B/R devra être évaluée régulièrement et au moins une fois/an. La HAS a publié une fiche sur les recommandations de prise en charge alternatives au valproate chez les patientes présentant une épilepsie ou un trouble bipolaire – cf. QdN 2005,2013,2014 (ANSM 26 mai, 26 novembre et 9 décembre 2015). cf. Restrictions d'indications page 16.

En raison de l'importance du risque d'avortements spontanés et de malformations majeures (anomalies des oreilles) chez l'Homme, le **mycophenolate** (CELLCEPT et génériques, MYFORTIC) est dorénavant contre-indiqué chez la femme enceinte (sauf en l'absence d'alternative) et chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace et de test de grossesse négatif à l'instauration. Chez la femme, la contraception devra se poursuivre jusqu'à 6 semaines après l'arrêt. De même, chez l'homme recevant du mycophenolate, l'usage de préservatifs est fortement recommandé pendant la durée du traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt en raison du risque de passage dans le liquide séminal et du potentiel génotoxique du médicament – cf. QdN 2007 (ANSM 25 juin, 25 novembre 2015).

Une enquête réalisée dans les officines de Haute-Garonne chez des femmes en âge de procréer montrait que 64% d'entre elles ne connaissaient pas l'**acide folique** (SPECIAFOLDINE) et parmi celles qui le connaissaient, 72% ne savaient pas son intérêt dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. L'information auprès des femmes sur le rôle bénéfique de la prise de l'acide folique 1 mois avant le début de grossesse et au cours des 2 premiers mois est à renforcer (Prescrire novembre 2015).

## EFFETS HEMATOLOGIQUES ET SUR L'HEMOSTASE

Des observations de ruptures spontanées de la rate sont enregistrées dans la base européenne de pharmacovigilance avec le **rivaroxaban** (XARELTO). Cet effet indésirable qui peut être mortel doit être évoqué face à un patient qui se plaint de douleurs abdominales importantes (Prescrire février 2015).

Le **cotrimoxazole** ou **sulfamethoxazole** + **trimethoprime** (BACTRIM) expose à des atteintes hématologiques dont des thrombopénies qui sont une des expressions des réactions d'hypersensibilité touchant d'autres organes. 130 cas ont été enregistrés par l'agence canadienne du médicament : dans plus de 50% des cas, l'atteinte des plaquettes n'était pas associée à une atteinte d'une autre lignée sanguine. Douze patients sont décédés (*Prescrire avril 2015*).

Une équipe danoise a mis en évidence un risque de malformations congénitales lors d'exposition au trimethoprime dans les 3 mois qui précèdent une grossesse. Le trimethoprime est un antifolique, il expose à des anomalies de fermeture du tube neural au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. La supplémentation en acide folique est à envisager chez les patientes pour lesquelles le trimethoprime est nécessaire (*Prescrire septembre 2015*).

## EFFETS HEPATIQUES

Des cas graves d'hépatite aiguë, de pneumopathies interstitielles diffuses et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés avec le **pomalidomide** (IMNOVID) en particulier au cours des 6 premiers mois de traitement. Il est donc recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique au début du traitement et de procéder devant l'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires à une évaluation respiratoire visant à éliminer une pneumopathie interstitielle diffuse. L'apparition d'insuffisance cardiaque doit être particulièrement surveillée chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (*ANSM 27 avril 2015*).

L'utilisation de la **méthylprednisolone** IV à doses élevées est associée à la survenue d'atteintes hépatiques graves voire fatales. Les cas rapportés mentionnaient une activité des transaminases > 1000UI/l parfois associée à une hyperbilirubinémie et un ictère (*Prescrire mai 2015*).

Des atteintes hépatiques ont été rapportées avec le **rivaroxaban** (XARELTO) : il s'agissait majoritairement de formes cholestatiques avec ictère et d'augmentation des marqueurs de cholestase (hyperbilirubinémie, PAL). Les troubles sont apparus entre 3 et 60 j après le début de l'exposition (*Prescrire juin 2015*).

## EFFETS METABOLIQUES

Des cas d'hypoglycémie parfois graves avec perte de connaissance et hospitalisation ont été rapportés avec l'**hydroxychloroquine** (PLAQUENIL). Ces cas ne sont pas seulement survenus chez des patients sous médicaments hypoglycémifiants. Les patients devront être informés de ce risque et des symptômes associés (*Prescrire janvier 2015*).

L'EMA a rapporté des observations d'hyponatrémie grave imputées à l'**aliskiren** (RASILEZ) dont certaines se sont manifestées par des troubles neurologiques. Les hyponatrémies sont liées à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Elles s'installent le plus souvent de façon insidieuse et les troubles apparaissent tardivement avec des céphalées, confusion, convulsions et comas. A l'occasion du dosage de la kaliémie et de la fonction rénale, il est opportun de penser à doser la natrémie (*Prescrire juillet 2015*).

## EFFETS NEUROLOGIQUES

Les 1<sup>eres</sup> données collectées sur le portail de la RTU du **baclofène** (LIORESAL et générique) au cours des 6 premiers mois ont été analysées : 3570 patients ont été enregistrés. Il s'agissait majoritairement d'hommes (78%) âgés en moyenne de 48 ans. 39% des patients étaient en initiation de traitement dont 65% pour "réduction de la consommation d'alcool". Les données de suivi montrent une réduction moyenne de la consommation d'alcool de 56g/j chez ces patients. Chez les patients déjà traités avant l'instauration de la RTU, la réduction moyenne était de 15g/j. Les EI rapportés étaient conformes au RCP avec principalement des effets neurologiques (convulsions 0,2%), psychiatriques (troubles anxieux 0,5%),

dépression majeure 0,3% et idées suicidaires 0,2%). La proportion de patients enregistrés sur le portail semble cependant très faible – cf. QdN 2011 à 2014 (ANSM 20 mars 2015).

Une étude ayant comparé 134 femmes enceintes ayant pris du baclofène en début de grossesse pour des troubles neurologiques ou au cours de sevrage alcoolique (entre 4 et 12 SG) à 400 femmes enceintes témoins a montré un risque accru de malformations majeures lié à cette exposition (anencéphalie, hémangiome caverneux de la trachée, malformation des reins). Des études chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène : chez le rat, des omphalocèles, des microcéphalies et des malformations vertébrales ont été observées à des doses toxiques pour la mère. Plusieurs nouveau-nés exposés *in utero* au baclofène jusqu'à la naissance ont eu des syndromes de sevrage (Prescrire avril 2015).

La balance B/R de la **flunarizine** (SIBELIUM) dans le traitement de fond de la migraine reste positive d'après la réévaluation française. L'utilisation chez l'enfant < 12 ans n'est pas recommandée car l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies dans cette population. Les patients sous flunarizine doivent être surveillés régulièrement afin de détecter la survenue de dépression et de symptômes extrapyramidaux. De rares cas de fatigue d'intensité croissante sont rapportés et nécessitent l'arrêt du traitement (ANSM 24 mars 2015).

Un premier cas de LEMP a été rapporté chez un patient traité par  **fingolimod** (GILENYA) depuis 4 ans et n'ayant pas été traité au préalable par natalizumab ou un autre médicament immunosuppresseur. Le patient ne présentait aucun signe clinique ; la LEMP ayant été suspectée à l'IRM et confirmée biologiquement. Une IRM de référence datant de moins de 3 mois devra être disponible avant la mise sous traitement. En cas de suspicion de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement et le traitement par fingolimod devra être arrêté (ANSM 29 avril 2015, EMA 18 décembre 2015).

Concernant le risque de LEMP chez les patients traités par  **dimethylfumarate** (TECFIDERA), il est recommandé de réaliser un hémogramme avec numération des lymphocytes et une IRM de référence avant la mise sous traitement. Pendant le traitement, l'hémogramme incluant la numération des lymphocytes devra être réalisé tous les 3 mois avec arrêt du traitement si le nombre de lymphocytes est inférieur à 0,5G/l pendant 6 mois et surveillance jusqu'à normalisation – cf. QdN 2014 (ANSM 30 novembre 2015).

Par ailleurs, la mise sous traitement par fingolimod devra s'accompagner d'un examen dermatologique en raison du risque associé de carcinome basocellulaire. Une surveillance annuelle est recommandée pendant le traitement. Le fingolimod est dorénavant contre-indiqué chez les patients présentant un carcinome basocellulaire (EMA 18 décembre 2015).

Une enquête auprès d'ophtalmologues aux EU a recensé les observations de convulsions chez des enfants suite à l'administration d'un  **collyre mydriatique atropinique** : 5 cas de convulsions avaient été observés avec du  **cyclopentolate** (SKIACOL) à 0,5 ou 1% en moyenne 12 minutes après instillation du collyre. Les convulsions étaient généralisées ou localisées. 4 enfants n'avaient pas d'antécédent particulier. D'autres cas ont été publiés avec les collyres renfermant de l' **atropine** (ATROPINE FAURE et génériques) ou du  **tropicamide** (MYDRIATICUM) – cf. QdN 2012 (Prescrire avril 2015).

La FDA a publié un bilan des effets indésirables rapportés suite à des  **injections épidurales de corticoïdes** parfois proposées aux patients souffrant de lombosciatique. Il s'agissait principalement de troubles neurologiques graves : arachnoïdites, paraparésies, paraplégies, infarctus de la moelle épinière, AVC, thrombose +/- embolies, convulsions... . Chez les patients avec une lombosciatique, la balance B/R est à peser avant d'envisager un tel traitement – cf. QdN 2008,2010 (Prescrire juin 2015).

L'utilisation de solutions de  **gluconate/glucoheptonate de calcium** par voie parentérale est associée dans la littérature à un apport en aluminium provenant des matières premières utilisées pour la fabrication et d'une interaction avec le verre responsable d'un relargage. Le relargage est favorisé par la stérilisation à la chaleur, la durée et la température de stockage. Dans l'attente de normes européennes et afin de limiter l'exposition à l'aluminium en particulier chez les moins de 18 ans et chez les patients à fonction rénale immature ou altérée (prématurés, insuffisants rénaux), il est recommandé de privilégier l'utilisation de solutions conditionnées dans les matières plastiques présentant des concentrations en aluminium inférieures (ANSM 27 juillet 2015).

Les résultats de l'étude réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie, portant sur une cohorte de 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, montrent que la **vaccination contre les infections à papillomavirus humains** (CERVARIX, GARDASIL) n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes. Une augmentation du risque connu de syndrome de Guillain-Barré apparaît probable avec 1 à 2 cas supplémentaires pour 100 000 jeunes filles vaccinées ne remettant pas en cause la balance B/R de la vaccination – cf. QdN 2009, 2013, 2014 (ANSM 13 septembre 2015).

D'autre part, l'EMA a conclu à l'absence de lien entre vaccination contre HPV et survenue de syndrome régional douloureux complexe (SRDC) et de syndrome de tachycardie posturale (STPO). L'évaluation n'a pas mis en évidence de différence entre le taux de survenue de ces syndromes dans la population vaccinée et celui attendu dans la tranche d'âge considérée (10 à 19 ans) – cf. QdN 2013 (ANSM 13 juillet, 5, 13 et 27 novembre 2015).

Depuis sa commercialisation en 2007 aux EU, des effets indésirables correspondant à des symptômes proches de ceux décrits dans les encéphalopathies ont été observés avec l'association **bismuth+metronidazole+tetracycline** (PYLERA). 9 observations de troubles neurologiques sont enregistrées à l'EMA dont 3 graves avec anomalies de la coordination, troubles de la marche et pertes de conscience – cf. QdN 2013 (Prescrire octobre 2015).

## EFFETS OCULAIRES

En plus des myopies aiguës et des glaucomes auquel il expose, le **topiramate** (EPITOMAX et génériques) est impliqué dans la survenue d'amputation du champ visuel pouvant apparaître chez des patients n'ayant pas d'élévation de la pression oculaire. L'atteinte du champ visuel a été réversible chez la majorité des patients. Ces effets sont à rapprocher des cas d'anomalies du champ visuel avec vision tunnelaire décrits avec la pregabaline (LYRICA) – cf. QdN 2008 (Prescrire mars 2015).

Des observations de glaucome aigu par fermeture de l'angle ont été rapportées avec l'**olanzapine** (ZYPREXA). Les risques liés à l'utilisation de neuroleptiques à effet atropinique doivent être pris en compte chez les patients à angle iridocornéen étroit, souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate ou de ralentissement intestinal. A rapprocher des cas d'hypotonie de l'iris découverts au cours d'opérations de la cataracte chez des patients sous risperidone (RISPERDAL) ou paliperidone (XEPLION) – cf. QdN 2013 (Prescrire septembre 2015).

Des cas de neuropathies optiques ont été enregistrés parmi les patients traités par anti-TNF alpha après une durée moyenne d'exposition de 8,5 mois pour l'**infliximab** (REMICADE et biosimilaires), 9 mois pour l'**etanercept** (ENBREL) et 13,5 mois pour l'**adalimumab** (HUMIRA). L'atteinte ophtalmique (baisse de l'acuité visuelle, scotome, photophobie, phosphènes) pouvait être uni- ou bi-latérale. L'évolution était le plus souvent favorable à l'arrêt. Sur la durée du suivi, aucun patient n'a semblé atteint de sclérose en plaques (Prescrire novembre 2015).

## EFFETS OSTEOMUSCULAIRES

Une trentaine de notifications d'effets indésirables a été enregistrée par l'ANSES à propos des compléments alimentaires contenant de la **levure de riz rouge** dont des troubles musculaires (rhabdomyolyse), des atteintes hépatiques ou cutanées (Syndrome de Stevens Johnson). La composition quantitative des compléments alimentaires en monacoline K ou lovastatine est très variable allant de 0,10 mg à 10 mg par 600 mg de levure de riz rouge. On rappelle qu'en l'absence de contrôle avant la mise sur le marché, la composition, l'efficacité et la sécurité des compléments alimentaires n'est pas garantie – cf. QdN 2007,2013 (Prescrire janvier 2015).

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (MNM) ont été signalés pendant et après le traitement par certaines **statines**. La MNM est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation des CPK avec une aggravation lente et progressive de la

symptomatologie malgré l'arrêt du traitement par statine. Le bilan peut mettre en évidence des signes de myopathie nécrosante à la biopsie en l'absence d'autre étiologie retrouvée et la présence d'Ac anti-HMGCoA réductase. L'évolution est favorable sous immunosuppresseur – cf. QdN 2004,2005 (ANSM 12 mai 2015).

L'EMA a récemment effectué une révision de l'efficacité des mesures de minimisation du risque concernant le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) avec les **bisphosphonates** et le **denosumab** (XGEVA) conduisant à la mise en place d'une carte d'information patient rappelant les précautions à prendre. Une contre-indication chez les patients présentant des lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie bucco-dentaire a aussi été ajoutée – cf. QdN 2004,2007, 2014 (ANSM 23 juillet 2015).

Des observations d'ONM ont été rapportées suite à l'utilisation de **sorafenib** (NEXAVAR). L'inhibition de l'angiogénèse par le sorafenib est une des principales hypothèses avancées pour expliquer la physiopathologie de l'ONM, généralement considérée comme une interruption de l'irrigation vasculaire – cf. QdN 2010, 2011 (Prescrire mai 2015).

L'agence canadienne du médicament a communiqué à propos de la survenue de cas de rhabdomyolyse et de syndrome malin sous **donepezil** (ARICEPT). Selon les déclarations, l'apparition de la rhabdomyolyse était plus fréquente au début de la prise du donepezil et lors d'une augmentation de la dose. Les facteurs de risque de rhabdomyolyse (troubles musculaires, hypothyroïdie non maîtrisée, lésions rénales ou hépatiques) ainsi que la présence d'autres médicaments pourvoyeurs de rhabdomyolyse devraient être évalués chez le patient avant toute prescription. La prise de donepezil doit être interrompue si des tests sanguins montrent des taux élevés de CPK, ou en cas de diagnostic de syndrome ou de rhabdomyolyse (Prescrire juillet 2015).

Suite à la persistance de signalements d'effets indésirables connus avec les **fluoroquinolones** administrées par voie générale, le risque de tendinopathie, d'allongement du QT, de neuropathie périphérique, de réaction de photosensibilisation et de troubles de la vision a été rappelé. Les patients doivent être informés de ces risques et de la nécessité de consulter en cas de signes évocateurs – cf. QdN 2007 à 2009, 2012 (ANSM 15 octobre 2015).

Les fluoroquinolones sont aussi connues pour donner des effets indésirables neuropsychiques tels que des céphalées, des confusions, des hallucinations, accès maniaques... Trois cas de suicide ont aussi été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance chez des patients aux antécédents de dépression traités depuis 2 à 5 jours par ciprofloxacine (CIFLOX et génériques) ou ofloxacine (OFLOCET et génériques) (Prescrire novembre 2015).

Des tendinopathies avec des gouttes auriculaires d'**ofloxacine** (OFLOCET et génériques) ont été enregistrées par les centres régionaux de pharmacovigilance. Le RCP de la solution auriculaire d'ofloxacine ne mentionne pas cet effet indésirable bien connu des fluoroquinolones par voie générale (Prescrire novembre 2015).

## EFFETS PSYCHIQUES

L'**efavirenz** (SUSTIVA et génériques) expose à des effets indésirables neuropsychiques graves tels des troubles psychotiques, des dépressions et des comportements violents. Dans une analyse cumulée de 4 essais cliniques randomisés, des idées suicidaires, des tentatives de suicide ou des suicides ont été 2 fois plus nombreux chez les patients sous efavirenz par rapport aux groupes sans efavirenz (Prescrire février 2015).

5 observations d'hallucinations associées à la prise de **betahistine** (SERC ou génériques) dont 4 cas ayant régressé à l'arrêt ont été rapportées. Dans les 5 cas, les symptômes sont apparus dans la journée qui a suivi la 1<sup>ère</sup> prise. Le mécanisme pourrait être lié à un effet antagoniste des récepteurs histaminiques H3 (Prescrire mai 2015).

Afin de sensibiliser les patients sur les effets neuropsychiatriques de la **mefloquine** (LARIAM), une brochure d'information à destination des professionnels de santé et une carte de surveillance pour le patient intégrée dans le conditionnement sont disponibles – cf. QdN 2013,2014 (Laboratoire Roche juin 2015).

## EFFETS PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES

L'EMA lance l'évaluation de l'impact du risque de pneumonie sur le traitement de la BPCO par **corticoïdes inhalés (beclométasone, budesonide ou fluticasone)** pour lequel de nouvelles données de méta-analyses sont disponibles. Dans ces méta-analyses, la mortalité par pneumonie ou la mortalité totale n'a pas semblé augmentée. Les prochaines discussions doivent avoir lieu en mars 2016 (ANSM 18 mai et 13 novembre 2015). De même, dans une autre méta-analyse d'essais cliniques randomisés, le risque de tuberculose a semblé plus élevé chez les patients exposés aux corticoïdes inhalés par rapport aux patients non exposés (*Prescrire octobre 2015*).

La **codeïne** est métabolisée en morphine dans l'organisme par le CYP 2D6, une enzyme qui présente un polymorphisme génétique. Le risque d'événements indésirables est donc plus grand chez les patients métaboliseurs ultrarapides, chez les enfants, en raison d'un métabolisme variable et imprévisible, chez les enfants allaités et chez les enfants avec une fonction respiratoire altérée. Aussi la codéine est dorénavant contre-indiquée chez les moins de 12 ans, chez les femmes allaitantes et chez les métaboliseurs ultrarapides connus du CYP 2D6. Elle est contre-indiquée chez les enfants entre 12 et 18 ans avec une fonction respiratoire altérée – cf. QdN 2012,2013 (ANSM 12 mai et 21 décembre 2015).

Un cas de dépression respiratoire chez un enfant de 5 ans a été rapporté suite à la prise de **tramadol** (TOPALGIC et génériques). L'enfant était métaboliseur rapide pour le CYP 2D6. Le tramadol est métabolisé par le CYP 2D6 en un métabolite actif qui a une affinité pour les R mu-opioides 200 fois supérieure à celle du tramadol (*Prescrire octobre 2015*).

Les résumés des caractéristiques des médicaments renfermant de l'**interferon alfa ou bêta** (ROFERON, INTRONA, PEGASYS, VIRAFERONPEG, AVONEX, REBIF, BETAFERON...) ont été modifiés pour intégrer dans les effets indésirables le risque d'hypertension artérielle pulmonaire. L'évolution est favorable à l'arrêt pour certains patients (*Prescrire juillet 2015*).

Des cas d'HTAP ont aussi été rapportés chez des patients sous **leflunomide** (ARAVA) (*Prescrire septembre 2015*).

L'association de **racecadotril** (TIORFAN) à un **IEC** expose à un risque majoré d'angioedèmes. Le racecadotril inhibe la neutral endopeptidase qui intervient dans le métabolisme des bradykinines, un médiateur de l'inflammation qui augmente la perméabilité capillaire. Les angioedèmes sont un effet indésirable connu des IEC avec un mécanisme qui n'est pas d'ordre immunoallergique mais lié à une diminution de la dégradation des bradykinines (*Prescrire décembre 2015*).

Des cas d'angioedèmes ont été rapportés par le centre de pharmacovigilance néerlandais avec la **noscapine** (en association avec la prométhazine TUSSISEDAL). Le mécanisme de ces angioedèmes pourrait être d'ordre immunoallergique ou lié à un effet histaminolibérateur de la noscapine. L'histamine augmente la perméabilité vasculaire (*Prescrire décembre 2015*).

## EFFETS RENAUX

Une augmentation statistiquement significative du risque d'hospitalisation avec insuffisance rénale aiguë dans les 90 jours suivant la prescription de certains neuroleptiques "atypiques", la **risperidone** (RISPERDAL ou génériques), la **quetiapine** (XEROQUEL) ou l'**olanzapine** (ZYPREXA ou génériques) par voie orale a été mise en évidence dans une étude canadienne chez les patients > 65 ans. Des effets indésirables facteurs d'insuffisance rénale ont été mis en évidence : hypoTA, rétention aiguë d'urine, pneumonies, IDM et troubles du rythme. La mortalité toute cause était aussi augmentée chez ces patients par rapport aux patients non exposés (*Prescrire juin 2015*).

Dans une étude menée aux Hospices de Lyon, une vingtaine d'observations de patients hospitalisés à la suite de diarrhées ou de vomissements a montré que leur traitement médicamenteux avait été poursuivi conformément à la prescription initiale. Ces patients prenaient tous au moins un **IEC** ou un **ARAII**. Au moment de l'hospitalisation, ils présentaient soit une hyperkaliémie, soit une hypokaliémie ou une IRA.



Dans les situations qui exposent à une déshydratation (vagues de chaleur, difficultés à boire, diarrhées, vomissements...), une diminution de la posologie voire un arrêt des médicaments qui majorent le risque d'insuffisance rénale est à envisager (diurétiques, IEC, ARAII, aliskiren, AINS) – cf. QdN 2005,2013 (Prescrire avril 2015).

## TUMEURS / CANCERS

En décembre 2014, l'**hydrate de chloral**, sédatif utilisé en dose unique chez l'enfant en prémédication des actes d'imagerie et des explorations fonctionnelles respiratoires, a été classé comme agent "probablement cancérigène". Il est donc dorénavant recommandé que son utilisation soit réservée à certaines situations où la réalisation d'un examen dans de bonnes conditions est indispensable au diagnostic et à la prise en charge des enfants dans le cadre de pathologies graves (EFR chez l'enfant de 2 mois à 4 ans et IRM chez l'enfant de 6 mois à 4 ans). La dose max ne devra pas dépasser 75 mg / kg ni être répétée (ANSM 8 juillet 2015).

Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a montré une augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes exposées à un **traitement hormonal de substitution** (THS). L'excès de risque a été estimé à 1 cancer de l'ovaire supplémentaire pour 1000 femmes exposées à un THS de la ménopause pendant 5 ans vers l'âge de 50 ans. Le risque a paru augmenté y compris chez les femmes exposées moins de 5 ans et était toujours significatif 10 ans après l'arrêt du THS. Les résultats ont été similaires que la substitution soit faite avec des estrogènes seuls ou avec une association œstroprogestative – cf. QdN 2008 (Prescrire septembre 2015).

## MESUSAGES, ERREURS

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

Des observations d'abus, de dépendance et de soumission chimique ont été notifiées avec la **diphéhydramine** (NAUTAMINE) et le **dimenhhydrinate** (MERCALM, NAUSICALM) principalement chez des hommes. Les effets indésirables rapportés ont été des syndromes atropiniques, des syndromes de sevrage, des troubles de la mémoire, des hallucinations, des tremblements, des agitations, des tachycardies et des douleurs thoraciques. L'usage détourné de ces substances serait lié à leurs effets atropiniques qui entraînent un effet euphorisant et stimulant, décrit par certains utilisateurs comme plaisant (Prescrire juin 2015).

Des observations d'usage détourné de **quetiapine** (XEROQUEL) sont recensées dans la bibliographie et dans les enquêtes des CEIP chez des patients ayant la plupart des antécédents d'abus d'autres substances, de maladies psychiques ou de polytoxicomanie. Le mésusage consistait en des surdosages avec des doses quotidiennes médianes de 600 mg (de 100 à 2400 mg), des détournements de la voie d'usage (IV ou sniff). Les effets recherchés étaient des effets sédatifs et anxiolytiques. Des symptômes de type irritabilité, agitation, insomnie survenaient à l'arrêt suggérant un syndrome de sevrage (Prescrire novembre 2015).

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

Un patient de 52 ans chez lequel avait été prescrit du **prasugrel** dans les suites d'un IDM est décédé environ 1 mois et 1/2 après en raison d'une thrombose de son stent coronaire. Le patient recevait en fait de l'**EFFIZINC** (zinc) au lieu d'**EFIENT** (prasugrel). (Prescrire Novembre 2015)

Les **cannabinoïdes de synthèse**, utilisés à des fins récréatives en particulier chez les « clubbers », ont des effets psychoactifs similaires à ceux du cannabis. Des troubles psychiques, cardiovasculaires et neurologiques ainsi que des cas de dépendance avec signes de sevrage sont rapportés. Il a donc été décidé de classer 7 familles de cannabinoïdes de synthèse sur la liste des stupéfiants (ANSM 27 mai 2015).

Une hausse des signalements d'intoxications pédiatriques au **cannabis** est observée depuis 2014. Ces intoxications touchent principalement les enfants < 2 ans suite à l'ingestion accidentelle de cannabis dans l'environnement familial. Ces intoxications conduisent très souvent à une hospitalisation > 24h avec des manifestations cliniques incluant des troubles cardiaques, ventilatoires et neurologiques (ANSM 19 octobre 2015).

Tous les lots du **vaccin antiméningococcique MENINGITEC** ont été retirés en septembre 2014 en raison de la détection de particules de rouille (fer, chrome, nickel) lors des contrôles qualité dans un nombre très limité de seringues, le plus souvent au niveau du bouchon sans contact avec la solution vaccinale. L'analyse toxicologique montre que les quantités de métaux retrouvés sur les bouchons ne sont pas de nature à engendrer un risque pour la santé. Aucun signal de pharmacovigilance susceptible d'être lié à la présence de rouille n'a été identifié (ANSM 03 décembre 2015).

## DES RETRAITS DU MARCHÉ

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

- A** ABBOTICINE granulés pour susp buv  
ADVILGEL gel  
ALGICALM cp  
APAROXAL cp  
ALVESCO sol pour inhalation 80 et 160 µg/dose  
AMARANCE GE cp  
ASMASAL CLICKHALER pdre pour inhalation  
ASMABEC CLICKHALER pdre pour inhalation  
ASPRO 500 cp  
AVADENE cp  
AVIBON pommade  
AZANTAC 75 mg cp eff
- B** BACICOLINE A LA BACITRACINE préparation pour collyre en sol  
BISEPTINE SCRUB sol pour application cutanée  
BAUME CUROMAL bâton pour application cutanée
- C** CADITAR solution pour application cutanée à diluer  
CARBOMIX granulés pour susp buv  
CARDIPHAR 80 mg cp non gastro résistants  
CEFROM prep pour sol inj 2g/20mL  
CLIMARA dispositif transdermique  
CLINDAFLUID sol pour application cutanée  
CODENFAN sirop  
CODOTUSSYL expectorant acétylcystéine cp à sucer  
CODOTUSSYL maux de gorge sans sucre pastilles  
CODOTUSSYL toux sèche pentoxyverine sirop  
COLIFOAM hydrocortisone à usage rectal  
COLLU-HEXTRIL collutoire  
COLLUNOVAR collutoire  
COMPRALFENE gel
- D** DESERNIL cp  
DIMEGAN sirop  
DOLI mal de gorge hexamidine/tetracaine sol pour pulvérisation buccale  
DOLSTIC sol buv  
DYNAMISAN pdre pour solution buv en sachets
- E** EFFACNE gel à 5%  
ERYACNE sol pour application cutanée  
ERGIX enfants toux sèche sirop  
EUPHYLLINE LA 50 mg gélules à libération prolongée
- F** FELIXITA cp  
FERRISAT sol inj  
FONLIPOL cp  
FRACTAL cp LP et gélules

**G** GLUCOPHAGE sachet-dose  
 GONAL-F 450 UI/0,75 ml préparation pour sol inj

**H** HEXAQUINE suppo  
 HEXARHUME cp

**I** IBUTABS cp  
 IDARAC 200 mg cp  
 IMOSEPTYL gélules  
 INCIVO cp  
 ITEM ANTI POUX lotion

**L** LOCACID lotion

**M** MENAELLE capsules molles orales  
 MENCEVAX sol inj  
 MESTACINE cp  
 MISSILOR GE cp  
 MOXALOLE pdre pour sol buv  
 MUCOMYST pdre pr susp buv  
 MYRTINE INHALANTE émulsion pr inhalation par fumigation

**N** NORSET 15 mg/ml sol buv

**O** OFLOCET sol inj perf  
 OMEDIPROL gélules  
 OSTRAM 0,6 et 1,2 g sachet  
 OSTRAM VITAMINE D3 sachet  
 OTRASEL lyophilisats oraux  
 OZOTHINE suppos adultes et enfants  
 OZOTHINE à la DIPROPHYLLINE suppos adultes, enfants et cp

**P** PANTOZOL CONTROL cp  
 PARATABS cp oro  
 PERIDYS susp buv  
 PHARMATEX crème vaginale en unidoses  
 PRINIVIL cp  
 PRINZIDE cp  
 PROCALMIL cp

**Q** QUIETILINE GE cp  
 QUITAXON sol inj

**R** RIMENDIA cp  
 RISPERDALORO cp  
 ROSICED gel pour application locale

**S** SANDIMUM sol buv, capsule molle, sol perf amp 5 mL  
 SOLISPASM cp orodispersibles  
 SOPHTAL sol pour lavage oculaire en unidoses et collyre en unidoses  
 SPASMODEX cp et suppo  
 SUSTIVA sol buv

- T** TESTOPATCH 1,2 mg/24h, 1,8 mg/24h et 2,4 mg/24h dispositifs transdermiques  
 THAIS 100 µg dispositif transdermique  
 THAIS SEPT 75 µg dispositif transdermique  
 TIADILON gélules  
 TOPAAL cp et TOPAAL susp buv  
 TRAMISAL sol buv  
 TRINITRINE SIMPLE LALEUF pilules  
 TROBALT cp (boîte d'instauration du traitement)
- V** VADILEX cp  
 VALDA irritations de la gorge pastilles sans sucre et pâtes à sucer  
 VERRULYSE-METHIONINE cp  
 VIRAZOLE 6g pdre pour sol pour inhalation par nébulisateur  
 VOGALENE 0,4 % sol buv

## **ÉT DES RETOURS**

- **CIDERMEX POMMADE OPHTALMIQUE**

*Triamcinolone + Neomycine* Liste I En ville  
 Lab. Neitum Non Remb

Indiqué dans le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil et de ses annexes dans les suites de chirurgie ophtalmologique et les infections à germes sensibles à la néomycine avec composante inflammatoire.

Posologie : 1 ruban d'un demi-centimètre dans l'œil traité, 1 à 2 fois/j selon la gravité pendant 7 jours en moyenne. Un traitement plus long peut être prescrit sous surveillance ophtalmique stricte.

[VN fev][P juin]

- **PIPORTIL 10 MG CP, 4 % SOL BUV, 25 MG / ML SOL INJ ET L4 100 MG /4 ML**

*Pipotiazine* En ville et à l'hôpital

Neuroleptique phenothiazinique.

[VN dec]

# INDEX

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

## A

abacavir.....	34
ABASAGLAR.....	36
ABILIFY MAINTENA.....	26
abraxane.....	17
acetylsalicylique acide.....	27, 36
aciclovir.....	35
acitretine.....	42
ACNETRAIT.....	42
adalimumab.....	25, 45
ADANCOR.....	15
aflibercept.....	24
alginate de sodium.....	36
aliskiren.....	43
alprostadil.....	32
ALTEIS.....	41
ambroxol.....	39
anakinra.....	35
ANDROGEL.....	41
ANDROTARDYL.....	41
anidulafungine.....	22
ANXEMIL.....	29
apixaban.....	19
ARAVA.....	47
ARESTAL.....	40
ARICEPT.....	46
aripiprazole.....	26
ART.....	37
ARZERRA.....	18
ASCABIOL.....	29
ASPIRINE.....	36
ASPROFLASH.....	36
ataluren.....	11
ATARAX.....	16
atropine.....	44
AVASTIN.....	18

## B

baclofene.....	43
BACTRIM.....	43
beclometasone.....	24, 47
bedaquiline.....	10
BEMFOLA.....	36
benzyle benzoate.....	29
betahistine.....	46
BETMIGA.....	13
bevacizumab.....	18
bimatoprost.....	33
BISEPTINE.....	39
bismuth.....	45
BISOLVON.....	39
brimonidine.....	34
brinzolamide.....	34
bromhexine.....	39
budesonide.....	36, 47

BYDUREON.....	29, 41
BYETTA.....	41

## C

candesartan.....	19
CELLCEPT.....	16, 42
CERDELGA.....	10
ceritinib.....	6
CERVARIX.....	45
CETORNAN.....	37
chloral hydrate.....	48
chlorhexidine.....	39
chondroïtine.....	37
CHONDROSULF.....	37
ciclosporine.....	30
CIDERMEX.....	52
CIFLOX.....	46
CIMIPAX.....	26
ciprofloxacine.....	46
clindamycine.....	34
clopidogrel.....	27
codeine.....	17, 47
colistimethate sodique.....	34
COLOBREATHE.....	34
CONCERTA.....	40
CONTRACNE.....	42
cotrimoxazole.....	43
CRESTOR.....	20
CRINONE.....	29
crizotinib.....	41
CURACNE.....	42
cyclopentolate.....	44
CYRAMZA.....	6
CYTOTEC.....	28, 40

## D

dabigatran.....	21
daclatasvir.....	40
DAKLINZA.....	40
darunavir.....	22
dasabuvir.....	9
DECAPEPTYL.....	20
defibrotide.....	9
DEFITELIO.....	9
denosumab.....	15, 18, 25, 46
DEPAKINE.....	16, 42
DEPAKOTE.....	16, 42
DEPAMIDE.....	16, 42
desogestrel.....	36
dexamethasone.....	24
diacereine.....	37
DIASEPTYL.....	39
dimenhydrinate.....	48
dimethylfumarate.....	44
diphenhydramine.....	48
divalproate.....	16, 42

DOLENIO .....	37
DOLI .....	37
dolutegravir.....	34
donepezil.....	46
DOTAREM .....	35
drosiprone.....	36
DULCILARMES .....	35
DUOPLAVIN .....	27
DUORESP.....	36

## E

ECALTA .....	22
eculizumab .....	26
efavirenz .....	28, 46
EFFERALGAN .....	30
eliglustat .....	10
ELIQUIS.....	19
ELLAONE.....	26
elosulfase alfa .....	11
eltrombopag olamine.....	22
emtricitabine.....	23
enalapril .....	32, 36
ENANTONE .....	18
ENBREL.....	25, 45
ENVARBUS .....	30
enzalutamide .....	19
EPITOMAX .....	45
eribuline .....	18
ERIVEDGE .....	27
ERYLIK .....	37
erythromycine.....	37
ESMYA.....	27
etanercept.....	25, 45
ethinylestradiol .....	36
everolimus .....	24
EVIPLERA .....	23
exenatide .....	29
EXVIERA.....	9
EYLEA .....	24

## F

FARYDAK .....	7
fer sulfate.....	38
FERVEX .....	37
fingolimod .....	44
FLEXEA .....	37
FLUARIXTETRA .....	32
fluindione .....	33, 39
flunarizine .....	44
fluticasone.....	33, 47
folique acide.....	38, 42
follitropine .....	36
formoterol.....	24, 36
FUCIDINE.....	16, 36
furosemide.....	39
FUSIDATE .....	36
fusidique acide.....	16, 36

## G

gadoterique acide .....	35
galantamine .....	39
GANFORT .....	33
GARDASIL .....	25, 45
GAVISCONELL.....	36
gestodene .....	36
GILENYA .....	44

glucosamine .....	37
GLYPRESSINE .....	37
GONAL-F.....	36
GUTRON .....	17
GYMISO .....	40

## H

HALAVEN .....	18
HARVONI .....	40
HEMANGIOL.....	19
HEXYON.....	36
HUMALOG .....	30
HUMIRA.....	25, 45
hydroxychloroquine .....	43
hydroxyzine .....	16

## I

ibuprofene.....	40
IKERVIS .....	30
IKOREL.....	15
IMETH.....	37
imiquimod .....	32
IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE .....	37
IMNOVID .....	43
IMODIUM .....	40
INFANRIX HEXA .....	36
INFLECTRA .....	36
infliximab.....	28, 36, 40, 45
INNOVAIR .....	24
insuline glargine .....	36
insuline lispro .....	30
interferon alfa .....	47
interferon bêta .....	47
interferon pégylé bêta 1a.....	12
iopromide.....	35
isoprenaline.....	33
ISOPTINE .....	23
isotretinoïne.....	42
ISUPREL .....	33
ivabradine .....	38
ivermectine .....	27
IZALGI .....	33
IZEANE.....	36
IZINOVA.....	33

## J

JANUVIA .....	41
JASMINELLE CONTINU.....	36

## K

KENZEN .....	19
ketoconazole.....	20
ketoprofene .....	37, 39
KETUM.....	37, 39
KEYTRUDA .....	5
KINERET .....	35
KOMBOGLYZE.....	41

## L

lamivudine.....	34
LANTUS.....	36
LARIAM.....	46
ledipasvir .....	40
leflunomide .....	47

lenalidomide .....	31
lenvatinib .....	7
LENVIMA .....	7
lercanidipine .....	32, 36
LERCAPRESS .....	36
leuproreline .....	18
levetiracétam .....	30
LEVIDCEN .....	30
levure de riz rouge .....	45
LIORESAL .....	43
liraglutide .....	21, 41
loperamide .....	40
LOXEN .....	15
LYNPARZA .....	5
LYRICA .....	45

## M

MAALOX .....	36
MABTHERA .....	25, 30
MEDIKINET .....	30
mefloquine .....	46
MELIANE .....	36
MENINGITEC .....	49
MENJUGATE .....	35
mequitazine .....	15
MERCALM .....	48
methotrexate .....	37
methylphenidate .....	30, 40
methylprednisolone .....	43
METOJECT .....	37
MICROPAKINE .....	16, 42
midodrine .....	17
MINIPRESS .....	37
mirabegron .....	13
MISODEL .....	31
misoprostol .....	28, 31, 40
mycophenolate .....	16, 42
MYDRIATICUM .....	44
MYFORTIC .....	16, 42

## N

NAUSICALM .....	48
NAUTAMINE .....	48
neomycine .....	52
neosyneprine .....	31
NEXAVAR .....	18, 46
nicardipine .....	15
nicorandil .....	15
nifedipine .....	39
nintedanib .....	12
nivolumab .....	5
noradrenaline .....	31
norditropine .....	31
noscapine .....	47
NOXAFIL .....	31

## O

ocytocine .....	26
ofatumumab .....	18
OFEV .....	12
OFLOCET .....	46
ofloxacin .....	46
olanzapine .....	37, 45, 47
olaparib .....	5
olmesartan .....	38, 41
OLMETEC .....	41

olodaterol .....	12
ombitasvir .....	10
ONEZIP .....	37
ONGLYZA .....	41
OPDIVO .....	5
OPTIDESO .....	36
OPTINESSE .....	36
OSAFLEXAN .....	37
oseltamivir .....	23
OVALEAP .....	36
oxoglurate .....	37
OZURDEX .....	24

## P

paclitaxel / albumine .....	17
paliperidone .....	45
panobinostat .....	7
paracetamol .....	30, 33, 37
paritaprevir .....	10
pasireotide pamoate .....	21
passiflore .....	29
pegvisomant .....	32
pembrolizumab .....	5
permethrine .....	20
phenylephrine .....	31, 35
PIASCLEDINE .....	38
PIPORTIL .....	52
pipotiazine .....	52
pixantrone .....	9
PIXUVRI .....	9
PLAQUENIL .....	43
PLEGRIDY .....	12
pomalidomide .....	43
posaconazole .....	31
povidone .....	35
PRADAXA .....	21
prasugrel .....	48
prazosine .....	37
pregabaline .....	45
PREVISCAN .....	33, 39
PREZISTA .....	22
PRIMALAN .....	15
PRISTAM .....	37
pristinamycine .....	37
PROCORALAN .....	38
PROCUTA .....	42
progesterone .....	29
PROLIA .....	25
promethazine .....	47
propranolol .....	19
PROTELOS .....	38
PYLERA .....	45
PYOSTACINE .....	37

## Q

QUASYM .....	40
quetiapine .....	47, 48

## R

racecadotril .....	47
ramucirumab .....	6
RASILEZ .....	43
regorafenib .....	14
RELVAR ELLIPTA .....	33
REMICADE .....	28, 36, 40, 45
REMINYL .....	39



REMSIMA .....	36
RESITUNE .....	36
retigabine.....	26
REVESTIVE .....	8
REVLIMID .....	31
REVLADE .....	22
ribavirine .....	31
RIBAVOX.....	31
rifaximine .....	8
rilpivirine .....	23
RISPERDAL.....	45, 47
risperidone.....	45, 47
RITALINE.....	40
ritonavir .....	10
rituximab.....	25, 30
rivaroxaban .....	42, 43
ROACTEMRA .....	14
rosuvastatine .....	20
ROTARIX.....	41
ROTATEQ.....	41

## S

SAIZEN .....	28
saxagliptine .....	41
SERC .....	46
SIBELIUM.....	44
SIGNIFOR.....	21
SIMBRINZA .....	34
SIRTURO .....	10
sitagliptine .....	41
SKIACOL.....	44
sofosbuvir .....	40
SOLIRIS .....	26
somatropine.....	28, 31
SOMAVERT .....	32
SOOLANTRA .....	27
sorafenib .....	18, 46
SORIATANE.....	42
SOVALDI .....	40
SPECIAFOLDINE .....	42
STELARA .....	21
STIVARGA .....	14
STRIVERDI.....	12
strontium ranelate .....	38
STRUCTOFLEX.....	37
SUCCICAPTAL .....	32
succimer.....	32
SUFENTA .....	17
sufentanil .....	17
sulfamethoxazole.....	43
SURBRONC .....	39
SUSTIVA.....	28, 46
SYMBICORT .....	36
SYNTOCINON.....	26

## T

tacrolimus .....	30
TAMIFLU.....	23
TARDYFERON .....	38
TARGAXAN .....	8
TARGOCID .....	22
TARKA .....	32
TECFIDERA.....	44
teduglutide.....	8
teicoplanine .....	22
tenofovir .....	23
terlipressine .....	37

testosterone.....	41
thalidomide .....	27
TICOVAC .....	35
timolol.....	33
TIORFAN .....	47
TIXTAR .....	8
tocilizumab.....	14
TOPALGIC .....	47
topiramate .....	45
TOPISCAB .....	20
tramadol.....	47
trandolapril .....	32
TRANSLARNA.....	11
TRAVATAN.....	24
travoprost .....	24
tretinoïne .....	34, 37
triamcinolone.....	52
trimethoprim.....	43
triptoreline pamoate.....	20
TRIUMEQ.....	34
TROBALT .....	26
tropicamide.....	44
TRUVADA .....	23

## U

ulipristal .....	26, 27
ULTRAVIST .....	35
ustekinumab .....	21

## V

vaccin encephalite à tique.....	35
vaccin grippe .....	32
vaccin hépatite A.....	13
vaccin meningococcique .....	35, 49
vaccin papillomavirus.....	25, 45
vaccin rotavirus .....	41
vaccin varicelle zona.....	13
valproate de sodium .....	16, 42
valpromide .....	16, 42
VAQTA.....	13
VARIQUEL.....	37
VARNOLINE CONTINU .....	36
vemurafenib .....	40
verapamil .....	23, 32
VFEND .....	22
VICTOZA .....	21, 41
VIEKIRAX.....	10
vilanterol .....	33
VIMIZIM .....	11
vismodegib .....	27
VITAROS .....	32
VOLTAFLEX .....	37
voriconazole .....	22
VOTUBIA.....	24

## X

XALKORI.....	41
XARELTO.....	42, 43
XELEVIA .....	41
xenatide .....	41
XEPLION .....	45
XEROQUEL.....	47, 48
XGEVA .....	15, 18, 46
XTANDI .....	19

## Z

ZANEA .....	34	ZOSTAVAX .....	13
ZANEXTRA .....	32, 36	ZOVIRAX .....	35
ZELBORAF.....	40	ZYCLARA .....	32
		ZYKADIA.....	6
		ZYPREXA .....	37, 45, 47

## ***SOURCES DOCUMENTAIRES***

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

Sources documentaires : [abréviations]

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

Autres revues consultées :

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

## **ABREVIATIONS STANDARDISEES**

**buv** = buvable

**cp** = comprimé

**EI** = effets indésirables

**gélule** = gélule

**inj** = injectable

**IAM** = interaction médicamenteuse

**IM** = intra-musculaire

**IV** = intra-veineuse

**lab** = laboratoire

**perf** = perfusion

**pdre** = poudre

**PO** = per os

**prep** = préparation

**QdN** = Quoi de Neuf

**remb** = Remboursé

**NR** = Non remboursé

**sp** = sirop

**sol** = solution

**SC** = sous-cutané

**suppo** = suppositoire

**susp** = suspension