

L'EPSM et le CRPV de Caen présentent





# *Quoi de Neuf en 2016?*

## **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>Marion COTTA</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Mathilde VILLARBU</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Léa GAILLARD</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Lucie HUYNH</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Fabien LINDENBERG</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Léa MACHUELLE</b>	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
<b>Léa DE NEEF</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 Lucie HUYNH pour la couverture.*

*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>1</b>
CANCEROLOGIE .....	1
CARDIOLOGIE.....	5
DERMATOLOGIE .....	6
ENDOCRINOLOGIE/METABOLISME .....	8
GASTRO-ENTEROLOGIE .....	9
HEMATOLOGIE.....	9
INFECTIOLOGIE.....	10
MALADIES RARES.....	12
NEPHROLOGIE.....	12
NEUROLOGIE .....	13
PNEUMOLOGIE.....	14
PSYCHIATRIE .....	15
<b>SORTIES DE RESERVE HOSPITALIERE</b> .....	<b>16</b>
<b>CHANGEMENTS D'INDICATIONS ET DE POSOLOGIES</b> .....	<b>18</b>
RESTRICTIONS D'INDICATIONS .....	18
EXTENSIONS D'INDICATIONS.....	19
MODIFICATIONS DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE .....	29
MODIFICATIONS POSOLOGIQUES OU DE LA VOIE D'ADMINISTRATION.....	30
<b>DIVERS (NOUVELLES FORMES/NOUVEAUX DOSAGES, NOUVELLES ASSOCIATIONS, NOUVEAUX CONDITIONNEMENTS, NOUVELLES COPIES, DEREMBOURSEMENTS)</b> .....	<b>31</b>
NOUVELLES FORMES / NOUVEAUX DOSAGES.....	31
NOUVELLES ASSOCIATIONS .....	34
NOUVEAUX CONDITIONNEMENTS.....	34
NOUVELLES COPIES .....	35
DEREMBOURSEMENTS .....	37
<b>PHARMACOVIGILANCE</b> .....	<b>38</b>
EFFETS IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANES .....	38
EFFETS CARDIOVASCULAIRES .....	38
EFFETS INFECTIEUX.....	40
EFFETS DIGESTIFS.....	41
EFFETS GYNECOLOGIQUES, FERTILITE ET GROSSESSE .....	42
EFFETS HEMATOLOGIQUES ET SUR L'HEMOSTASE.....	43
EFFETS HEPATIQUES .....	43
EFFETS METABOLIQUES .....	44
EFFETS NEUROLOGIQUES.....	44
EFFETS OCULAIRES .....	45
EFFETS OSTEOMUSCULAIRES .....	45
EFFETS PSYCHIQUES .....	46
EFFETS PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES .....	47
TUMEURS / CANCERS .....	48
MESUSAGES, ERREURS.....	49
DIVERS .....	51
<b>DES RETRAITS DU MARCHE</b> .....	<b>53</b>
<b>INDEX</b> .....	<b>57</b>
<b>ABREVIATIONS STANDARDISEES</b> .....	<b>62</b>
<b>SOURCES DOCUMENTAIRES</b> .....	<b>63</b>

# NOUVEAUX PRINCIPES ACTIFS

## CANCEROLOGIE

### • **BLINCYTO 38,5 MG PDRE SOLV PERF IV**

*Blinatumomab*

Liste I A l'hôpital

Lab. Amgen

Prescription réservée hématologues

Anticorps monoclonal bispécifique (BiTE pour Bi-specific T cell engager) qui se lie sélectivement au CD<sub>19</sub> exprimé à la surface des cellules de lignée B et au CD<sub>3</sub> exprimé à la surface des lymphocytes T. Il active ainsi les lymphocytes T endogènes en induisant l'élimination spécifique des cellules B saines et malignes exprimant le CD19.

**Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif chez l'adulte.**

Posologie : 2 cycles de traitement, un cycle étant constitué de 4 semaines de perfusion continue. Les patients qui ont obtenu une rémission complète après 2 cycles de traitement peuvent recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires "de consolidation".

Cycle 1		Période de repos sans traitement de 2 semaines (J29 à J42)	Cycle 2 et cycles ultérieurs (J1 à J28)
Dose initiale (J1 à J7)	Dose ultérieure (J8 à J28)		
9 µg /j en perfusion continue	28 µg /j en perfusion continue		28 µg /j en perfusion continue

Prémédication :

- 20 mg de dexaméthasone IV une heure avant le début de chaque cycle ;
- l'utilisation d'antipyrétique (ex : paracétamol) est recommandée pour diminuer la pyrexie pendant les 48 premières heures de chaque cycle ;
- une chimioprophylaxie intrathécale avec du methotrexate est recommandée avant et pendant le traitement pour prévenir une rechute neuro-méningée de la LAL.

EI : toxicité neurologique (tremblements, étourdissements, encéphalopathie, paresthésie, aphasie, et état confusionnel), risque de syndrome de relargage des cytokines malgré un cotraitement par dexaméthasone IV ; toxicité hépatique, risque infectieux, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Cons. 4°C, à l'abri de la lumière.

**ASMR III** (modérée) dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus différents protocoles de chimiothérapie.

[HAS]

### • **ONCASPAR 750 U / ML SOL INJ IM OU PERF IV**

*Pegaspargase*

Liste I A l'hôpital

Lab Baxalta France SAS

Prescription réservée hématologues

La L-asparagine est un acide aminé essentiel dans la synthèse protéique de la plupart des cellules leucémiques. Celles-ci ne pouvant effectuer elles-mêmes la synthèse de cet acide aminé doivent utiliser l'asparagine extracellulaire qui est hydrolysée par la L-asparaginase. L'activité antitumorale de la L-asparaginase est due à une déplétion persistante de l'asparagine exogène. Asparaginase pégylée issue d'E. coli, indiquée dans le traitement de la **LAL**, nouvellement diagnostiquée ou en rechute, **en association** à d'autres agents antinéoplasiques, chez **l'enfant et l'adulte**.

Posologie : **administration tous les 14 j.**

- Enfants < 0,6 m<sup>2</sup> surface corporelle : 82,5 U (soit 0,1 ml) / **kg**.
- Enfants et adultes ≤ 21 ans : 2 500 U (soit 3,3 ml) / **m<sup>2</sup>**
- Adultes > 21 ans : 2 000 U / **m<sup>2</sup>**

Le traitement peut être surveillé en se basant sur l'activité sérique minimale de l'asparaginase, mesurée avant la prochaine administration. Si les valeurs de l'activité de l'asparaginase n'atteignent pas les taux cibles, le remplacement par une autre préparation à base d'asparaginase peut être envisagé.

EI : hypersensibilité notamment réaction anaphylactique, neutropénie fébrile, anémie, thrombopénie, hyperglycémie, hyperbilirubinémie.

Cons. 4°C

**ASMR V** (aucune) par rapport à l'asparaginase non pegylée (KIDROLASE).

[HAS]

- **ERWINASE 10 000 UI PDRE INJ IM OU IV**

*Crisantaspase*

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable

= *L- asparaginase issue d'Erwinia*

Prescription réservée hématologues

Lab. Eusa Pharma

La L-asparagine est un acide aminé essentiel dans la synthèse protéique de la plupart des cellules leucémiques. Celles-ci ne pouvant effectuer elles-mêmes la synthèse de cet acide aminé doivent utiliser l'asparagine extracellulaire qui est hydrolysée par la L-asparaginase. L'activité antitumorale de la L-asparaginase est due à une déplétion persistante de l'asparagine exogène.

Disponible sous ATU depuis plus d'une décennie, elle dispose désormais d'une AMM chez les patients ayant développé une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase :

- native issue d'E. Coli (KIDROLASE) recommandée en 1ère ligne en France ;
- pégylée dérivée d'E. Coli (ONCASPAR).

Indiquée en association pour le traitement des **enfants** atteints de **LAL** et lorsqu'une **hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli est apparue**.

Posologie : 25 000 UI / m<sup>2</sup> IM ou IV 3 fois / semaine pendant 2 semaines pour remplacer chaque dose de PEG L asparaginase ou chaque cycle de traitement par asparaginase.

La dose optimale peut varier selon les patients en raison de la forte variabilité interindividuelle de l'activité moyenne de l'asparaginase observée en pédiatrie. Il peut donc être conseillé de surveiller la concentration de l'asparaginase dans le but d'individualiser la posologie.

EI : hypersensibilité y compris éruption urticarienne, choc anaphylactique, anomalies de la coagulation, fièvre, bronchospasme, arthralgies, œdème laryngé, hypotension, anticorps neutralisants.

Cons. 4°C

**ASMR IV** (mineure) en association avec des anticancéreux dans la LAL en cas d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli.

[HAS]

- **GAZYVARO 1000 MG SOL PERF IV**

*Obinutuzumab*

Liste I

A l'hôpital

Lab. Roche

Prescription réservée hématologues

Anticorps monoclonal anti-CD<sub>20</sub> indiqué, **en association avec le chlorambucil, en 1<sup>ère</sup> ligne**, pour le traitement de l'adulte atteint de **Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traité**, et présentant des **comorbidités** le rendant **inéligible à un traitement à base de fludarabine**.

Posologie : 6 cycles de 28 j. Une prémédication par corticoïdes IV, antipyrétique et antihistaminique est obligatoire avant la 1<sup>ère</sup> perfusion.

Au cycle 1, à J1, perfuser 100 mg ; puis 900 mg si la 1<sup>ère</sup> perfusion a été tolérée sans modification de la vitesse d'administration ; sinon perfuser les 900 mg à J2. Perfuser 1000 mg à J8 et J15.

Pour les cycles 2 à 6 la posologie est de 1000 mg à J1 de chaque cycle.

EI : en comparaison au rituximab, l'incidence des EI de grades  $\geq 3$  a été plus élevée : plus d'atteintes hématologiques et à de réactions à la perfusion.

Cons. 4°C, à l'abri de la lumière

**ASMR III** (modérée) par rapport à l'association rituximab et chlorambucil, du fait d'une part, d'une efficacité supérieure de l'association obinutuzumab/chlorambucil (réduction du taux de maladie résiduelle) et d'autre part, d'une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab.

[P juin 2015][HAS][THE avril]

• **ADCETRIS 50 MG PDRE PERF IV**

*Brentuximab vedotin*

Liste I

A l'hôpital

Lab. Takeda

Prescription réservée hématologues

Cytotoxique antimicrotubule conjugué à un anticorps monoclonal anti-CD<sub>30</sub>. C'est une protéine fixée à la surface des cellules tumorales des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques. L'objectif est de cibler uniquement les cellules tumorales.

Indiqué chez l'adulte dans :

- le **lymphome hodgkinien CD<sub>30</sub> positif récidivant ou réfractaire** : après greffe autologue de cellules souches (ASCT), ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement ;
- le **lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs)** récidivant ou réfractaire ;
- le **lymphome hodgkinien CD<sub>30</sub> positif chez l'adulte ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT.**

Posologie : 1,8 mg / kg toutes les 3 semaines en perf. IV. Une NFS doit être réalisée avant chaque cure.

EI des taxanes dont il partage le mécanisme d'action : neuropathies, troubles hématologiques dont neutropénie, troubles cutanés et digestifs, arthralgies et myalgies ; également chocs septiques, infections opportunistes, réactions à la perfusion et allergies voire anaphylaxies, hyperglycémies.

Métabolisée par le CYP 3A4, il faut être vigilant quant à l'association avec des inducteurs ou inhibiteurs de cette isoenzyme.

Cons. 4°C, à l'abri de la lumière.

**ASMR III** (modérée) dans les 2 premières indications en dépit de données très limitées mais compte tenu du pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée.

[P nov 2012][ANSM juin][HAS]

• **DARZALEX 20 MG / ML SOL PERF IV**

*Daratumumab*

Liste I

A l'hôpital

Lab. Janssen Cilag

Prescription réservée hématologues et oncologues  
Médicament orphelin

Anticorps monoclonal humain de type IgG1 kappa qui se lie à la protéine CD38 exprimée en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple.

Indiqué en monothérapie chez l'adulte atteint d'un **myélome multiple en rechute et réfractaire**, pour lequel les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Posologie : 16 mg / kg conformément au calendrier d'administration suivant :

- semaine 1 à 8 : administration hebdomadaire ;
- semaine 9 à 24 : administration toutes les 2 semaines ;
- à partir de la semaine 25 et jusqu'à progression de la maladie : administration toutes les 4 semaines.

EI : infections (pneumonies, infections des voies respiratoires supérieures,...), affections hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie, lymphopénie), perte d'appétit, céphalées, nausées, vomissements, diarrhées...

Cons. 4°C, à l'abri de la lumière.

**ASMR** non déterminée

[ANSM avr][THE juin]

• **MEKINIST 0,5 ET 2 MG CP**

*Trametinib*

Liste I

En ville et à l'hôpital – Remb. 100 %

Lab. Novartis Pharma

Prescription hospitalière réservée oncologues

Inhibiteur de tyrosine-kinase, allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2. Les protéines kinases MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Cancers, cette voie est souvent activée par des formes mutées de B-RAF qui activent MEK. Le trametinib inhibe l'activation de MEK par B-RAF et inhibe l'activité de la kinase MEK.

Indiqué en monothérapie ou **en association au dabrafenib TAFINLAR dans le traitement de l'adulte atteint d'un mélanome non résecable ou métastatique, porteur d'une mutation BRAF V600** (*seule l'indication en association au dabrafenib est remboursée*).

Posologie : 2 mg une fois/j associés à 150 mg de dabrafenib 2 fois/j 1h avant ou 2h après le repas

EI : toxicité cutanée (rash, dermatite acnéiforme), diarrhée, dysfonction systolique du VG, événements oculaires (uvéïte, occlusion de la veine centrale de la rétine, décollement de l'épithélium pigmentaire), pneumopathies non infectieuses incluant les pneumopathies interstitielles, événements hépatiques (élévation des ASAT/ALAT), hypertension artérielle, oedèmes périphériques, réactions d'hypersensibilité, rhabdomyolyse, événements hémorragiques, fièvre, cancers épidermoïdes cutanés, cancers non cutanés (cancers secondaires/ récurrence de cancers), insuffisance rénale, pancréatite, neutropénie, embolie pulmonaire/TVP.

Cons. 4°C puis 30 j à température < 30°C après ouverture ; à l'abri de la lumière.

**ASMR III** (modérée) en association au dabrafenib, dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique muté B-RAF V600.

[HAS][P juillet]

- **COTELLIC 20 MG CP**

*Cobimetinib*

Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 100 %

Lab. Roche

Prescription hospitalière réservée oncologues

Inhibiteur de tyrosine kinase allostérique réversible de l'activation des protéines MEK (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase) 1 et 2, comme trametinib MEKINIST.

Indiqué **en association au vemurafenib chez l'adulte atteint d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600**.

Posologie : 60 mg une fois / j pendant 21 jours puis arrêt pendant 7 jours.

EI : anémie, rétinopathie séreuse, hypertension, hémorragie, diarrhée, nausées, vomissements, photosensibilité, éruption cutanée maculo-papuleuse, dermatite acnéiforme, hyperkératose, pyrexie, élévation de la CPK sanguine, des ALAT, des ASAT, des  $\gamma$ GT, et des phosphatases alcalines sanguines.

**ASMR III** (modérée) en 1<sup>ère</sup> ligne en association au vemurafenib dans le mélanome non résecable ou métastatique muté BRAF V600, au même titre que le trametinib en association au dabrafenib.

[HAS]

- **TAGRISO 40 ET 80 MG CP**

*Osimertinib*

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Astra Zeneca

Prescription réservée oncologues

Inhibiteur de tyrosine-kinase irréversible des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) porteurs de la mutation activatrice (EGFRm) et de la mutation de résistance aux ITK T790M.

Indiqué dans le **cancer bronchique non à petites cellules de l'adulte, localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M**.

Posologie : 80 mg 1 fois / j

EI : diarrhées, rash cutanés.

**ASMR V** (aucune) compte tenu de l'absence d'étude comparative versus autres inhibiteurs de tyrosines kinases anti EGFR ou chimiothérapies.

[THE juin][HAS]

- **LONSURF 15 / 6,14 MG ET 20 / 8,19 MG CP**

*Trifluridine / Tipiracil*

Liste I A l'hôpital

Lab. Servier

Prescription réservée oncologues

Association d'un analogue nucléosidique de la thymidine, la trifluridine, et d'un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (TPase), le tipiracil.

Indiqué **chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique** précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR, ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements.

Posologie : dose initiale recommandée 35 mg / m<sup>2</sup> deux fois par jour, de J1 à J5 puis de J8 à J12 de chaque cycle de traitement (cycle de traitement = 28 jours). Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice thérapeutique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Dose max = 80 mg / dose.

EI : anémie, neutropénie, diarrhée.

**ASMR V** (aucune) par rapport à l'existant

[HAS]

## CARDIOLOGIE

### • **ENTRESTO 24 / 26 MG, 49 / 51 MG ET 97 / 103 MG CP**

*Sacubitril / Valsartan*

Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. Novartis

Association comprenant un inhibiteur de la néprilysine et un sartan. Le sacubitril est une prodrogue : son métabolite actif inhibe la néprilysine, une métallo-enzyme responsable de la dégradation de peptides natriurétiques. L'effet de ces peptides est ainsi augmenté et provoque une vasodilatation et une action diurétique.

Indiqué dans le traitement **de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite chez l'adulte.**

Posologie :

- dose initiale de 49 / 51 mg 2 fois / j, doublée en 2 à 4 semaines à 97 / 103 mg 2 fois / j.
- dose initiale de 24 / 26 mg chez les patients avec une pression artérielle systolique comprise entre 100 et 110 mmHg, chez les insuffisants rénaux modérés et sévères, chez les insuffisants hépatiques modérés et chez les patients ayant des ASAT / ALAT > 2N.

EI : hypotension, dégradation de la fonction rénale, hyperkaliémie, angioedème.

IAM : ne doit pas être co administré avec un produit contenant un autre ARA II ou un IEC.

**ASMR IV** (mineure) chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III avec une FEVG réduite, préalablement traités par IEC ou sartans et nécessitant une modification de traitement.

[IL janv][HAS]

### • **PRAXBIND 2,5 G / 50 ML SOL PERF IV**

*Idarucizumab*

Liste I A l'hôpital

Lab. Boehringer Ingelheim

Antidote du dabigatran PRADAXA : fragment d'anticorps monoclonal humanisé capable de neutraliser l'effet antithrombotique du dabigatran. Indiqué chez l'**adulte traité par dabigatran quand une réversion rapide des effets anticoagulants est requise** :

- pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ;
- en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés.

La dose recommandée est de 5 g administrée par voie intraveineuse sous forme de 2 perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus.

Cons. 4°C, à l'abri de la lumière.

**ASMR V** (aucune) compte-tenu des données cliniques actuellement disponibles, reposant sur l'étude REVERSE-AD (analyse intermédiaire descriptive, critère principal d'évaluation de l'efficacité basé sur des biomarqueurs pour lesquels la corrélation avec l'effet du dabigatran est mal établie, faible nombre de patients inclus et évalués), par rapport aux traitements symptomatiques.

[HAS][VN mars][P avril et juil]

• **ZIMINO 2,5 MG / ML SOL PERF IV**

*Levosimendan*

Liste I

A l'hôpital

Lab. CSP

Traitement à court terme, chez l'adulte, de **l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë** (ICDA) lorsque le traitement habituel est insuffisant.

Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'ICDA repose sur l'utilisation d'oxygène, de diurétique IV et de vasodilatateurs. La dobutamine et la milrinone sont utilisés en cas d'échec du traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

Mécanisme d'action : effet inotrope positif en augmentant la sensibilité des protéines contractiles par liaison à la troponine C de manière calcium-dépendante et effet vasodilatateur périphérique par son action agoniste sur les canaux potassiques ATP dépendant.

Posologie : 6 à 12 µg / kg en perf. de 10 minutes, suivie d'une perf. continue de 0,1 µg / kg / minute. La réponse du patient doit être évaluée avec la dose de charge ou dans les 30 à 60 minutes suivant l'adaptation posologique, et en fonction de son état clinique.

La durée de perfusion recommandée est de 24 heures.

EI : Céphalées, tachycardie ventriculaire, hypotension, insomnie, étourdissements.

Cons. 4°C

**ASMR V** (aucune) par rapport aux traitements de 2<sup>ème</sup> intention.

[HAS]

**DERMATOLOGIE**

• **COSENTYX 150 MG SOL INJ SC SERINGUE ET STYLO PREREMPLIS**

*Secukinumab*

Liste I

En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. Novartis

Prescription initiale hospitalière annuelle, renouvellement réservé dermatologues, internistes et rhumatologues

Anticorps monoclonal qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A) qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales et qui est impliquée dans la pathogénèse du psoriasis en étant surexprimée dans la peau lésionnelle des patients atteints de psoriasis en plaques.

Indiqué dans le traitement :

- **du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique ;**
- de la **spondylarthrite ankylosante** active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel ;
- du **rhumatisme psoriasique actif** chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux antérieurs a été inadéquate.

Posologie :

- **Psoriasis en plaques** : 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2 et 3 en traitement d'initiation, puis tous les mois à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en 2 injections sous-cutanées de 150 mg.
- **Spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique** : 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2 et 3 en traitement d'initiation, puis tous les mois à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine en traitement d'entretien.

EI : infections des voies respiratoires hautes, candidoses, neutropénie, hypersensibilité, céphalées

Cons. 4°C, à l'abri de la lumière.

**ASMR IV** (modérée) par rapport à l'ustekinumab STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance **à au moins deux traitements systémiques conventionnels** parmi méthotrexate, acitretine, ciclosporine et photothérapie.

**ASMR V** (aucune) par rapport aux anti-TNF alpha dans la spondylarthrite ankylosante.

**ASMR V** (aucune) par rapport aux anti-TNF et à l'ustekinumab dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

[HAS][P oct]

• **OTEZLA 10, 20 ET 30 MG CP**

*Apremilast*

Lab. Celgene

Liste I

En ville et à l'hôpital – Remb. 30 %

Prescription réservée dermatologues, rhumatologues et internistes

Inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4) qui agit au niveau intracellulaire pour moduler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. La PDE4 est spécifique de AMPc qui est la PDE prédominante dans les cellules inflammatoires. L'inhibition de la PDE4 augmente les taux intracellulaires d'AMPc, ce qui à son tour diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression du TNF- $\alpha$ , de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMP cyclique module également les taux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10.

Indiqué **dans le psoriasis en plaques chronique modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec**, de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie) **et, en 2<sup>ème</sup> intention et en association dans le traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif** chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur

Posologie (identique pour les 2 indications) : schéma d'instauration progressive sur 5 jours par paliers de 10 mg, jusqu'à la posologie efficace de 30 mg matin et soir selon schéma ci-dessous (étui d'initiation disponible en ville comprenant 4 cp de 10 mg, 4 cp de 20 mg et 19 comprimés de 30 mg pour 14 j) :

Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		À partir du Jour 6	
Matin	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Baisse de la posologie à 30 mg / jour en une prise chez l'insuffisant rénal sévère.

EI : réactions d'hypersensibilité, pertes de poids, dépression, céphalées, insomnies, diarrhées, nausées, infections respiratoires hautes, tumeurs malignes (par effet immunodépresseur), comportements suicidaires (cf. *pharmacovigilance page 46*)

IAM : interaction pharmacocinétique avec les inducteurs puissants du CYP 3A4.

**ASMR V** (aucune) dans les 2 indications, du fait d'une efficacité modeste et de l'absence de données versus comparateur actif. Peut être utile pour retarder la mise en place d'une biothérapie.

[HAS][P fev][VN oct][LIO oct][ANSM nov]

• **TALTZ 80 MG SOL INJ SC SERINGUE ET STYLO PREREMPLIS**

*Ixekizumab*

Lab. Lilly

Liste I

En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Prescription initiale hospitalière annuelle, renouvellement réservé aux dermatologues et internistes

Anticorps monoclonal qui se lie de façon sélective à l'IL-17A qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales, impliquées dans la pathogénèse du psoriasis.

Indiqué **dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique.**

Posologie : la dose recommandée est de 160 mg en injection SC (2 injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg toutes les 4 semaines.

EI : infections, réactions d'hypersensibilité, neutropénie.

**ASMR V** (aucune) par rapport à secukinumab COSENTYX chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par un échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

**SMR insuffisant** dans les autres formes.

[HAS]

• **XULTOPHY 100 U / ML + 3,6 MG / ML SOL INJ SC STYLO PRE-REMPLE**

*Insuline degludec / Liraglutide* Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. Novo Nordisk

Association fixe d'une insuline basale et d'un analogue du GLP-1, **indiquée dans le diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux** lorsque ceux-ci, seuls ou associés à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Doit être prescrit pour des patients **dont le traitement par la trithérapie** metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre **est optimisé**.

Posologie : 1 injection quotidienne unique. La dose initiale recommandée est de 10 unités en adjonction à un traitement hypoglycémiant oral et 16 unités en remplacement d'une insuline basale.

Lorsqu'il est ajouté à un traitement par sulfamide, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée.

EI : hypoglycémie et troubles gastro-intestinaux, réactions allergiques, réactions au site d'injection, lipodystrophie, fréquence cardiaque augmentée.

**ASMR V** (aucune) pas d'avantage clinique par rapport à un comparateur cliniquement pertinent.

[HAS][VN sept]

• **TRULICITY 0,75 ET 1,5 MG SOL INJ SC STYLO PREREMPLE**

*Dulaglutide* Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. Lilly

Agoniste des récepteurs GLP-1 (Glucagon like peptide-1) d'action prolongée (comme exenatide BYDUREON, cf. QdN en 2015). L'effet prolongé est lié à une structure en double chaîne polypeptidique liée à un fragment d'anticorps ce qui ralentit son passage dans le sang, sa dégradation et son élimination rénale (1/2 vie d'élimination = 5 jours, majorée en cas d'insuffisance rénale même modérée).

Indiqué dans le **diabète de type 2 de l'adulte** en mono, bi ou trithérapie :

- en monothérapie, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications ;
- en association avec d'autres hypoglycémiantes, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie

Posologie : 1,5 mg par injection **hebdomadaire** en association avec d'autres antidiabétiques, le même jour, par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. (posologie différente en monothérapie, 0,75 mg / semaine, mais indication non remboursée).

La dose peut être administrée à toute heure du jour, au moment ou en dehors des repas.

Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 72 heures avant.

EI identiques aux autres analogues du GLP-1 : gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées).

Cons. 4°C, à l'abri de la lumière.

**SMR insuffisant en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline**

**ASMR V** (aucune) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en association avec d'autres hypoglycémiantes, y compris l'insuline, lorsque ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

[HAS][VN janv][LIO janv][P mai]

## GASTRO-ENTEROLOGIE

### • OICALIVA 5 MG CP

*Acide obeticholique*

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Intercept Pharmaq

Prescription réservée hépato-gastro-entérologues

Agoniste sélectif et puissant du récepteur farnésioïde X (FXR), un récepteur nucléaire exprimé à des taux élevés dans le foie et l'intestin. Le récepteur FXR est un régulateur clé des acides biliaires et des voies inflammatoires, fibrotiques et métaboliques. L'activation du FXR induit une diminution des concentrations d'acides biliaires à l'intérieur des hépatocytes en inhibant la synthèse de novo à partir du cholestérol et en augmentant le transport des acides biliaires en dehors des hépatocytes. Ces mécanismes limitent le volume global de l'acide biliaire circulant, tout en stimulant la cholérèse, ce qui réduit l'exposition hépatique aux acides biliaires.

Indiqué dans le traitement de la **cholangite biliaire primitive (ou "cirrhose biliaire primitive")** en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez l'adulte présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez l'adulte qui ne tolère pas l'AUDC.

Posologie : dose initiale 5 mg / j. En fonction de la tolérance après 6 mois de traitement, la dose doit être augmentée à 10 mg / j pour une réponse optimale.

EI : asthénie, vertiges, éruption cutanée, constipation

ASMR non déterminée

[ANSM oct]

## HEMATOLOGIE

### • OCTAPLASLG 45 – 70 MG / ML SOL PERF IV

*Protéines humaines du plasma*

Liste I A l'hôpital ou Etablissement de Transfusion

Lab. Octapharma

Sanguine

Plasma Frais Congelé (PFC) différencié par groupes sanguins A, B et O, issu d'un mélange important de dons de même groupe sanguin, **inactivé par solvant détergent** avec des étapes supplémentaires visant à minimiser le risque allergique, immunologique et infectieux. La teneur et la distribution des protéines plasmatiques dans ce médicament se situent dans le produit final à des niveaux comparables à ceux du PFC utilisé comme matière première, soit 45 à 70 mg/ml, et les protéines plasmatiques majeures figurent toutes dans les limites de référence des donneurs de sang sains.

Indications :

- Déficits complexes en facteurs de coagulation, tels que coagulopathie due à une insuffisance hépatique sévère ou à une transfusion massive.
- Thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de coagulation, dans les situations d'urgence, lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique, par ex. facteur V ou facteur XI, n'est pas disponible, ou lorsqu'un diagnostic de laboratoire précis n'est pas possible.
- Suppression, respectivement inversion rapide de l'effet des anticoagulants oraux de type coumarinique sur la fibrinolyse, lorsque la vitamine K est insuffisante en raison d'une altération de la fonction hépatique ou dans les situations d'urgence.
- Purpura thrombocytopénique thrombotique, la plupart du temps avec un échange plasmatique.
- Dans les procédures d'échange plasmatique intensives ne devrait être utilisé que pour corriger les troubles de la coagulation sanguine en cas d'hémorragie anormale.

Posologie : dépend du tableau clinique et du trouble sous-jacent mais 12 à 15 ml/kg de poids corporel est une dose initiale généralement acceptée.

CI : déficit en IgA avec présence documentée d'anticorps anti-IgA.

EI : piqûre au site d'injection, frissons, sensation de chaleur, urticaire généralisée, maux de tête, éruption cutanée, chute de la pression artérielle, fatigue, nausée, agitation nerveuse, tachycardie, sensation d'oppression dans la poitrine, tremblements, vomissements.

Cons. ≤ -18° C, à l'abri de la lumière. Après décongélation, ce médicament peut être conservé jusqu'à 24 h de +2 à +8°C ou 8 h à température ambiante (+20 à +25°C) avant l'utilisation.

ASMR V (aucune) par rapport aux plasmas sous statut de produit sanguin labile.

[HAS][THE]

## INFECTIOLOGIE

- **SIVEXTRO 200 MG CP ET PDRE PERF IV**

*Tedizolide*

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. MSD France

Antibiotique de la classe des oxazolidinones principalement actif contre les bactéries à Gram positif. C'est un inhibiteur non sélectif de la monoamine oxydase. Son spectre d'activité in vitro est superposable à celui du linezolide ZYVOXID avec une activité bactériostatique sur les entérocoques (*Enterococcus faecalis*), les streptocoques et les staphylocoques (incluant les SARM).

Indiqué dans le traitement des **infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous**.

Posologie : 200 mg /j pendant 6 jours.

EI : nausées, diarrhées, vomissements, céphalées, vertiges, abcès et cellulites.

IAM : inhibiteur réversible de la monoamine oxydase (IMAO), comme linezolide. Il serait de plus inhibiteur des CYP 3A4, 2B6, 2C9 et le la P-gp.

ASMR V (aucune) par rapport au linézolide.

[HAS] [VN janv]

- **DELTYBA 50 MG CP**

*Delamanide*

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Otsuka

Prescription réservée infectiologues et pneumologues  
Médicament orphelin

Antituberculeux, premier représentant de la classe des nitro-dihydro-imidazooxazoles, ayant une activité bactéricide contre *Mycobacterium tuberculosis*.

**Indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante chez l'adulte, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.**

Posologie : 100 mg 2 fois /j pendant 24 semaines, à prendre au cours des repas.

Aucune donnée chez la personne âgée, ni l'insuffisant rénal sévère.

EI : allongement du QT (et ATTENTION car en association avec des quinolones, surveillance cardiaque avant l'instauration et tous les mois pendant la cure), palpitations, acouphènes, troubles neurologiques, troubles psychiatriques, affections dermatologiques, arthralgies, troubles gastro-intestinaux, sécheresse oculaire.

IAM : métabolisé par le CYP 3A4 ⇒ majoration de l'allongement du QT avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (30 % environ).

ASMR III (modérée) en dépit d'un profil d'efficacité et de tolérance mal établi dans les études cliniques, compte tenu du besoin thérapeutique important et des données préliminaires rassurantes à ce jour, au même titre que bedaquiline SIRTURO.

[HAS][VP juin]

• **CRESEMBA 100 MG GELULE ET 200 MG PDRE PERF IV**

*Isavuconazole* Liste I A l'hôpital, rétrocédable  
Lab. Novex Pharma Médicament orphelin

Antimycosique triazolé à large spectre dont l'effet fongicide repose sur le blocage de la synthèse de l'ergostérol, un composant essentiel de la membrane des cellules fongiques.

Indiqué chez l'adulte dans le traitement de **l'aspergillose invasive et la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié.**

Posologie : initiation du traitement par voie IV puis relais per os dès que possible :

- la dose de charge recommandée correspond à un flacon après reconstitution et dilution toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures (6 administrations au total) ;
- la dose d'entretien recommandée correspond à un flacon une fois /j, en commençant entre 12 et 24 heures après la dernière dose de charge ;
- puis voie orale dès que possible du fait de sa biodisponibilité orale élevée (98%).

EI : réactions d'hypersensibilité, réactions cutanées sévères, dont le syndrome de Stevens-Johnson, effets cardiovasculaires, dont le raccourcissement de l'intervalle QT (concentration-dépendant), toxicité hépatique, nausées, vomissements, dyspnées, douleurs abdominales.

Cons. 4°C

ASMR V (aucune) par rapport à voriconazole VFEND.

[HAS]

• **ZEPATIER 50 MG / 100 MG CP**

*Elbasvir / Grazoprevir* Liste I A l'hôpital, rétrocédable  
Lab. MSD

Association d'un inhibiteur de NS5A (elbasvir) et d'un inhibiteur de NS3/4A (grazoprevir) indiquée dans le **traitement de l'hépatite C chez l'adulte de génotype 1 ou 4, seule ou en association avec la ribavirine.**

Posologie : 1cp /j avec ou sans prise alimentaire. La durée de traitement et l'association à la ribavirine sont fonction du génotype et de la charge virale initiale.

EI : affections hématologiques, insomnie, anxiété, céphalées, troubles digestifs (diarrhées, nausées).

ASMR IV (mineure) au même titre que les autres antiviraux d'action directe disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA).

[ANSM juin][HAS]

• **NEGABAN 1 G ET 2 G PDRE INJ IM OU PERF IV**

*Temocilline* Liste I A l'hôpital, rétrocédable  
Lab. Eumedica

Pénicilline à **spectre étroit dirigé contre les bactéries aérobies Gram négatif y compris les souches productrices de betalactamases.** (*Pseudomonas aeruginosa* et genre *Acinetobacter* non sensibles), indiquée chez l'adulte et l'enfant pour le traitement des infections des voies urinaires compliquées, des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

Posologie : 2 administrations /j

- Chez l'adulte : 1 à 2 g /j jusqu'à 4 g en cas d'infection sévère.
- Chez l'enfant : 25 à 50 mg / kg /j sans dépasser 4 g /j.

Injection IV lente sur 3 à 4 min ou perfusion IV de 30 à 40 min. La solution reconstituée de 1g peut aussi être administrée en IM.

Cons. 4°C

ASMR V (aucune) par rapport aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. La temocilline peut être utilisée comme alternative aux antibiotiques à spectre large.

[P juil][HAS]

- **ZERBAXA 1 G / 0,5 G PDRE PERF IV**

*Ceftolozane / tazobactam*

Liste I A l'hôpital

Lab. MSD

Association fixe d'une nouvelle céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération, le ceftolozane, et d'un inhibiteur de bêta-lactamases, le tazobactam, possédant ainsi une activité bactéricide élargie à certaines entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE).

Indiqué dans le traitement des **infections intra-abdominales et urinaires compliquées, et des pyélonéphrites aiguës de l'adulte.**

Posologie : 1 g toutes les 8h en perfusion IV d'une heure. 500 mg toutes les 8h en cas de ClCr ≤ 50 ml / min (estimée selon la formule de Cockroft-Gault), 250 mg toutes les 8h si ClCr estimée comprise entre 15 à 29 mL / min.

EI : comparables aux autres bêta-lactamines ; affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, constipation), affections hématologiques (thombopénie et anémie), infections (diarrhée et cholites à *C. difficile*, candidoses vulvo vaginales), réaction d'hypersensibilité, rash cutané, céphalées, fièvre, hyperkaliémie, hypotension, élévation des transaminases.

**ASMR V** (aucune) peut être utilisé dans certaines situations comme alternative aux antibiotiques à plus larges spectres, en particulier dans les infections causées par les EBLSE, afin de diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques, favoriser leur préservation et lutter contre la sélection et la dissémination des EBLSE.

[VN sept][HAS]

## MALADIES RARES

- **GALAFOLD 123 MG GELULE**

*Migalastat*

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Amicus Therapeutics

Médicament orphelin

Molécule "chaperon" qui se lie de façon sélective et réversible sur le site de certaines mutations sensibles (conformationnelles) de l' $\alpha$ -galactosidase A. Ce faisant, le migalastat est susceptible de restaurer, au moins partiellement, l'activité enzymatique de l' $\alpha$ -galactosidase A

Indiqué **dans le traitement à long terme de l'adulte et de l'adolescent de plus de 16 ans présentant un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en  $\alpha$ - galactosidase A) et porteurs d'une mutation sensible.**

Posologie : une gélule un jour sur deux à heure fixe.

EI : céphalées

**ASMR IV** (mineure) uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.

[HAS]

## NÉPHROLOGIE

- **JINARC 15, 30, 45, 60 ET 90 MG CP**

*Tolvaptan*

Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 30 %

Lab. Otsuka

Prescription initiale semestrielle et renouvellement réservés néphrologues

Antagoniste sélectif des récepteurs AVPRV2 de la vasopressine qui bloque spécifiquement la liaison de la vasopressine naturelle au niveau du segment distal du néphron. Le blocage des récepteurs AVPRV2 de la vasopressine entraîne une diminution de la prolifération cellulaire du développement des kystes et une diminution de la sécrétion des fluides dans les kystes.

Indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la **polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique** de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie.

Posologie : doit être administré 2 fois/j. La dose du matin doit être prise au réveil, au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. La seconde dose peut être prise avec ou sans nourriture. Les doses quotidiennes totales sont de 60, 90 ou 120 mg. La dose initiale est de 60 mg / j, (45 mg au réveil, avant le petit-déjeuner et 15 mg 8 heures plus tard). La dose initiale doit être progressivement augmentée pour arriver à une dose fractionnée de 90 mg (60 mg + 30 mg) /j puis à 120 mg (90 mg + 30 mg) /j, si tolérée, avec un intervalle d'au moins une semaine entre chaque augmentation de dose.

EI : soif, polyurie, nycturie et pollakiurie (très importants) ; élévation des transaminases (dosage requis avant l'initiation du traitement, puis mensuellement pendant 18 mois et tous les 3 mois par la suite).

IAM : dose réduite avec les inhibiteurs du CYP 3A4.

**ASMR IV** (mineure) dans la prise en charge des patients atteints de PKRAD authentifiée, un DFG > 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> et une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale.

[HAS]

## NEUROLOGIE

### • **WAKIX 4,5 MG ET 18 MG CP**

*Pitolisant chlorhydrate*

Liste I A l'hôpital, rétrocéderable

Lab. Otsuka

Prescription initiale annuelle réservée neurologues et médecins exerçant dans les centres du sommeil  
Médicament orphelin

Antagoniste puissant du récepteur H3 de l'histamine. En bloquant ces récepteurs, il renforce l'activité des neurones histaminergiques cérébraux qui est un système d'éveil majeur dont les projections s'étendent sur l'ensemble du cerveau. Chez des patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie, il a été montré que le pitolisant améliore le niveau et la durée de l'état d'éveil et de la vigilance diurne.

Indiqué **chez l'adulte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.**

Posologie : la dose optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser 36 mg / j :

- 1<sup>ère</sup> semaine : une posologie initiale de 9 mg / j.
- 2<sup>ème</sup> semaine : la posologie peut être augmentée à 18 mg / j ou diminuée à 4,5 mg / j.
- 3<sup>ème</sup> semaine : la posologie peut être augmentée à 36 mg / j. A tout moment, la dose peut être diminuée (jusqu'à 4,5 mg / j) ou augmentée (jusqu'à 36 mg / j) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient.

Administration en une seule prise quotidienne au cours du petit déjeuner et avant midi.

EI : insomnie, troubles gastriques (liés à l'hyperacidité), prise de poids, allongement de l'espace QT, effet pro-convulsivant, effet rebond

**ASMR IV** (mineure) en prenant en compte, la non infériorité non démontrée du pitolisant versus modafinil sur la réduction de l'hypersomnie diurne, l'absence de données versus comparateur actif sur la réduction des attaques de cataplexie, les inquiétudes sur la tolérance à long terme, mais le besoin thérapeutique important pour de nouveaux traitements dans cette maladie.

[THE juin][HAS]

### • **RAXONE 150 MG CP**

*Idebenone*

Liste I A l'hôpital, rétrocéderable

Lab. Inresa Pharma

Prescription réservée neurologues et ophtalmologistes  
Médicament orphelin

Antioxydant ; dérivé synthétique du coenzyme Q10, indiqué dans les troubles de la vision chez l'adolescent et l'adulte atteints de **neuropathie optique héréditaire de Leber** (NOHL).

Posologie : 300 mg x 3 /j.

EI : troubles digestifs, rhinopharyngites, vertiges.

**SMR insuffisant** malgré un besoin thérapeutique important mais compte tenu de l'absence de donnée clinique méthodologiquement recevable démontrant l'efficacité de l'idébénone dans la prise en charge des patients adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).

[P sept][HAS]

## PNEUMOLOGIE

- **INCRUSE ELIPTA 55 µG PDRE INH EN UNIDOSE**

*Umeclidinium*

Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. GSK

Bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action, indiqué **en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez l'adulte présentant une BPCO.**

Posologie : une inhalation/j, tous les jours à la même heure.

EI : rhinopharyngite, infections des voies respiratoires incluant les pneumonies, infections urinaires, céphalées, tachycardie, toux, troubles cardio et cérébrovasculaires, bronchospasme paradoxal (pouvant mettre en jeu le pronostic vital), glaucome à angle fermé, obstruction de l'écoulement vésical et rétention urinaire.

**ASMR V** (aucune) par rapport aux autres bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO.

[HAS][P juil]

- **NUCALA 100 MG PDRE INJ SC**

*Mepolizumab*

Liste I A l'hôpital

Lab. GSK

Prescription initiale annuelle et renouvellement réservés pneumologues

Anticorps monoclonal humanisé, immunodépresseur, anti-interleukine-5. L'IL-5 est la principale cytokine intervenant dans la croissance et la différenciation, le recrutement, l'activation et la durée de vie des éosinophiles. Indiqué dans le traitement de **l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles de l'adulte.**

Posologie : 100 mg en SC toutes les 4 semaines.

EI : Infections graves dont zona, réactions localisées lors de l'injection et réactions d'hypersensibilité.

Cons. à l'abri de la lumière

**ASMR IV** (mineure) alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 300/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois ; patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue ou patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois).

[P sept][HAS]

- **ORKAMBI 200 MG / 125 MG CP**

*Lumacaftor / Ivacaftor*

Liste I A l'hôpital, rétrocéderable

Lab. Actellion

Prescription initiale semestrielle réservée aux pneumologues

Le lumacaftor est un correcteur de CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) qui agit directement sur la protéine F508del-CFTR pour améliorer sa maturation cytoplasmique et son transport vers la surface cellulaire. L'ivacaftor est un potentiateur sélectif de la protéine CFTR qui facilite l'augmentation du transport des ions chlorures en augmentant la probabilité d'ouverture (ou d'activation) du canal CFTR à la surface cellulaire (commercialisé dans la spécialité KALYDECO, cf. page 28).

Indiqué dans le traitement de la **mucoviscidose chez les patients > 12 ans homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.**

Posologie : 2 cp toutes les 12 heures.

EI : dyspnée, diarrhée, nausées, troubles hépatobiliaires (augmentation des transaminases, hépatite cholestatique et encéphalopathie hépatique).

**ASMR IV** (mineure) par rapport aux traitements symptomatiques (efficacité modeste démontrée en termes de variation du pourcentage de la valeur théorique du VEMS par rapport au placebo)

[HAS]

## PSYCHIATRIE

- **BRINTELLIX 5, 10, 15 ET 20 MG CP – 20 MG / ML SOL BUV (1 MG / GTTE)**

Vortioxetine

Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 30 %

Lab. Lundbeck

Antidépresseur sérotoninergique indiqué dans les **épisodes dépressifs majeurs de l'adulte**.

Posologie : 10 mg 1 fois/j chez l'adulte < 65 ans (posologie maximale 20 mg/j et minimale 5 mg/j).

EI (voisins des IRS) : troubles neuropsychiques et digestifs (les plus fréquents).

IAM : avec les inducteurs et inhibiteurs des **CYP 2D6**, 3A4, 3A5 et 2C9 (voies de métabolisation de la vortioxetine, le CYP 2D6 étant l'isoenzyme de métabolisation principale).

A noter : l'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de posologie, longue  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination (environ 66h)

**ASMR V** (aucune) par rapport aux autres antidépresseurs.

[P sept 2015][LIO fev][P mai]

## ***SORTIES DE RESERVE HOSPITALIERE***

- **VFEND 50 ET 200 MG CP ET 40 MG / ML PDRE SUSP BUY**

*Voriconazole* Liste I Remb. 65 %  
Lab. Pfizer Prescription hospitalière

Antifongique triazolé à large spectre indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans dans le traitement des **aspergilloses invasives**, des **candidémies chez les patients neutropéniques**, des **infections invasives graves à Candida résistant au fluconazole**, des **infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.***, et la **prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à haut risque**.

[IL mars]

- **ICLUSIG 15, 30 ET 45 MG CP**

*Ponatinib* Liste I Remb. 100 %  
Lab. Ariad Pharma Prescription initiale hospitalière semestrielle  
Réservée oncologues et hématologues  
Médicament orphelin

Indiquée dans la **leucémie myéloïde chronique (LMC)**, la **leucémie aigüe lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+)** qui présente une résistance ou une intolérance au dasatinib ou nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ou qui exprime la mutation T315I.

**ASMR V** (aucune) en l'absence de mutation T315I, dans la LMC toutes phases chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs ITK et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

**ASMR IV** (mineure) en l'absence de mutation T315I dans la LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.

**ASMR III** (modérée) en présence de la mutation T315I chez les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+.

[VN sept] cf. QdN en 2013 page 7 et QdN en 2014 page 48

- **FRAXIPARINE 3800 UI AXA / 0,4 ML SOL INJ SC SERINGUE PRE-REEMPLIE**

*Nadroparine calcique* Liste I Remb. 65 %  
Lab. Aspen France

En complément des autres dosages.

[VN sept]

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

*Teduglutide* Liste I Remb. 65 %  
Lab. Shire France Prescription réservée hépato-gastroentérologues

Médicament orphelin, analogue de synthèse du GLP-2 (human glucagon-like peptide 2), indiqué dans le traitement des patients âgés d'un an et plus présentant un **syndrome du grêle court**. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

**ASMR III** (modérée)

[VN juil] cf. QdN en 2015 page 8

- **BETADINE ALCOOLIQUE 5 % FL. 125ML ET UNIDOSE 10ML**

*Povidone iodée, éthanol*

Liste I Non remboursable

Lab. Pfizer

Indiquée dans **l'antisepsie de la peau saine avant un acte de petite chirurgie ou un geste invasif comme une injection, et en préparation du champ opératoire, pour l'antisepsie chirurgicale**. Son utilisation est **contre-indiquée** chez le prématuré et le nouveau-né (moins d'1 mois) et si elle s'avère indispensable chez l'enfant de 1 à 30 mois, l'utilisation se limitera à une application brève, peu étendue, et sera suivie d'un rinçage à l'eau stérile.

L'utilisation est **déconseillée** au cours de la grossesse (hypothyroïdie ou goître néonatal).

*[VN juin][LIO juin]*

# CHANGEMENTS D'INDICATIONS ET DE POSOLOGIES

## RESTRICTIONS D'INDICATIONS

### CANCEROLOGIE

#### • TARCEVA 25, 100 ET 150 MG CP

*Erlotinib*

Les patients **sans mutation activatrice de l'EGRF** ne doivent plus bénéficier d'un traitement de maintenance du **cancer bronchique non à petites cellules** en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

[ANSM janv]

#### • ZYDELIG 100 ET 150 MG CP

*Idelalisib*

**Ne doit pas être instauré en 1<sup>ère</sup> ligne dans la LLC en cas de délétion 17p ou de mutation TP53.**

De nouvelles mesures de réduction du risque sont préconisées :

- Ne pas débiter le traitement chez les patients présentant des signes d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale.
- Les patients doivent être informés du risque d'infection sévère et doivent recevoir une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.
- Surveillance des signes respiratoires et dépistage biologique d'une infection à CMV.

[VN mars] cf. pharmacovigilance page 40

### DERMATOLOGIE

#### • KETODERM ET GENERIQUES PAR VOIE TOPIQUE

*Ketoconazole*

En raison de données limitées sur l'utilisation de ces spécialités chez l'enfant :

- ketoconazole 2% **crème** est désormais strictement réservé à **l'adulte** dans le traitement topique des infections de la peau à dermatophytes, des candidoses cutanées et du *Pityriasis versicolor*.
- ketoconazole 2% en **gel sachet** est désormais indiqué, **à partir de 12 ans**, dans le traitement de la dermite séborrhéique.
- Les spécialités à base de ketoconazole 2% **gel en récipient unidose** sont désormais strictement réservées, **à partir de 12 ans**, au traitement du *Pityriasis versicolor*.

[ANSM mai]

### INFECTIOLOGIE

#### • STRIBILD 150 / 150 / 200 / 245 MG CP

*Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabine / Tenofovir disoproxil*

**Cette association est désormais une option thérapeutique de deuxième intention** dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte naïf de traitement antirétroviral ou infecté par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance aux 3 antirétroviraux en raison :

- de sa toxicité sur le rein et le métabolisme phospho-calcique (liée au tenofovir),
- de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitegravir et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux autres inhibiteurs de l'intégrase disponibles (dolutegravir, raltegravir), et de la nécessité d'y adjoindre un potentialisateur pharmacocinétique, le cobicistat,

- du potentiel élevé d'interactions médicamenteuses lié au cobicistat,
- de l'existence d'alternatives thérapeutiques, dans cette classe des inhibiteurs de l'intégrase ayant un meilleur profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses.

Il doit être utilisé sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique faible de l'elvitegravir.

[HAS]

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

*Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir*

Indiqué dans l'hépatite C chronique, le profil de sécurité de cette association d'antiviraux d'action directe a été révisé. Elle **n'est plus recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée** (Score Child-Pugh B). Reste contre-indiquée chez l'insuffisant hépatique sévère.

[VN janv][ANSM janv] cf. pharmacovigilance page 41

## NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE

- **LAROXYL 25 MG CP ET 40 MG / ML SOL BUV**

*Amitriptyline*

**N'est plus indiqué dans l'énurésie nocturne de l'enfant** dans les cas où toute pathologie organique a été exclue.

[HAS]

- **TIAPRIDAL 100 MG CP, SOL BUV, 100 MG / 2 ML SOL INJ**

*Tiapride*

Restriction des indications :

- chez l'adulte :
  - o Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés (voie orale et injectable) ;
  - o Chorée sévère dans la maladie de Huntington ;
- chez l'adulte et l'enfant > 3 ans (sol. buv) ou 6 ans (cp sécable) :
  - o forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant.

Réduction de la dose maximale journalière pour la forme injectable à **1200 mg**.

[ANSM juin]

## **EXTENSIONS D'INDICATIONS**

### CANCEROLOGIE

- **ALOXI 250 µG SOL PERF IV**

*Palonosetron*

Désormais indiqué en 1<sup>ère</sup> intention **chez l'enfant à partir de 1 mois** dans la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément et hautement émétisantes. Des alternatives médicamenteuses (ondansetron, granisetron) existent dont l'utilisation est recommandée chez l'enfant mais aucune n'a l'AMM chez l'enfant de moins de 6 mois

**Posologie** : 20 µg / kg (dose max : 1500 µg) en administration unique sous forme de perfusion intraveineuse de 15 minutes commençant environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie.

**ASMR V** (aucune), par rapport à l'ondansetron intraveineux, bien que le palonosetron soit le seul setron actuellement indiqué chez l'enfant à partir de 1 mois, mais que les données cliniques disponibles sont très limitées chez l'enfant âgé de moins de 2 ans, en particulier entre 1 et 6 mois.

[HAS][VN et P mars]

- **ADENURIC 120 MG CP**

*Febuxostat*

Déjà utilisé dans l'hyperuricémie chronique avec crise de goutte, désormais indiqué **dans la prévention et le traitement de l'hyperuricémie, chez l'adulte traité par chimiothérapie pour une hémopathie maligne et à risque intermédiaire ou à haut risque de syndrome de lyse tumorale.**

Posologie : 1 cp /j, deux jours avant le début du traitement cytotoxique et poursuivi pour une durée minimum de 7 j.

ASMR non déterminée

[P mars]

- **ZAVEDOS 5, 10 ET 20 MG SOL PERF IV**

*Idarubicine*

Désormais indiqué en **pédiatrie** en association avec la cytarabine dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne d'induction de la rémission chez l'enfant non précédemment traité et atteint de leucémie aigüe myéloïde.

Posologie : 10 à 12 mg / m<sup>2</sup> / j pendant 3j.

ASMR V (aucune) par rapport à la daunorubicine.

[P juin][HAS]

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

*Ofatumumab*

Désormais indiqué en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide dans le traitement de l'adulte atteint d'une LLC récidivante.

ASMR non déterminée

[ANSM nov]

- **IMBRUVICA 140 MG GELULES**

*Ibrutinib*

Inhibiteur de tyrosine kinase déjà indiqué dans les LMC et LLC, désormais indiqué chez l'adulte atteint d'une **macroglobulinémie de Waldenström (MW)** ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en 1<sup>ère</sup> intention quand une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.

Posologie : 3 gélules 1 fois /j

ASMR IV (mineure) compte tenu de l'absence d'alternative validée par une AMM, du profil de tolérance et de l'absence de gain de la survie globale à un stade de la maladie où l'abstention

[P mai][HAS]

- **JAKAVI 5, 10, 15 ET 20 MG CP**

*Ruxolitinib*

Désormais indiqué dans le traitement de l'adulte **atteint de la maladie de Vaquez (polycythémie essentielle) résistant ou intolérant à l'hydroxyurée.**

Nouveau dosage disponible à 10 mg.

Posologie : dose initiale recommandée est de 10 mg 2 fois /j. Dose max : 25 mg 2 fois /j

ASMR IV (mineure) en raison d'une meilleure tolérance à court terme (effets indésirables et amélioration des symptômes) et en l'absence de données de tolérance à long terme en 2<sup>e</sup> ligne de la maladie de Vaquez.

[HAS][P avril]

- **NEOFORDEX 40 MG CP**

*Dexaméthasone*

A l'hôpital, rétrocédable

Désormais indiqué chez l'adulte, en association, dans le traitement du **myélome multiple symptomatique** en remplacement de NEODEX 40 mg en ATU de cohorte dans cette indication.

ASMR IV (mineure) par rapport à DECTANCYL (dexaméthasone 0,5 mg) : réduction du nombre de prises.

[IL juin][HAS]

- **VELCADE 1 MG PDRE INJ IV / 3.5 MG PDRE INJ SC OU IV**

*Bortezomib*

Désormais indiqué en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VcR-CAP) pour le traitement de l'adulte atteint d'un **lymphome à cellules du manteau** non traité au préalable, pour lequel une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.

**Posologie** : même schéma posologique que dans le myélome. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre 2 doses consécutives.

**ASMR IV** (mineure) pas d'augmentation de la survie globale ; gain absolu d'environ 10 mois en survie sans progression ; profil de tolérance moins favorable que son comparateur (vincristine dans R-CHOP).

[HAS][P mars]

- **FEMARA 2,5 MG CP**

*Letrozole*

Désormais indiqué en 1<sup>ère</sup> intention **dans le traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif** lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.

**ASMR V** (aucune) compte tenu de la transposabilité non assurée des données issues de l'étude pivot en raison de l'absence de prise en compte du statut HER2 et de l'éligibilité à la chimiothérapie dans l'inclusion des patientes.

[HAS][P juil]

- **AVASTIN 100 ET 400 MG SOL PERF IV**

*Bevacizumab*

Désormais indiqué chez les adultes atteintes d'un **carcinome du col de l'utérus persistant**, en rechute ou métastatique, en association au paclitaxel et au cisplatine ou en association au paclitaxel et au topotécan.

**ASMR IV** (mineure) compte tenu du gain modéré en survie globale lié à l'adjonction du bevacizumab à la chimiothérapie et de la toxicité accrue, en particulier les fistules recto-vaginales, liée à cette adjonction.

[P juin][HAS]

- **KEYTRUDA 50 MG PDRE PERF IV**

*Pembrolizumab*

Extension d'indication dans le **traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez l'adulte dont la tumeur exprime PD-L1 et a reçu au moins un protocole antérieur de chimiothérapie**. Les patients dont la tumeur présente une mutation EGFR ou ALK doivent avoir reçu un traitement ciblant ces mutations avant de recevoir le pembrolizumab.

**ASMR** non déterminée

[ANSM juin]

- **XALKORI 200 ET 250 MG GELULES**

*Crizotinib*

Antitumoral, inhibiteur de diverses tyrosine kinases dont la kinase ALK. Désormais indiqué en 1<sup>ère</sup> ligne **chez l'adulte ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK-positif et avancé**

[P dec]

- **CAPRELSA 100 ET 300 MG CP**

*Vandetanib*

Désormais indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez l'adulte et **l'enfant de plus de 5 ans** avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique

**ASMR** non déterminée

[ANSM nov]

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

*Ramucirumab*

Désormais indiqué **en association avec la chimiothérapie FOLFIRI dans le traitement de l'adulte atteint d'un cancer colorectal métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par bévacizumab et FOLFOX.**

Posologie : 8 mg / kg toutes les 2 semaines.

**ASMR V** (aucune) compte tenu de l'absence de donnée comparative versus les thérapies ciblées disponibles (bevacizumab et cetuximab), de l'effet significatif mais modeste sur la survie globale et la survie sans progression démontré versus placebo et de l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo.

[P nov][HAS]

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

*Nivolumab*

Déjà indiqué dans le traitement du mélanome avancé et dans traitement de seconde ligne du cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde, il est désormais indiqué en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un **carcinome à cellules rénales avancé** après un traitement antérieur et dans le traitement du **lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire** chez l'adulte après une greffe autologue de cellules souches et un traitement par brentuximab-vedotin ADCETRIS.

**ASMR III** (modérée) par rapport à évérolimus AFINITOR chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par inhibiteurs de tyrosine kinase anti-VEGF (sunitinib SUTENT, pazopanib VOTRIENT) : supériorité du nivolumab sur l'évérolimus en terme de survie globale dans la seule population des patients ayant un cancer du rein à cellules claires, malgré le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier le gain en qualité de vie.

**ASMR** non déterminée dans le lymphome hodgkinien

[ANSM oct][HAS]

- **SOMATULINE LP 120 MG SOL INJ SC SERINGUE PREREMPLIE**

*Lanreotide*

Désormais indiqué dans le traitement des **tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques non résécables et non progressives de l'adulte**, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou 2 avec un index KI  $67 \leq 10 \%$ , ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur.

La dose recommandée est de 1 injection SC tous les 28 j.

**ASMR V** (aucune) pas d'augmentation de la survie globale à un stade de la maladie où l'abstention thérapeutique peut être préconisée.

[HAS]

- **SANDOSTATINE LP 30 MG CP**

*Octreotide*

Désormais indiqué dans le traitement des **tumeurs neuroendocrines (TNE) avancées et non progressives de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue**, constituant une alternative possible à la surveillance simple.

La dose recommandée est de 1 injection SC tous les 28 j.

**ASMR V** (aucune) pas d'augmentation de la survie globale à un stade de la maladie où l'abstention thérapeutique peut être préconisée.

**SMR** insuffisant lorsque les tumeurs sont progressives.

[HAS]

- **ELIGARD 7,5 – 22,5 ET 45 MG PDRE SOL INJ SC**

*Leuprorelina*

Désormais indiqué **en association avec la radiothérapie** dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé hormono-dépendant.

Par ailleurs et suite à un manque d'efficacité clinique en cas de reconstitution ou d'administration incorrecte, **la testostéronémie est à réaliser tous les 3 mois** pour atteindre des taux de castration ou se maintenir à ces taux ( $T \leq 50$  ng / dl). *cf. pharmacovigilance page 49*

ASMR V (aucune)

[P sept][HAS][ANSM sept][VN sept]

## CARDIOLOGIE

### • NOYADA 1 MG / ML ET 5 MG / ML SOL BUY

*Captopril*

Indiqué chez **l'enfant < 6 ans, ainsi que chez l'enfant et l'adulte ayant des difficultés de déglutition** dans les indications suivantes :

- Hypertension artérielle,
- Insuffisance cardiaque,
- Néphropathie diabétique du diabète de type I : traitement de la néphropathie diabétique macroprotéïnurique du diabète insulino-dépendant.

Indiqué chez **l'adulte ayant des difficultés de déglutition** dans l'indication suivante :

- **Infarctus du myocarde** : Traitement de courte durée (4 semaines) dans les 24 premières heures en cas de situation hémodynamique stable.
- Prévention à long terme de **l'insuffisance cardiaque symptomatique** chez les patients cliniquement stables avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection  $\leq 40$  %).

[THE Juin]

## DERMATOLOGIE

### • HUMIRA 40 MG / 0,8 ML SOL INJ SC FLACON – 40 MG / 0,4 ML STYLO ET SERINGUE PREREMPLIS

*Adalimumab*

Désormais indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère **chez l'enfant à partir de 4 ans** et l'adolescent en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés et en cas de forme étendue et/ou avec un retentissement psychosocial important.

Posologie : 0,8 mg / kg maximum de 40 mg par dose en injection sous cutanée toutes les semaines pour les 2 premières doses, puis toutes les 2 semaines.

ASMR V (aucune)

[HAS][P avr]

### • HUMIRA 40 MG / 0,4 ML STYLO ET SERINGUE PREREMPLIS

*Adalimumab*

Désormais indiqué dans le **traitement de l'hidradénite suppurée = Maladie de Verneuil active modérée à sévère chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une réponse inappropriée au traitement conventionnel.**

Les nouvelles présentations remplaçant celles à 40 mg / 0,8 ml s'accompagnent d'une nouvelle formulation en excipients : ne contient plus de citrate ni les excipients associés (phosphates mono/bi sodiques dihydratés, chlorure de sodium et hydroxyde de sodium) ; le mannitol et le polysorbate 80 restent présents.

**SMR insuffisant** compte tenu d'une efficacité très modeste et limitée dans le temps principalement évaluée à partir d'un score peu cliniquement pertinent, de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie pourtant particulièrement altérée dans les formes sévères de cette pathologie et des incertitudes majeures sur la tolérance à long terme aux doses préconisées.

[ANSM nov][HAS]

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

*Ustekinumab*

Désormais indiqué dans le traitement du **psoriasis** en plaques chronique sévère de l'adolescent à **partir de 12 ans** en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés et en cas de forme étendue et/ou avec un retentissement psychosocial important.

ASMR V (aucune)

[HAS][P oct]

## ENDOCRINOLOGIE / METABOLISME

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

*Insuline detemir*

Désormais indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et **de l'enfant ≥ 1 an**.

ASMR V (aucune)

[HAS]

- **METYRAPONE 250 MG CAPSULE MOLLE**

*Metyrapone*

Destiné à remplacer METOPIRONE 250 mg capsule qui n'a pas d'AMM dans le traitement des syndromes de Cushing ACTH-dépendants dont la maladie de Cushing mais qui garde son AMM pour d'autres indications.

Indications :

- **Test pour le diagnostic du déficit en ACTH et le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH-dépendant.**
- **Traitement des patients présentant un syndrome de Cushing endogène.**

ASMR V (aucune) en tant que test dynamique fonctionnel de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien.

ASMR IV (mineure) dans la stratégie thérapeutique du syndrome de Cushing endogène.

[HAS]

## GASTRO-ENTEROLOGIE

- **RESOLOR 1 ET 2 MG CP** NR

*Prucalopride*

Désormais indiqué **chez l'homme** dans la **constipation chronique** quand les laxatifs n'ont pas les effets escomptés.

[P mai]

## HEMATOLOGIE

- **VONCENTO 250 / 600 UI, 500 / 1200 UI ET 1000 / 2400 UI PDRE SOL PERF IV**

*Facteur VIII + facteur von Willebrand*

Extension d'indication :

- **en prophylaxie des épisodes hémorragiques, quel que soit l'âge du patient ;**
- **chez l'enfant d'âge < 12 ans** dans le traitement des épisodes hémorragiques ou la prophylaxie et le traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.

ASMR V (aucune)

[HAS]

## IMMUNOLOGIE

- **TEGELINE 50 MG / ML PDRE SOL PERF IV**

*Immunoglobulines humaines normales*

Désormais indiqué comme traitement immunomodulateur dans les **poussées aiguës de myasthénie**  
Posologie : 1 g/kg, administrée sur une journée

ASMR V (aucune)

[HAS]

- **NIMENRIX PDRE SOL INJ IM**

*Vaccin meningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y*

Désormais indiqué dans l'immunisation active des enfants **à partir de 6 semaines** contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W135 et Y

[ANSM nov]

## INFECTIOLOGIE

- **ISENTRESS 100 MG GRANULES SUSP BUV**

*Raltegravir*

Désormais indiqué **en association dans le traitement de l'infection par le VIH-1, chez le jeune enfant et le nourrisson à partir de 4 semaines et ayant un poids compris entre 3 et 20 kg.**

Nouvelle forme pédiatrique, en complément des comprimés à croquer.

ASMR IV (mineure) chez l'enfant de 4 semaines à 2 ans en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association.

ASMR V (aucune) chez l'enfant > 2 ans et pesant moins de 20 kg par rapport aux autres présentations disponibles sous forme de comprimés à croquer (à 25 et 100 mg) pour les enfants de 2 à 11 ans.

[HAS][VN juil]

- **MERONEM 500 MG ET 1 G PDRE PERF IV**

*Meropeneme*

Désormais indiqué :

- **chez l'enfant > 3 mois uniquement dans les pneumonies sévères** - y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique - **et infections intra-abdominales compliquées ;**
- **chez l'adulte ou l'enfant : infections des voies urinaires compliquées, infections compliquées de la peau et des tissus mous, méningites bactériennes aiguës, infections intra- et post-partum, traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à une des infections listée ci-dessus.**

ASMR V (aucune) par rapport aux autres carbapénèmes.

[HAS]

- **TYGACIL 50 MG PDRE PERF IV**

*Tigecycline*

Désormais indiqué **chez l'enfant > 8 ans** atteint d'infections compliquées de la peau et des tissus mous, à l'exclusion des infections du pied chez le patient diabétique et des infections intra abdominales compliquées, en l'absence d'antibiothérapie alternative appropriée.

Posologie : en perfusion intraveineuse de 60 minutes :

- de 8 à 12 ans : 1,2 mg / kg toutes les 12h, pendant 5 à 14 j (dose max 50 mg).
- > 12 ans : 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 j.

ASMR V (aucune)

[P avr][HAS]

- **BARACLUDE 0,5 MG CP ET 0,05 MG / ML SOL BUV**

*Entecavir*

Désormais indiqué dans **l'infection chronique par le VHB chez l'enfant et l'adolescent naïf de traitement nucléosidique de 2 ans à 18 ans.**

ASMR IV (mineure) comme tenofovir VIREAD

[P juin][HAS]

### MALADIES RARES

- **URSOLVAN 200 MG GELULE**

*Acide ursodesoxycholique*

Désormais indiqué dans le trouble hépatobiliaire **associé à la mucoviscidose chez l'enfant à partir de 6 ans.**

ASMR V (aucune) par rapport aux autres spécialités à base d'acide ursodesoxycholique.

[HAS]

- **RUCONEST 2100 U PDRE INJ IV**

*Conestat alpha obtenu à partir du lait de lapin transgénique*

Extension d'indication dans les crises aiguës d'angioedème héréditaire en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase **chez l'adolescent de plus de 12 ans.**

ASMR non déterminée

[P oct]

### NEPHROLOGIE

- **FLOLAN 0,5 MG ET 1,5 MG PDRE SOL PERF IV**

*Epoprostenol sodique*

Désormais indiqué **en hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine est contre-indiquée ou comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements.** Le laboratoire ne demande pas le remboursement pour cette indication.

[HAS]

- **EPREX 40000 UI/ML SOL INJ SERINGUE PREREMPLIE**

*Epoetine alpha*

Désormais indiqué dans **le traitement d'entretien de l'adulte insuffisant rénal anémié non encore dialysé.** Cette extension d'indication fait suite à la modification de la posologie en néphrologie permettant l'utilisation du dosage 40 000 UI / ml dans cette indication.

ASMR V (aucune)

[HAS]

### NEUROLOGIE

- **OXYNORM GELULES, SOL BUV ET SOL INJ – OXYNORMORO CP DISP – OXYCONTIN CP LP, TOUS DOSAGES**

*Oxycodone*

La prise en charge par l'Assurance maladie des spécialités opioïdes d'oxycodone est étendue au traitement de dernier recours des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées **dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique**, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats à une chirurgie de remplacement prothétique.

Jusqu'à présent, ces spécialités n'étaient prises en charge que dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte > 18 ans.

[VN fev]

- **OUTENZA 179 MG PATCH CUTANE**

*Capsaïcine*

A l'hôpital

Extension d'indication dans les douleurs neuropathiques périphériques chez les **adultes diabétiques**.

ASMR non déterminée

[P oct]

- **TYSABRI 300 MG SOL PERF IV**

*Natalizumab*

Désormais indiqué en monothérapie **comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les adultes** :

- présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins **un traitement de fond de la SEP**.
- présentant une forme sévère et d'évolution rapide.

ASMR non déterminée

[ANSM juin]

- **FYCOMPA 2, 4, 6, 8, 10 ET 12 MG CP**

*Perampanel*

Désormais indiqué en association **dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires** chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique

ASMR V (aucune) compte tenu de l'absence de comparaison du pérampanel avec les autres médicaments antiépileptiques disponibles.

[HAS]

- **VIMPAT CP, SOL BUV, SOL PERF IV – TOUS DOSAGES**

*Lacosamide*

Désormais indiqué **en monothérapie** et en association dans le traitement des crises partielles d'épilepsie avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans)

ASMR non déterminée

[ANSM nov]

- **ZEBINIX 800 MG CP**

*Eslicarbazepine*

Extension d'indication en association chez l'adulte et **l'enfant de plus de 6 ans**, dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

ASMR non déterminée

[ANSM oct]

## OPHTALMOLOGIE

- **EYLEA 40 MG / ML SOL INJ – SERINGUE PREREMPLIE**

*Aflibercept*

Désormais indiqué chez l'adulte dans le traitement de la **baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) et dans la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne myopique**.

ASMR IV (mineure) par rapport à la photocoagulation au laser dans OBVR, comme ranibizumab LUCENTIS.

ASMR IV (mineure) par rapport à des injections intravitréennes simulées dans la néovascularisation choroïdienne myopique, comme ranibizumab.

[HAS][VN avr][P nov]

- **HUMIRA 40 MG / 0,8 ML SOL INJ**

*Adalimumab*

Extension d'indication au **traitement de l'uvéïte non infectieuse**, intermédiaire et postérieure chez l'adulte, ayant une réponse insuffisante aux corticoïdes ou nécessitant une épargne en corticoïdes ou chez qui la corticothérapie est inappropriée.

ASMR non déterminée

[ANSM juin]

## PNEUMOLOGIE

- **KALYDECO 50 ET 75 MG GRANULES EN SACHET**

*Ivacaftor*

Nouvelles présentations (en plus des cp dosés à 150 mg) pour les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, indiquées dans **la mucoviscidose de l'enfant ≥ 2 ans, pesant moins de 25 kg et porteur de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR** suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

ASMR II (importante) comme chez les patients de 6 ans et plus pour KALYDECO 150 mg cp.

[HAS]

- **SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µG / DOSE SOL INH**

*Tiotropium*

Désormais indiqué **en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez l'adulte asthmatique** traité en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (≥ 800 µg de budésonide /j ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et qui a présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.

ASMR V (aucune)

[HAS][P mars]

## RHUMATOLOGIE

- **ROACTEMRA 20 MG / ML SOL PERF IV**

*Tocilizumab*

Désormais indiqué **en association au méthotrexate (MTX) dans la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez l'adulte non précédemment traité par MTX.**

**SMR insuffisant** : il est préférable de traiter les patients en 1<sup>ère</sup> ligne par MTX, avec une stratégie d'adaptation thérapeutique comprenant, le cas échéant, l'introduction d'une biothérapie (après échec du MTX).

[HAS][ANSM juin]

- **SIMPONI 50 ET 100 MG SOL INJ SC SERINGUE ET STYLO PRE-REMPPLIS**

*Golimumab*

Extensions d'indications dans le traitement de :

- **la spondylarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte** avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive et/ou de signes visibles à l'imagerie par IRM en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS ;
- **l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant de poids ≥ 40 kg**, en cas de réponse insuffisante à un traitement antérieur par méthotrexate.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept) dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère sans signe radiologique sévère.

Le laboratoire ne demande pas le remboursement dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de l'enfant de plus de 40 kg → indication non prise en charge.

[HAS][ANSM juin]

• **TRUVADA 200 / 245 MG CP**

Emtricitabine + *Tenofovir disoproxil*

Depuis janvier 2016, il bénéficie d'une RTU en prophylaxie pré-exposition ("PrEP") au VIH chez l'adulte "à haut risque d'acquisition d'une infection par le VIH par voie sexuelle". La prescription dans ce cadre était jusqu'à présent réservée aux médecins hospitaliers expérimentés dans la prise en charge de l'infection au VIH. **Les médecins exerçant dans les CeGIDD** (centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic) peuvent désormais prescrire Truvada dans en PrEP.

[VN juin][ANSM juin]

• **INSCRIPTIONS SUR LISTE I**

Sont désormais inscrites sur la liste I des substances vénéneuses, les spécialités suivantes :

- CURETHYL 26 % sol inj IV (*ethanol à 95 %*)
- CREON 5 000 U GRANULES GASTRO-RESISTANTS ; 12 000 ET 25 000 U GELULES GASTRO-RESISTANTES (*pancreatine*)
- EUROBIOL 2500 U / DOSE GRANULES GASTRO-RESISTANTS ; 12500, 25000 ET 40000 U GELULES GASTRO-RESISTANTES, 12 500 U / DOSE GRANULES (*pancreatine*)
- IZINOVA sol buv (*sodium sulfate, magnésium sulfate heptahydraté et potassium sulfate*)
- LEVOCARNIL 100 mg/mL sol buv (*levocarnitine*)
- LEVOCARNIL 1 g/5 mL sol inj en ampoule (*levocarnitine*)
- CYSTADANE 1 g poudre orale (*betaïne*)
- EXCEDRINIL 250 mg / 250 mg / 65 mg cp (*acide acetylsalicylique, paracetamol, cafeine*)
- Les substances : adénosine, aprotinine, protamine inj sont aussi nouvellement inscrites.

[VN fev et dec][HAS]

• **CELLCEPT ET SES GENERIQUES ET MYFORTIC**

*Mycophenolate mofetil et Mycophenolate sodique*

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'homme.

Il existe maintenant un formulaire d'accord de soins et de contraception qui doit être signé par le médecin prescripteur et par la patiente susceptible de procréer lors de chaque prescription hospitalière semestrielle. La présentation de ce formulaire conditionnera la délivrance par le pharmacien (il doit être signé dès à présent pour toute initiation de traitement et au plus tard le 30 septembre 2016 pour les patientes en cours de traitement).

[ANSM mars] cf. pharmacovigilance page 42

• **POMALIDOMIDE OU UN INHIBITEUR DE LA TYROSINE KINASE BCR-ABL**

*Pomalidomide IMNOVID, imatinib GLIVEC, dasatinib SPRYCEL, nilotinib TASIGNA, bosutinib BOSULIF, ponatinib ICLUSIG*

En raison de la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) chez les porteurs chroniques traités par les médicaments cités ci-dessus, **un dépistage VHB doit être réalisé avant l'initiation du traitement.**

Les patients porteurs chroniques devront être étroitement surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après son arrêt.

• **GILENYA 0,5 MG GELULE**

*Fingolimod*

Le profil de sécurité est renforcé par de nouvelles recommandations.

- Un examen dermatologique doit être réalisé avant et pendant le traitement pour limiter le risque de carcinome basocellulaire.
- Pour limiter le risque de leucoencephalopathie multifocale progressive, un IRM avant et pendant le traitement doit aussi être réalisé. Le patient doit être informé des signes évocateurs de LEMP.

En cas d'infection sévère, différer ou suspendre le traitement.

Ces recommandations viennent s'ajouter dans le RCP et dans le plan de pharmacovigilance.

Pour rappel le fingolimod est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaque rémittente-récurrente. Prescription initiale hospitalière semestrielle par un neurologue ; la première administration devant se faire à l'hôpital. Surveillance cardiovasculaire et de la NFS.

[VN janv] [ANSM janv]

- **ANTIVIRAUX D'ACTION DIRECTE (AAD) CONTRE L'HEPATITE C**

*Sofosbuvir (SOVALDI), Daclatasvir (DAKLINZA), Simeprevir (OLYSIO), Ledipasvir / Sofosbuvir (HARVONI), Ombitasvir/Paritavir/Ritonavir (VIEKIRAX), Dasabuvir (EXVIERA)*

Depuis juin 2016, les AAD contre l'hépatite C sont **remboursés dans 6 indications supplémentaires incluant une maladie hépatique au stade de fibrose F2.**

- chez l'adulte présentant un stade de fibrose hépatique F2,
- chez les patients en attente de transplantation d'organe ou ayant fait l'objet d'une transplantation d'organe,
- chez les patients hémodialysés,
- chez les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C, en cas d'infection par un virus de génotype 3 ou de co-infection par un autre virus à tropisme hépatique,
- chez les patients à risque élevé de transmission du virus : usagers de drogues avec échange de matériel, détenus, femmes en désir de grossesse, ou toute autre personne pour laquelle la réunion de concertation pluridisciplinaire estime le risque de transmission élevé.

En effet jusqu'alors, le remboursement était limité aux patients atteints d'une hépatite C chronique avancée (stade de fibrose hépatique F2 sévère, F3 ou F4) ou présentant des facteurs de risque associés importants (co-infection avec le VIH, lymphome B ou cryoglobulinémie mixte)

[VN juin][HAS][THE Juin]

- **NIMENRIX, MENVEO SOL INJ**

*Vaccins anti-méningococciques conjugués à A, C, W135 et Y*

**Remb. 65% en ville pour certains patients à risque particulier d'infection méningococcique** (sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, sujets porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétique, patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur)

[P juin]

<b>MODIFICATIONS POSOLOGIQUES OU DE LA VOIE D'ADMINISTRATION</b>
--

- **IXIARO SUSP INJ**

*Virus de l'encéphalite japonaise inactivé*

Dose de rappel chez l'enfant et l'adolescent, à administrer 12 à 24 mois après la primo-vaccination.

La dose à injecter pour le rappel est la même que pour la primo-vaccination (0.5 ml) sauf pour l'enfant de moins de 3 ans (demi-dose : 0,25 ml).

[Pdec]

## DIVERS

(nouvelles formes/nouveaux dosages, 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

- **ABILIFY 1 MG / ML SOL BUV**

*Aripiprazole*

Nouvelle forme galénique en flacon avec système doseur gradué. Il doit être utilisé dans les 6 mois qui suivent l'ouverture du flacon. *cf. pharmacovigilance page 46*

[VP oct][LIO oct]

- **ADOPORT 2 MG GELULE**

*Tacrolimus*

Nouveau dosage en complément des dosages à 0,5 mg, 1 et 5mg.

[VN juil]

- **AFINITOR 2,5 MG CP**

*Everolimus*

S'ajoute aux dosages à 5 et 10 mg. Adapté aux posologies recommandées chez l'insuffisant hépatique.

[VN fev][P avril]

- **DAIVOBET 50 µG / 0,5 MG GELULE EN CARTOUCHE**

*Calcipotriol + Betamethasone*

Nouvelle présentation en cartouche avec applicateur qui permet d'appliquer des doses homogènes directement sur les lésions de psoriasis du cuir chevelu et du reste du corps, sans les toucher des doigts.

Cons. 6 mois après ouverture contre 3 mois avec le flacon.

[VN janv] [LIO janv][P avr]

- **FLUENZ TETRA SUSP PULV NASALE**

*Antigène Virus grippe A/CALIFORNIA/7/2009 H1N1, A/HONG KONG/4801/2014 H3N2, B/BRISBANE/60/2008, B/PHUKET/3073/2013*

Vaccin vivant atténué présenté en suspension pour pulvérisation nasale. Indiqué dans la prévention de la grippe chez l'enfant et l'adolescent, de 24 mois à 18 ans.

[VN oct][LIO oct]

- **INNOVAIR / FORMODUAL SOL INH EN FLACON PRESSURISE ET INNOVAIR / FORMODUAL NEXTHALER PDRE INH 200 µG / 6 µG / DOSE**

*Dipropionate de beclometasone / fumarate de formoterol*

Ces nouvelles spécialités dosées à 200 µg / 6 µg / dose ont une AMM uniquement dans l'asthme.

[HAS]

- **LERCAPRESS ET ZANEXTRA 20 MG / 20 MG CP**

*Enalapril + Lercanidipine*

Nouveau dosage en complément du dosage à 20 mg d'énalapril + 10 mg de lercanidipine.

[P juil]

- **LIKOZAM 1MG/ML SUSP BUV**

*Clobazam*

A l'hôpital, rétrocédable

Forme adaptée aux enfants et adultes ayant des difficultés à avaler, en complément de la forme cp et gélule. Compte tenu des différences concernant le pic de concentration plasmatique entre les différentes formes galéniques, la prudence est de rigueur lors du passage d'une formulation de clobazam à une autre.

[THE juin]

- **LISVY 60 µG / 13 µG / 24 H DISPOSITIF TRANSDERMIQUE**

*Gestodene / ethinylestradiol*

Le patch est appliqué chaque semaine pendant 3 semaines consécutives (21 jours). Durant la 4<sup>ème</sup> semaine, aucun dispositif transdermique n'est appliqué. Le dispositif ne doit être appliqué que sur les fesses, l'abdomen ou la face extérieure de la partie supérieure du bras.

[VN mars]

- **MESTINON 180 MG CP LP**

*Pyridostigmine bromure*

Disponible en France depuis 1993 sous forme d'ATU nominative, il s'agit un **comprimé à libération modifiée** qui vient en complément de la spécialité MESTINON 60 mg à libération immédiate.

Indiqué dans la myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate.

**Posologie** : dépendante de la sévérité de la maladie et de la réponse au traitement. La dose habituellement utilisée est de 1 à 2 cp /j. Pour assurer une couverture thérapeutique sur l'ensemble du nyctémère, les comprimés de MESTINON LP 180 mg peuvent être associés à la prise de cp de MESTINON 60 mg.

Non recommandé chez l'enfant < 15 ans.

ASMR V (aucune)

[HAS]

- **NALSCUE 0,9 MG / 0,1 ML SPRAY NASAL UNIDOSE**

*Naloxone chlorhydrate*

ATU cohorte, rétrocédable

**Indiqué chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes**, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par les secours. L'utilisation ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.

**Posologie** : 1,8 mg soit 2 pulvérisations (une par narine). Si l'état du patient ne s'améliore pas, une 2<sup>ème</sup> dose soit 2 autres pulvérisations (une par narine), doit être administrée 3 à 5 min après la 1<sup>ère</sup> dose.

La boîte ne contient que 4 pulvérisations.

[ANSM juil][VN juil]

- **NOXAFIL 300 MG SOL PERF IV**

*Posaconazole*

Nouvelle forme qui s'ajoute à la suspension buvable à 40 mg / ml et au cp gastro-résistant à 100 mg

[HAS]

- **PROGIRON 25 MG SOL INJ SC OU IM** **NR**

*Progesterone*

1ère forme de progestérone en injection sous cutanée. Indiquée dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme adulte stérile ne pouvant pas utiliser ou tolérer les préparations vaginales. Une injection de 25 mg de progestérone /j, à partir du jour de prélèvement des ovocytes et habituellement jusqu'à 12 semaines d'une grossesse confirmée.

[VN janv][P juil]

- **RESITUNE 75 ET 100 MG CP GASTRORESISTANT**

*Acide acétylsalicylique*

La formulation gastro-résistante permet une absorption différée de l'acide acétylsalicylique qui est libéré en milieu alcalin dans l'intestin grêle.

[LIO et VN nov]

- **STEOVESS 70 MG CP EFFERVESCENT**

*Alendronate de sodium*

Nouvelle formulation d'alendronate, sous forme de comprimé effervescent, se solubilisant dans l'eau (au moins 120 ml) avant ingestion pour former une solution tamponnée permettant d'augmenter le pH et ainsi limiter l'irritation oesophagienne.

La recommandation de ne pas s'allonger pendant 30 min suivant la prise est maintenue.

[HAS][P oct]

- **SYMBICORT RAPIHALER 200 µG / 6 µG / DOSE, SUSP INH EN FLACON PRESSURISE**

*Budesonide / Formoterol*

Différent de Turbuhaler, *poudre* pour inhalation (commercialisé depuis 2001)

[HAS]

- **TEGLUTIK 5 MG / ML SUSP BUV**

*Riluzole*

A côté du cp à 50 mg (RILUTEK 50 mg cp). Les 2 formes de riluzole sont bioéquivalentes

[HAS][P oct]

- **TOUJEO 300 U / ML SOL INJ – STYLO PREREMPLI**

*Insuline glargine*

Nouvelle formulation à libération prolongée 3 fois plus concentrée que les spécialités à 100 unités / ml (LANTUS et son biosimilaire ABASAGLAR). 1 injection /j.

Cons. 4°C puis 4 semaines à température < 30°C après la 1<sup>ère</sup> utilisation.

[HAS][P avril]

- **TREVICTA 175, 263, 350, 525 MG SUSP INJ LP IM**

*Palmitate de palipéridone*

Antipsychotique atypique à action prolongée administré tous les 3 mois +/- 15 j.

Indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables après au moins 4 injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION).

[IL juin]

- **VOTUBIA 2, 3 ET 5 MG CP DISPERSIBLE**

*Everolimus*

Mise à disposition de trois dosages en comprimés dispersibles. **Ne sont pas bioéquivalents avec les comprimés non dispersibles**

[HAS][P avr]

- **ZALVISO 15 µG CP SUBLINGUAUX**

*Sufentanil*

A l'hôpital, délivrance limitée à 3 j

Nouveau dosage sous forme de comprimés sublinguaux administrés à la demande avec un dispositif d'administration sécurisé dans le traitement des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères. Le dispositif d'administration est conçu pour délivrer un seul comprimé avec un intervalle minimum de 20 min entre les doses (intervalle de verrouillage) et pendant une période maximale de 72 h, correspondant à la durée de traitement recommandée la plus longue.

[HAS]

## NOUVELLES ASSOCIATIONS

- **GENVOYA 150 / 150 / 200 / 10 MG CP**

*Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir alafenamide*

Indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et l'adolescent (12 ans et plus et pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Posologie : 1 cp /j au cours des repas

[HAS][THE juin]

- **LIPTRUZET 10 MG / 10 – 20 – 40 – 80 MG CP**

*Ezetimibe / Atorvastatine*

L'association statine + ézetimibe expose à un risque accru de rhabdomyolyses, d'atteintes hépatiques et de pancréatites par rapport à chacune des monothérapies.

Tout comme les autres spécialités à base d'ézetimibe, il est soumis à un accord préalable pour remboursement.

[VN, IL, LIO nov 2015][P fev][HAS]

- **MYDRANE 0,2 MG / ML + 3,1 MG / ML + 10 MG / ML SOL INJ**

*Tropicamide + phényléphrine + lidocaïne*

Indiqué dans la chirurgie de la cataracte afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire au cours de l'intervention chirurgicale

ASMR V (aucune)

[HAS]

## NOUVEAUX CONDITIONNEMENTS

- **RABIPUR, PDRE SOL INJ SERINGUE PREREMPLIE**

*Vaccin rabique inactivé*

Mise à disposition d'une seringue pré-remplie, ne nécessitant pas de reconstitution, en complément de la présentation actuellement commercialisée.

[HAS]

- **PARACETAMOL B.BRAUN 10 MG / ML SOL PERF IV AMP 10 ML**

*Paracetamol*

Afin de réduire le risque de surdosage lié à une erreur d'administration, une nouvelle présentation pédiatrique en ampoule plastique de 10 ml vient s'ajouter à la présentation déjà existante de paracétamol 10 mg / ml, poche de 100 ml. Ce changement fait suite à des cas de surdosage suite à la confusion entre mg et mL donnant lieu à l'administration de doses 10 fois plus importantes que la dose prescrite.

[IL fev]

- **METOJECT 50 MG / ML TOUT DOSAGE STYLO PREREMPLI**

*Methotrexate*

En complément des seringues, mise à disposition de stylos préremplis avec les dosages suivants :  
7,5 mg – 10 mg – 12,5 mg – 15 mg – 17,5 mg – 20 mg – 22,5 mg – 25 mg – 27,5 mg – 30 mg.

[HAS]

- **ORENCIA 125 MG SOL INJ STYLO PREREMPLI (CLICKJECT)**

*Abatacept*

En complément des seringues préremplies.

[HAS juin, THE juin]

<b>NOUVELLES COPIES</b>
-------------------------

SPECIALITES	PRESENTATION	D.C.I.	PRINCEPS
<b>MIZOCLER 10 MG -NR-</b>	cp	<i>Mizolastine</i>	MIZOLLEN LM
<b>SALMESON</b>	pdre pour inhalation	<i>Fluticasone / Salmeterol</i>	SERETIDE DISKUS
<b>AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µG/50 µG/DOSE</b>	pdre pour inhalation	<i>Fluticasone / Salmeterol</i>	SERETIDE DISKUS
<b>TADIM 1 MUI</b>	pdre pour sol pour inhalation	<i>Colistimethate sodique</i>	COLIMYCINE 1MUI PDRE SOL INH par nébuliseur
<b>BENEPALI 50 MG (BIOSIMILAIRE)</b>	sol inj en seringue préremplie et stylo	<i>Etanercept</i>	ENBREL
<b>FLIXABI (BIOSIMILAIRE)</b>	Pdre sol inj	<i>Infliximab</i>	REMICADE
<b>DEXATOPIA GE</b>	crème	<i>Glycerol, paraffine liquide, vaseline</i>	DEXERYL
<b>DOPACEPTIN 5MG/ML</b>	sol pour perfusion	<i>Apomorphine</i>	APOKINON
<b>DOLIPRANE LIQUIZ 200-300 MG SANS SUCRE</b>	susp buv sachet	<i>Paracetamol</i>	DOLIPRANE
<b>SPINAFOL 400 µG</b>	cp	<i>Acide folique</i>	SPECIAFOLDINE 400µG
<b>FERTISTARKIT</b>	sol inj	<i>Menotropine</i>	MENOPUR
<b>LACTINETTE 75 µG</b>	cp	<i>Desogestrel</i>	CERAZETTE
<b>ARMISARTE 25MG/ML</b>	Sol pour perf	<i>Pemetrexed</i>	ALIMTA

<b>SPECIALITES</b>	<b>PRESENTATION</b>	<b>D.C.I.</b>	<b>PRINCEPS</b>
<b>ACCOFIL 30 ET 48 MU/0.5 ML (BIOSIMILAIRE)</b>	Sol inj	<i>Filgrastim</i>	NEUPOGEN
<b>TERROSA</b>	Sol inj	<i>Teriparatide</i>	FORSTEO
<b>MOVYMIA</b>	« »	« »	« »
<b>LUSDUNA (BIOSIMILAIRE)</b>	Sol inj	<i>Insuline glargine</i>	LANTUS
<b>IBUPRADOLL</b>	Cp/caps	<i>Ibuprofène</i>	ADVIL/BRUFEN
<b>ISIMIG 2,5MG</b>	Cp	<i>Frovatriptan</i>	TIGREAT
<b>CORBILTA GE 50/12,5/200 A 200/50/200</b>	Cp	<i>Levodopa / carbidopa / entacapone</i>	STALEVO
<b>EMERADE</b>	Sol inj	<i>Adrenaline</i>	EPIPEN
<b>MYSILDECARD</b>	Cp	<i>Sildenafil</i>	REVATIO
<b>CASENLAX 10G</b>	Sachet 10g	<i>Macrogol 4000</i>	FORLAX
<b>RESPREEZA 1000MG</b>	Sol inj	<i>Alpha-1 antitrypsine humaine</i>	ALFALASTIN
<b>KOVALTRY 250, 500, 1000, 2000, 3000 UI (BIOSIMILAIRE)</b>	Sol inj	<i>Octocog alfa</i>	ADVATE
<b>IBLIAS 250, 500, 1000, 2000, 3000 UI (BIOSIMILAIRE)</b>	Sol inj	<i>Octocog alfa</i>	ADVATE
<b>ELOCTA 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000 UI (BIOSIMILAIRE)</b>	pdre sol perf IV	<i>Efmoroctocog alfa</i>	FACTEUR VIII RECOMBINANT
<b>RIXUBIS 250, 500, 1 000, 2 000, 3 000 UI (BIOSMILAIRE)</b>	pdre sol perf IV	<i>Nonacog gamma</i>	FACTEUR IX RECOMBINANT

## DEREMBOURSEMENTS

- **KEAL 1 G CP ET SUSP BUV ET KEAL 2 G SUSP BUV**

- **ULCAR 1G GRANULES SUSP BUV SACHET**

*Sucralfate*

- **DEXERYL, CREME TUBE DE 250G**

*Glycérol, paraffine liquide, vaseline*

Les génériques restent remboursés à 15%

[VN juin]

- **MIGRIV PDRE SOL BUV**

*Acide acetylsalicylique, metoclopramide*

En raison du risque d'EI cardiovasculaires et de la tolérance du métoclopramide, la Commission de transparence de la HAS a révisé le SMR le passant d'important à modéré. A compter du 1<sup>er</sup> juillet 2016, le taux de remboursement passe de **65% à 30%**

[VN juin]

- **PARACETAMOL CODEINE 500 MG / 30 MG, CODOLIPRANE 400 MG / 20 MG, CODOLIPRANE 500 MG / 30 MG, DAFALGAN CODEINE 500 MG / 30 MG CP ET CP EFF, KLIPAL CODEINE 300 MG / 25 MG ET 600 MG / 50 MG, LINDILANE 400 MG / 25 MG CP ET CP EFF**

*Paracetamol, codeine*

Avis défavorable au maintien du remboursement chez l'enfant de moins de 12 ans, la femme allaitante, les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP 2D6 et les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

[HAS]

- **TOFRANIL 10 MG CP**

*Imipramine*

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables dans l'indication : "énurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue" en raison d'un SMR insuffisant.

[HAS]

- **OLMETEC ET COOLMETEC, SEVIKAR, ALTEIS ET ALTEISDUO, AXELER CP**

*Olmésartan*

La Commission de la Transparence considère que le SMR des spécialités d'olmésartan est insuffisant.

Déremboursement effectif à partir du 2 janvier 2017

*cf. pharmacovigilance page 41*

[HAS]

- **THERALENE 4% SOL BUV GOUTTE, 5 MG CP, 0,05 % SIROP**

*Alimemazine*

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le :

- traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses (rhinite, conjonctivite, urticaire) ;
- traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.

[HAS]

# PHARMACOVIGILANCE

## EFFETS IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANES

Un cas de nécrose cutanée et tendineuse chez une fillette de 4 ans après application d'un verrucide à base d'**acide formique** (OBJECTIF ZERO VERRUE) a été publié. Les verrues étaient situées près de l'ongle. Une nécrose a été constatée à la 4<sup>ème</sup> semaine d'application sans pansement, selon les recommandations. L'évolution a justifié la greffe d'un lambeau fasciocutané. En raison du caractère corrosif de l'acide formique, il convient de rappeler qu'il faut éviter de toucher la peau saine (*Prescrire mai 2016*).

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 ketoprofene, le pharmacien doit s'assurer de la distribution du document d'information rédigé à destination des patients – cf. *QdN 2009 à 2012, 2014, 2015 (ANSM 2 août 2016)*.

37 notifications de dyschromies cutanées liées à une extravasation de **fer** (fer saccharose VENOFER et carboxymaltose ferrique FERINJECT) ont été enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre 2000 et 2015. La coloration de la peau était brune, parfois bleutée ou noire avec une étendue, quand elle était précisée, comprise entre 3 cm autour du point d'injection à l'ensemble du membre supérieur. La dyschromie a persisté plus d'un mois dans 65% des cas. Chez certains patients, les lésions étaient toujours présentes après 13 mois suggérant un préjudice esthétique définitif (*Prescrire novembre 2016*).

L'existence de lactose dans la composition de médicaments à base de **methylprednisolone** injectable (SOLUMEDROL et génériques) peut entraîner la présence de protéines de lait de vache à l'état de traces, susceptibles de déclencher des réactions d'hypersensibilité chez les sujets allergiques aux protéines de lait. L'injection de ces médicaments chez ces patients peut également aggraver la réaction allergique initiale conduisant à l'augmentation inappropriée des doses injectées (*ANSM 14 décembre 2016*).

Les effets des médicaments exposant à des érythrodysesthésies palmoplantaires (syndrome main-pied) sur les empreintes digitales ont été étudiés dans une étude de cohorte néerlandaise. Il s'agissait de patients traités par **capecitabine** (XELODA et génériques) ou par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-VEGF (**sorafenib** NEXAVAR, **pazopanib** VOTRIENT et **sunitinib** SUTENT). Après 8 semaines d'exposition, une perte importante de la qualité des empreintes digitales a été observée chez 14% des patients traités par capecitabine. 70% des patients exposés à la capecitabine et 46% de ceux exposés à un anti-VEGF avaient une érythrodysesthésie palmoplantaire. La gravité de syndrome main-pied n'a pas semblé corrélée à la perte de qualité des empreintes digitales (*Prescrire décembre 2016*).

## EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Des cas d'HTA graves et de crises hypertensives associées à des troubles cardiovasculaires dont des AVC ont été rapportés avec le **mirabegron** (BETMIGA) depuis sa commercialisation. Le dossier initial d'évaluation avait montré des troubles du rythme cardiaque, des allongements du QT et des HTA (*Prescrire janvier 2016*).

2 études publiées récemment ont mis en évidence une augmentation du risque d'anévrisme de l'aorte et de dissection aortique chez des patients exposés à une **fluoroquinolone** (FQ), pendant le traitement ou dans

les 30 jours suivants. Le mécanisme évoqué est une atteinte des fibres de collagène, mécanisme commun avec les atteintes tendineuses et les décollements de rétine.

Concernant le risque de décollement de rétine, une étude de cohorte menée dans les bases de l'Assurance Maladie à partir des données d'hospitalisation a mis en évidence qu'il était augmenté lors d'une exposition aux FQ dans les 10 jours précédents. D'autres études ont eu des résultats contradictoires. Ce risque est à prendre en compte chez les patients présentant des facteurs de risque élevé de décollement de rétine (myopie, > 50 ans, antécédent de traumatisme ou d'inflammation oculaire, antécédent familial de décollement de rétine) – cf. QdN 2012 (*Prescrire mars 2016*).

Dans un bilan des effets indésirables des FQ utilisées par voie orale établi par la FDA, les troubles musculosquelettiques ont été les plus nombreux suivis par les troubles neuropsychiques et les neuropathies périphériques. Dans 10 à 30% des notifications d'effets indésirables graves, les troubles étaient qualifiés d'invalidants. Ces troubles persistaient pendant 14 mois en moyenne après l'arrêt. Les déclarations concernaient des patients en bonne santé traités pour une sinusite non compliquée, une infection urinaire ou une bronchite – cf. QdN 2007 à 2009, 2012, 2015 (*Prescrire juillet 2016*).

La consultation de la base de données européenne de pharmacovigilance rapportait en 2016 11 observations d'allongement du QT avec la **mirtazapine** (NORSET et génériques) ; 5 cas de torsades de pointe et 1 allongement du QT avec la **mianserine**. Ces risques cardiaques sont mentionnés dans le RCP des spécialités renfermant de la mianserine mais ne figurent pas dans celles renfermant de la mirtazapine, dont elle est chimiquement proche (*Prescrire juillet 2016*).

De rares cas d'événements thromboemboliques artériels ou veineux, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par **facteur XI** de coagulation humaine (HEMOLEVEN). Ces événements sont survenus chez des patients ayant tous au moins deux facteurs de risque thromboembolique et à l'occasion d'actes chirurgicaux. Il est donc rappelé que le traitement doit être pris en charge par un spécialiste de l'hémostase avec prise en considération des facteurs de risque thromboemboliques avant et après le traitement (*ANSM 8 août 2016*).

Des cas de migration d'implants à l'**etonogestrel** (NEXPLANON) dans les vaisseaux sanguins (y compris l'artère pulmonaire) et dans la paroi thoracique ont été rapportés. Des modifications ont été apportées au RCP afin de rappeler que l'implant doit être palpable après insertion (taille 4 cm de long sur 2 mm de diamètre). La présence dans le bras d'un implant non palpable doit toujours être vérifiée par des méthodes d'imagerie adaptées avant son retrait. Si l'implant est introuvable au niveau du bras, sa présence devra être recherchée au niveau thoracique – cf. QdN 2007, 2014 (ANSM 3 octobre 2016, *Prescrire décembre 2016*).

78 observations de grossesses non désirées liées à une interaction médicamenteuse avec une contraception hormonale sont enregistrées dans la BNPV. Les contraceptifs les plus concernés sont les associations **ethinylestradiol + levonorgestrel** (MINIDRIL et autres) et l'implant à l'**etonogestrel** (NEXPLANON). Dans 46 cas, le risque d'interaction est mentionné dans le RCP du médicament inducteur enzymatique (rifampicine, carbamazépine et efavirenz) – cf. QdN 2014 (*Prescrire novembre 2016*).

Les effets cardiovasculaires graves (coma, HTA > 180 mmHg et tachycardie > 150 BPM) observés dans le cas de syndromes post-injection d'**olanzapine** d'action prolongée (ZYPADHERA) ont été analysés dans la BNPV. Les troubles apparaissaient dans plus de la moitié des observations dans un délai inférieur à 30 minutes après l'injection. Les troubles cardiovasculaires observés étaient des tachycardies, des HTA, des tachycardies avec HTA sévères, des hypoTA et des fibrillations auriculaires (*Prescrire novembre 2016*).

Les résultats d'une étude menée dans la base nationale d'Assurance Maladie de Corée du Sud sur plus de 100 000 patients ≤ 17 ans traités par **methylphenidate** (RITALINE, CONCERTA, QUASYM, MEDIKINET) pour un TDAH ont été publiés. 1% avaient présenté un événement cardiovasculaire à 12 ans en moyenne : troubles du rythme cardiaque (70%), HTA (32%) et IDM (4%). L'incidence des troubles du rythme cardiaque était plus élevée pendant le traitement qu'en dehors – cf. QdN 2006, 2009, 2013 (*Prescrire novembre 2016*).

Suite à la survenue de complications cardiaques graves, l'utilisation du protocole de conditionnement BEAC (carmustine, etoposide, cytarabine et **cyclophosphamide**- ENDOXAN et génériques) préalable à une autogreffe de cellules souche hématopoïétiques a été suspendue temporairement. Une enquête de pharmacovigilance est en cours. Il n'existe pas d'élément hautement prédictif de toxicité cardiaque du cyclophosphamide utilisé en raison de la rupture d'approvisionnement en melphalan (ANSM 17 décembre 2016).

10 observations de syndrome de fuite capillaire (SFC) sont enregistrées avec la **gemcitabine** (GEMZAR et génériques) dans la BNPV. 5 ont été étudiées en détail : le SFC est survenu après 1 à 9 cures de gemcitabine, avec œdèmes, prise de poids, épanchements pleuraux, voire généralisés, et syndrome de détresse respiratoire aiguë dans 1 cas. Les troubles ont régressé sous furosémide, corticoïde et albumine pour 2 patients. Les 3 autres sont morts – cf. QdN 2013, 2014 (Prescrire décembre 2016).

## EFFETS INFECTIEUX

Une revue des données disponibles sur le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) avec le **natalizumab** (TYSABRI) a montré que l'index reflétant le titre d'anticorps anti-VJC (VJC) est un facteur de risque à prendre en compte en plus de ceux déjà bien identifiés (présence d'AC anti-VJC, durée de traitement, particulièrement > 2 ans et traitement immunosuppresseur antérieur). Des analyses ont suggéré que la détection précoce d'une LEMP chez les patients traités par natalizumab est associée à un pronostic plus favorable notamment pour les formes de LEMP asymptomatiques. De nouvelles recommandations de suivi (IRM, sérologie, index du titre d'anticorps anti-VJC) en fonction du risque de LEMP sont proposées pour les patients traités depuis plus de 2 ans en particulier – cf. QdN 2008, 2010, 2012 (ANSM 21 janvier, 16 février et 21 mars 2016).

Plusieurs essais cliniques avec l'**idelalisib** (ZYDELIG) dans le traitement de la LLC en 1<sup>ère</sup> ligne et dans le LNH et le lymphome lymphocytaire en 2<sup>ème</sup> ligne ont été stoppés prématurément en raison d'une augmentation de la mortalité, principalement pour cause d'infections à type de pneumonie à *Pneumocystis* et d'infection par le CMV, et d'effets indésirables graves dans les 6 premiers mois chez les patients traités comparativement au groupe contrôle. La réévaluation européenne de la balance bénéfique/risque (B/R) a conduit à restreindre l'indication au traitement de la LLC chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 éligibles à aucun autre traitement. Une prophylaxie contre les infections à *Pneumocystis jirovecii* doit être débutée chez tous les patients traités par idelalisib et poursuivie 2 à 6 mois après l'arrêt du traitement. La surveillance clinique et biologique d'une infection à CMV est recommandée chez les patients présentant une virémie positive au début du traitement et chez ceux ayant des antécédents d'infection à CMV. En cas de virémie positive et de signes d'infection active, l'idelalisib devra être arrêté. Enfin, la NFS doit être surveillée et le traitement arrêté en cas de neutropénie modérée ou sévère (ANSM 24 mars 2016, 20 juillet et 23 août).

Une revue récente des données issues des essais cliniques et rapportées depuis la commercialisation a montré que des cas de réactivation du VHB dont certains ont évolué vers une insuffisance hépatique parfois fatale ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du VHB et traités par Inhibiteur de Tyrosine Kénase BCR-ABL (**imatinib** GLIVEC et génériques, **dasatinib** SPRYCEL, **nilotinib** TASIGNA, **bosutinib** BOSULIF, **ponatinib** ICLUSIG). La réactivation du VHB peut survenir à tout moment durant le traitement et être à l'origine d'une augmentation de la charge virale ou d'une sérologie positive. La réactivation du VHB est considérée comme un effet de classe des ITK BCR-ABL bien que le mécanisme soit encore inconnu (ANSM 7 avril 2016).

L'évaluation des données existantes sur le risque de réactivation du VHB chez certains patients co-infectés par le VHB et le VHC lors d'un traitement du VHC par antiviraux d'action directe (**daclatasvir** DAKLINZA, **dasabuvir** EXVIERA, **sofosbuvir/ledipasvir** HARVONI, **simeprevir** OLYSIO, **sofosbuvir** SOVALDI, **ombitasvir/paritaprevir/ritonavir** VIEKIRAX) a été lancée par l'EMA. En effet, ce phénomène semble accru avec les antiviraux d'action directe du fait de leur action plus puissante

sur le VHC et l'absence d'impact sur le VHB contrairement à l'interféron. Un dépistage systématique du VHB doit être réalisé avant l'instauration du traitement (ANSM 23 mars, 19 avril et 14 décembre 2016). Des cas de décompensation hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés post-commercialisation chez des patients traités par l'association **ombitasvir/paritaprevir/ritonavir** (VIEKIRAX) avec **dasabuvir** (EXVIERA), avec et sans ribavirine. Certains de ces cas ont conduit à des complications graves (transplantation hépatique, décès), la plupart de ces patients présentait des signes de cirrhose avancée ou décompensée avant le traitement. Par conséquent, ces traitements ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et restent contre-indiqués chez les insuffisants hépatiques sévères (Child-Pugh C). L'apparition de signes et de symptômes cliniques de décompensation hépatique doit être surveillée chez les cirrhotiques avec la réalisation d'analyses de la fonction hépatique, incluant le taux de bilirubine, au cours des 4 premières semaines de traitement. La réévaluation du B/R individuel est recommandée chez les patients Child-Pugh B actuellement traités (ANSM 6 janvier 2016).

En outre, les résultats d'une étude ont montré que les patients ayant des antécédents de carcinome hépatocellulaire (CHC) et traités par antiviraux d'action directe pourraient être exposés à un risque de récurrence précoce de CHC par rapport à des patients non traités par ces antiviraux, en lien avec les processus immunitaires et inflammatoires secondaires à la décroissance de la charge virale.

De plus, des cas d'HTAP ou d'aggravation d'HTAP préexistante chez des patients traités par association d'antiviraux contenant du sofosbuvir ont été observés sans que le lien n'ait été clairement établi à ce jour. Enfin, compte-tenu des modifications de la fonction hépatique lors du traitement antiviral, le RCP devra mentionner la nécessité d'une surveillance étroite de l'INR chez les patients traités par anti-vitamines K (ANSM 23 mars, 19 avril et 14 décembre 2016).

De rares cas de réactivation du VHB dont certains ont évolué vers une insuffisance hépatique ont été rapportés à la suite du traitement par **pomalidomide** (IMNOVID) en association à la dexaméthasone. La majorité des cas est survenue pendant le 1<sup>er</sup> cycle de traitement. Des cas de réactivation virale ont aussi été rapportés à la suite du traitement par la **thalidomide** (THALIDOMIDE CELGENE) et le **lenalidomide** (REVLIMID) en particulier chez des patients ayant des antécédents d'infection par le virus VZV ou le VHB. La sérologie VHB doit donc être déterminée avant l'instauration du traitement de ces médicaments avec une prise en charge par un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B en cas de dépistage positif. Les signes de réactivation virale devront être surveillés chez les patients avec des antécédents – cf. QdN 2015 (ANSM 25 avril 2016, 22 juin 2016 et 9 novembre 2016).

## EFFETS DIGESTIFS

Des cas d'adhérence aux tissus gastro-intestinaux entraînant une occlusion ont été rapportés suite à l'utilisation d'une matrice pour collage tissulaire contenant du **fibrinogène** et de la **thrombine** humains appliqués sur un patch de collagène (TACHOSIL) dans le cadre de chirurgies abdominales réalisées à proximité de l'intestin. En raison de l'affinité du collagène avec le sang, il est recommandé de vérifier que les tissus environnants soient correctement nettoyés de tout résidu sanguin avant son application (ANSM 5 février 2016).

Une étude de cohorte ayant inclus des nouveau-nés ou des nourrissons de moins de 3 mois a montré une augmentation des sténoses du pylore après exposition pendant les 14 premiers jours de vie à l'**azithromycine** (ZITHROMAX et génériques) et après exposition à l'**erythromycine** (ERYTHROCINE et génériques) entre 15 et 42 jours de vie. Le risque de sténose du pylore serait lié à leur effet prokinétique sur la motricité gastrique et intestinale (Prescrire février 2016).

Le déremboursement des spécialités renfermant de l'**olmesartan** (OLMETEC, COOLMETEC, SEVIKAR, ALTEIS, ALTEISDUO, AXELER) a été décidé en raison d'une efficacité ne reposant pas sur des critères de morbi-mortalité et d'un risque très rare d'entéropathie grave non retrouvé avec les autres ARAII. L'entrée en vigueur du déremboursement a été fixée initialement au 3 juillet 2016 avant d'être repoussée au 2 janvier 2017 – cf. QdN 2013, 2015 (ANSM 3 avril et 22 juin 2016).

De nouveaux cas d'effets indésirables graves dont certains d'issue fatale ont été observés en lien avec un surdosage en **colchicine** (COLCHIMAX, COLCHICINE OPOCALCIUM). Un nouveau schéma posologique a donc été élaboré visant à réduire la dose de charge lors d'une initiation de traitement. La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg et les doses doivent être réparties dans la journée. Les posologies quotidiennes doivent être dégressives : 3 mg au max à J1, 2 mg à J2 et J3 puis 1 mg à partir de J4. Les contre-indications chez l'insuffisant rénal ou hépatique sévère et les interactions (pristinamycine et macrolides) doivent être respectées – cf. QdN 2011, 2013, 2014 (ANSM 25 juillet et 21 septembre 2016).

L'agence canadienne du médicament a mis en garde contre le risque de colite ischémique liée à la **pseudoéphedrine** (RHINADVIL, DOLIRHUME, ACTIFED...). Utilisée comme décongestionnant nasal contre le rhume, ce sympathomimétique vasoconstricteur peut engendrer des effets indésirables graves neurologiques et cardiovasculaires (AVC, poussées hypertensives, troubles du rythme cardiaque) mais aussi au niveau du colon (*Prescrire septembre 2016*).

Des cas de pancréatite engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par **blinatumomab** (BLINCYTO, cf *nouveaux principes actifs*), dans le cadre d'essais cliniques et depuis sa commercialisation. Dans la majorité des cas, les pancréatites sont survenues dans les 12 jours suivant l'initiation du traitement chez des patients recevant concomitamment des corticoïdes à fortes doses ou chez des patients atteints d'une maladie pancréatique préexistante. Les patients sous blinatumomab doivent être surveillés afin de détecter la survenue de pancréatite. Le traitement sera interrompu en cas de pancréatite de grade 3 et repris à 9 µg/j après amélioration puis à 28 µg/j 7 jours plus tard. L'arrêt est définitif en cas de grade 4 (ANSM 28 octobre 2016).

Une équipe britannique a réalisé une synthèse méthodique des études dont l'objectif était de rechercher les effets indésirables de cures courtes de **corticoïdes par voie orale** (**prednisolone** SOLUPRED et génériques, **dexaméthasone** DECTANCYL), 14 jours ou moins, chez des enfants prescrits dans des situations très diverses (asthme, bronchiolite, rhinite allergique, insuffisance rénale aiguë). 850 des 3200 enfants inclus ont présenté des effets indésirables : les plus fréquents ont été des vomissements (5,4%), des modifications du comportement, anxiété, hyperactivité et agressivité (4,7%) et des troubles du sommeil (4,3%). Les effets psychiques ont été plus fréquents avec de fortes doses de 2mg/kg/j de prednisolone par voie orale qu'avec 1mg/kg/j (*Prescrire décembre 2016*).

Une étude rétrospective italienne sur une série de 51 enfants hospitalisés dans 8 services de pédiatrie ayant eu une endoscopie digestive pour hémorragie digestive liée à la prise d'un **AINS** a été publiée. L'âge médian des enfants était de 7,8 ans (5 mois à 18 ans). L'ibuprofène était l'AINS le plus impliqué (69 % des cas). L'AINS était utilisé pour une douleur (57%) ou une fièvre (41%) avec une durée médiane d'exposition avant saignement de 4 jours. Chez 50% des enfants, l'AINS était à dose appropriée. 33,3% des enfants ont eu une hématomélie, 31,3% des douleurs abdominales, 25% une anémie, 8% un méléna et 1,9% des nausées, vomissements. L'endoscopie digestive a mis en évidence des lésions gastriques chez 62% des patients, duodénales chez 33% ou œsophagiennes chez 15% (*Prescrire novembre 2016*).

## EFFETS GYNECOLOGIQUES, FERTILITE ET GROSSESSE

De nouvelles conditions de prescription et de délivrance concernant le **mycophénolate mofetil** (CELLCEPT et génériques) et le **mycophénolate sodique** (MYFORTIC) s'appliquent aux femmes susceptibles de procréer. La prescription hospitalière semestrielle nécessite désormais le recueil de l'accord de soins et de contraception et la délivrance par le pharmacien ne pourra se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été établi et signé par le prescripteur et la patiente – cf. QdN 2007, 2015 (ANSM 5 avril 2016).

Les études épidémiologiques publiées à ce jour ne permettent pas d'exclure une association entre l'utilisation des **IRS** et **IRSNa** pendant la grossesse et l'apparition de troubles neuro-développementaux (troubles du spectre de l'autisme, troubles moteurs et du comportement). Une surveillance renforcée de ce risque est maintenue par l'ANSM. D'autres études ont décrit que l'utilisation des IRS pendant la

grossesse, en particulier au 3<sup>ème</sup> trimestre, pourrait augmenter le risque d'HTAP chez le nouveau-né. Une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires a par ailleurs été identifiée avec la paroxétine et la fluoxétine. Ces antidépresseurs ne doivent donc être utilisés pendant la grossesse que s'ils sont strictement nécessaires. Un traitement non médicamenteux (psychothérapie) doit être privilégié si possible – cf. QdN 2005, 2006, 2008, 2010, 2012 à 2014 (ANSM 26 mai 2016).

L'ANSM et la CNAM-TS ont publié les résultats d'une étude observationnelle sur l'exposition à l'**acide valproïque** et ses dérivés (**valproate de sodium, valpromide, divalproate**) (DEPAKINE et génériques, MICROPAKINE, DEPAKOTE, DEPAMIDE) au cours de la grossesse et son évolution en France entre 2007 et 2014. Au cours de cette période, 14 322 grossesses ont été exposées à l'acide valproïque soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses en France et le nombre annuel de grossesses exposées a régulièrement diminué (-42,4%). 61% des grossesses se sont terminées par une naissance, 30% par une IMG ou IVG, 8% par une fausse-couche spontanée ou une grossesse extra-utérine et 1% par la naissance d'un enfant mort-né. Les femmes exposées avaient en moyenne 31,1 ans. Le médicament était utilisé dans l'épilepsie pour 57% des cas et dans les troubles bipolaires pour 43%. La diminution du nombre de grossesses exposées entre 2007 et 2014 était plus marquée pour l'épilepsie (-56%) que pour les troubles bipolaires (-18%). 85% des naissances vivantes ont été exposées au cours des deux premiers mois de grossesse. L'exposition à l'acide valproïque était majoritairement maintenue pendant la grossesse quand l'indication était l'épilepsie (durée moyenne d'exposition 114 jours pour l'épilepsie et 44 jours pour les troubles bipolaires). Une diminution des durées moyennes d'exposition (épilepsie : -26%, troubles bipolaires : -7%) et des doses moyennes journalières (-13% dans les deux indications) a été observée sur la période concernée. De même, le nombre de femmes en âge de procréer a diminué de façon parallèle (-32%) entre 2007 et 2015 avec une décroissance plus marquée entre 2014 et 2015 pour les troubles bipolaires. Les résultats de cette enquête ont mis en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque chez les femmes enceintes et en âge de procréer : l'ANSM concluant que l'application des mesures de réduction du risque doit être renforcée – cf. QdN 2005, 2013 à 2015 (ANSM 24 août 2016).

Un cas de brûlures vaginales profondes et de brûlures du second degré pubiennes et fessières a été rapporté suite à l'utilisation d'**acide acétique** non dilué au cours d'une colposcopie chez une femme de 33 ans. L'acide acétique est normalement dilué à une concentration de 3 à 5% pour être appliqué sur le col de l'utérus lors des coloscopies avec conisation pour rendre les anomalies épithéliales visibles. En Nouvelle-Zélande, il a été recommandé aux pharmacies et aux services hospitaliers de n'acheter ou de ne détenir que des solutions diluées prêtes à l'emploi (*Prescrire* octobre 2016).

#### EFFETS HEMATOLOGIQUES ET SUR L'HEMOSTASE

Les résultats d'une nouvelle méta-analyse portant sur le risque de développement d'inhibiteurs à la suite de **traitements recombinants pour le facteur VIII** chez les patients non préalablement traités (ADVATE, HELIXATE, KOGENATE, REFACTO) ne permettent pas de confirmer que les spécialités KOGENATE et HELIXATE sont associés à un risque plus élevé de développement d'AC contre le facteur VIII comparativement aux autres produits contenant du facteur VIII. Ces résultats sont en accord avec les conclusions de l'arbitrage européen finalisé en 2013 sur le même sujet. Cependant, une tendance apparaît pour un risque plus élevé de développement d'AC pour KOGENATE par rapport à ADVATE, uniquement chez les patients naïfs - Cf QdN 2013 (ANSM 20 mai 2016).

#### EFFETS HEPATIQUES

Un cas d'intoxication à la **mercaptapurine** (PURINETHOL, XALUPRINE) d'un enfant de 30 mois a été publié rappelant que de nombreux antitumoraux utilisés à domicile ne sont pas protégés par un conditionnement adapté (flacon-vrac). Dans cette observation, l'enfant a ingéré une dose de 500 mg/m<sup>2</sup> alors que la dose thérapeutique varie de 25 à 75 mg/m<sup>2</sup>. Une cytololyse hépatique était apparue le 1<sup>er</sup> jour de l'intoxication avec retour à la normale au 12<sup>ème</sup> jour (*Prescrire* avril 2016).

## EFFETS METABOLIQUES

Trente-sept notifications d'insuffisances surrénaliennes imputées à des **opioïdes** ont été rapportées par la FDA. Elles concernaient le **fentanyl** (ACTIQ, DUROGESIC,..), l'**oxycodone** (OXYCONTIN, OXYNORM), la **buprenorphine** (TEMGESIC, SUBUTEX et génériques), l'**hydromorphone** (SOPHIDONE) et du **tramadol** (TOPALGIC...). L'insuffisance surrénalienne apparaît parfois après quelques jours de prise ou de manière différée et régresse à l'arrêt. Les peptides opioïdes endogènes ont un rôle dans la régulation de fonctions endocrines de l'axe hypothalamohypophysaire. La morphine stimule la sécrétion de prolactine et entraîne des hypogonadismes hypogonadotrophiques, des insuffisances surrénaliennes, des déficits en hormones de croissance et des hyperglycémies (*Prescrire septembre 2016*).

## EFFETS NEUROLOGIQUES

Le centre de pharmacovigilance de l'OMS a publié un bilan des effets indésirables du **dextrométhorphan** (TUSSIDANE...) chez les enfants qui fait apparaître des cas de troubles neurologiques (ataxie, comas, convulsions, dyskinésies) dont la majorité n'était pas liée à des erreurs de prise ou des surdoses (*Prescrire février 2016*).

Dans une étude de cohorte chez des patients traités par **oxaliplatine** (ELOXATINE et génériques) selon le protocole FOLFOX (fluorouracile + acide folinique + oxaliplatine), 89 % des patients ont été atteints de neuropathies sensitives (inconfort au toucher d'objets froids, inconfort dans la gorge, crampes) après le 1<sup>er</sup> cycle de traitement avec une intensité maximale au 3<sup>ème</sup> jour. Les troubles n'ont pas toujours été résolutifs entre les cycles et leur intensité est allée généralement en augmentant au cours des cycles suivants. Certaines de ces neuropathies ont persisté après la fin de la chimiothérapie avec 20% des patients qui présentaient des symptômes sévères. Pendant la chimiothérapie, les symptômes étaient plus marqués aux mains qu'aux pieds alors qu'après, ils sont devenus plus marqués au niveau des pieds (*Prescrire mars 2016*).

L'analyse des données de sécurité d'une spécialité renfermant de l'**ifosfamide** (IFOSFAMIDE EG) a montré un taux de notification d'encéphalopathies plus important chez l'enfant traité après 7 mois de conservation. Dans l'attente d'investigations complémentaires, la durée de conservation de la spécialité a été réduite à 7 mois à titre conservatoire (*ANSM 28 juin 2016*).

Afin de limiter la survenue d'effets indésirables par le **MEOPA** - mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (ANTASOL, ENTONOX, KALINOX, OXYNOX) représentés majoritairement par des convulsions et des troubles gastro-intestinaux, il est rappelé que la durée d'inhalation est liée à la durée de l'acte concerné et ne doit généralement pas dépasser les 60 minutes en continu par jour. Les locaux où le MEOPA est utilisé doivent impérativement disposer d'un système de récupération des gaz ou d'un système de ventilation (*ANSM 12 septembre 2016*).

Les données d'efficacité et de sécurité du **baclofène** (LIORESAL et génériques) sont en cours d'analyse par l'ANSM après la présentation des résultats des études ALPADIR et BACLOVILLE par leurs investigateurs. Par ailleurs, l'ANSM réfléchit actuellement à la simplification du dispositif de RTU pour le baclofène ayant conduit à une trop faible utilisation du dispositif (7000 inclusions pour 100 000 utilisateurs estimés) – cf. *QdN 2011 à 2015* (*ANSM 16 septembre 2016*).

L'ANSM a présenté lors d'un colloque "santé et sécurité routière" le processus d'actualisation de la liste des **médicaments pouvant altérer la conduite automobile**. Ce processus intégrera les nouvelles données de pharmacovigilance, de la littérature internationale et des études épidémiologiques. Depuis sa mise en place en 2008, 250 nouvelles substances ont été mises sur le marché dont une centaine a un impact potentiel sur la conduite automobile – cf. *QdN 2005, 2010* (*ANSM 30 septembre 2016*).

Le bilan du suivi national du médicament associant **bismuth** + metronidazole + tetracycline (PYLERA) entre avril 2013 et juin 2015 rapportait 216 effets indésirables neurologiques pour la plupart non graves. 33 patients ont présenté des troubles neurologiques suggérant une encéphalopathie avec des mouvements anormaux, des troubles de la mémoire, des syndromes cérébelleux, des troubles de l'attention, des hallucinations, des confusions, des délires, des troubles de la marche et des convulsions. Quand l'évolution était connue, les symptômes avaient régressé rapidement à l'arrêt du médicament. Les examens complémentaires réalisés chez certains patients n'ont pas mis en évidence le rôle du bismuth (imagerie cérébrale non évocatrice, concentration sanguine < seuil compatible avec une toxicité neurologique) – cf. QdN 2013, 2015 (*Prescrire novembre 2016*).

Les dispositifs transdermiques de **fentanyl** (DUROGESIC) ont été colorés afin d'améliorer leur visibilité sur la peau des patients et de limiter le risque d'exposition accidentelle notamment chez les enfants. Afin de mieux distinguer les dosages, chaque dosage se verra attribuer une couleur particulière – cf. QdN 2006, 2013 (*ANSM 15 décembre 2016*).

## EFFETS OCULAIRES

Outre des modifications pigmentaires des tissus oculaires, incluant la rétine, précédemment identifiées avec la **retigabine** (TROBALT), une forme distincte d'anomalie maculaire avec des caractéristiques de maculopathie vitelliforme a été identifiée le plus souvent par tomographie en cohérence optique (OCT). Des anomalies de la vision (constriction du champ visuel, perte de la sensibilité centrale et acuité visuelle diminuée) ont été rapportées. Un examen maculaire par OCT doit être inclus lors de la surveillance ophtalmologique des patients – cf. QdN 2013 (*communication du laboratoire 12 avril 2016*).

Des cas de palinopsie ont été rapportés chez des femmes migraineuses traitées par **topiramate** (EPITOMAX et génériques) à diverses doses. La palinopsie est une anomalie de perception visuelle. L'image de l'objet persiste ou réapparaît (image fantôme) après sa disparition du champ visuel. Quand il s'agit d'un objet en mouvement, il persiste une traînée sur le trajet de son déplacement ou des images multiples. Dans un des cas, la patiente a eu des épisodes identiques d'images multiples superposées après avoir remplacé le topiramate par du zonisamide (ZONEGRAN) – cf. QdN 2015 (*Prescrire septembre 2016*).

De nombreuses prescriptions de **topiramate** hors-AMM dans les troubles de l'humeur ont été observées. L'efficacité du topiramate dans cette indication n'est pas démontrée et sa prise expose les patients à des effets indésirables et à un risque malformatif accru chez les enfants exposés au cours de la grossesse ainsi qu'à une prévalence plus élevée de petits poids de naissance – cf. QdN 2011 (*ANSM 6 octobre 2016*).

Des observations de mydriase liée à la manipulation de dispositifs transdermiques de **scopolamine** (SCOPODERM) chez des soignants ou des patients ont été publiées. Dans tous les cas, les personnes avaient une dilatation de la pupille d'un seul œil, associée ou non à des troubles de la vision du même œil. La mydriase est survenue dans les heures suivant la manipulation d'un patch. Des traces de scopolamine restées sur les doigts ont atteint l'œil. Les symptômes de la mydriase ont disparu généralement dans un délai de 48 à 72 h (*Prescrire novembre 2016*).

## EFFETS OSTEOMUSCULAIRES

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par **aflibercept** (ZALTRAP). Plusieurs patients avaient reçu un traitement concomitant par bisphosphonates IV. Le risque d'ONM doit être pris en considération lors de l'administration concomitante ou en séquentiel de ces médicaments. Un examen buccodentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés sont recommandés avant l'instauration d'un traitement par aflibercept – cf. QdN 2010, 2011 (*ANSM 17 mars 2016*).

Des observations d'ostéonécrose du conduit auditif externe ont été notifiées avec les **bisphosphonates** administrés en IV ou par voie orale. L'atteinte était parfois bilatérale et dans quelques cas, une ONM était associée. La plupart des patients avaient pris un bisphosphonate depuis 2 ans et plus (*Prescrire mars 2016*).

Dans le cadre du plan de gestion des risques, une carte patient a été mise en place afin de communiquer sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire pouvant survenir chez 0,1 à 1% des patients sous traitement par **acide zoledronique** (ZOMETA et génériques) et d'informer sur les conduites à tenir avant, pendant et après le traitement – cf. *QdN 2004, 2007, 2014, 2015 (Communication du laboratoire 1<sup>er</sup> juin 2016)*.

Trois cas de fusion prématurée des épiphyses (cartilage de croissance) ont été rapportées chez des patients pédiatriques atteints de médulloblastome n'ayant pas atteint la maturité squelettique lors d'un traitement par **vismodegib** (ERIVEDGE) dans le cadre d'essai clinique ou hors AMM. La fusion du cartilage a semblé progresser même après l'arrêt du traitement chez 2 patients. Ces résultats confirment un risque identifié dans des études de toxicité et de toxicocinétique chez le rat (*Communication du laboratoire 13 juin 2016*).

Les produits à base de **levure de riz rouge** exposent à des effets indésirables parfois graves semblables à ceux observés avec les statines. En 2016, une autorité de santé belge a recommandé leur interdiction en tant que complément alimentaire au vu des risques et de la variabilité des compositions. Elle a considéré que le statut de médicament avec AMM offrirait de meilleures garanties le cas échéant. Ils sont interdits en Suisse depuis 2014 – cf. *QdN 2007, 2013, 2015 (Prescrire octobre 2016)*.

## EFFETS PSYCHIQUES

Une utilisation en pédiatrie hors AMM de l'**aripiprazole** (ABILIFY) a été identifiée notamment dans les troubles autistiques, en particulier chez l'adolescent. La sécurité et l'efficacité de l'aripiprazole dans cette indication n'ont pas été établies notamment face au risque suicidaire alors que des cas ont été rapportés depuis la commercialisation du médicament chez des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans. Les données pédiatriques sont insuffisantes pour évaluer le risque suicidaire dans la population autistique mais il a été mis en évidence qu'il persistait au-delà des 4 premières semaines de traitement par les antipsychotiques atypiques, y compris l'aripiprazole. Des informations complémentaires ont été demandées par l'ANSM aux laboratoires, notamment des données d'exposition et de pharmacovigilance dans ce contexte (*ANSM 12 février, 3 mars et 5 avril 2016*).

Des comportements anormaux tels que des agressions, des agitations, des pensées violentes, des anxiétés et humeurs dépressives ont été rapportés sous **desloratadine** (AERIUS et génériques) par le centre de pharmacovigilance néerlandais parfois chez des enfants et dans certains cas avec une réintroduction positive après l'arrêt. Des effets indésirables similaires seraient observés aussi avec la loratadine (CLARITYNE) dont la desloratadine est un métabolite (*Prescrire mars 2016*).

L'agence canadienne du médicament a alerté sur des signalements de pensées ou comportements suicidaires imputés au **finasteride** (PROPECIA, CHIBRO-PROSCAR et génériques) chez des hommes traités pour une alopécie ou des symptômes d'HBP. Des cas ont été rapportés aussi dans une étude menée dans la base de données étatsunienne de pharmacovigilance. Quasiment tous les hommes présentant des idées suicidaires avaient des troubles sexuels, effet attendu avec le finasteride (*Prescrire mai 2016*).

Des cas d'idées et de comportements suicidaires (avec ou sans antécédent de dépression) ont été rapportés lors des études cliniques avec l'**apremilast** (OTEZLA), et après commercialisation du produit. Des cas de suicide ont été notifiés depuis sa commercialisation. Il est recommandé d'évaluer le B/R de l'instauration ou de la poursuite du traitement par apremilast chez les patients présentant ou ayant présenté antérieurement des symptômes psychiatriques ou en cas de traitement concomitant par des médicaments susceptibles d'engendrer des effets indésirables psychiatriques (*ANSM 24 novembre 2016*).

Les effets indésirables neuropsychiques représentent un tiers des effets avec la **mequitazine** (PRIMALAN) notifiés chez les enfants et enregistrés dans la BNPV. Ils ont été observés à 28 % à une

dose conforme au RCP souvent administrée en 1 seule prise journalière. La mequitazine expose à des effets atropiniques centraux et périphériques, à des effets sédatifs et à des troubles du rythme cardiaque notamment par allongement du QT – cf. QdN 2011 (*Prescrire novembre 2016*).

## EFFETS PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES

Une méta-analyse publiée en 2015 a montré un surcroît de pneumopathies chez des adultes jeunes traités par **neuroleptique** (classique ou atypique) pour schizophrénie ou autres troubles psychotiques. Le risque n'a pas paru différent selon le motif de prise de neuroleptique, ni le groupe d'âge (patients âgés ou jeunes adultes). Les troubles de la déglutition et des fausses-routes liés aux effets extrapyramidaux ou sédatifs des neuroleptiques en seraient à l'origine (*Prescrire avril 2016*).

Les données de pharmacovigilance concernant le **benfluorex** (MEDIATOR) sont régulièrement actualisées. Elles identifient la prise de benfluorex comme une cause médicamenteuse possible mais rare de fibrose pleurale (épaississement de la membrane des poumons). La Société de Pneumologie de Langue Française sollicitée par l'ANSM précise qu'il n'est pas nécessaire de réaliser un dépistage systématique chez les patients asymptomatiques ayant pris du benfluorex compte tenu de la rareté de l'atteinte et du délai d'apparition d'environ 3 ans après la prise. Les patients suivis qui présenteraient des symptômes respiratoires de type essoufflement, gêne respiratoire, douleur thoracique augmentée à l'inspiration ou anomalies à l'imagerie thoracique doivent consulter un pneumologue pour la réalisation d'examen complémentaires éventuels après élimination des autres causes de fibrose – cf. QdN 2005, 2009, 2010, 2012 (*ANSM 9 mai 2016*).

La réévaluation du B/R des **corticoïdes inhalés** utilisés dans le traitement de la BPCO (**budesonide** SYMBICORT et génériques, **beclométasone** BECOTIDE et autres, **fluticasone** FLIXOTIDE et autres) a confirmé le risque de pneumonie associé à ces produits sans mettre en évidence de différence de risque entre les différents produits de la classe. Les médecins et les patients traités doivent être vigilants sur les signes évoquant une pneumonie, d'autant qu'ils peuvent ressembler à ceux d'une exacerbation de la pathologie traitée. Le B/R de ces produits dans le traitement de la BPCO reste positif – cf. QdN 2015 (*ANSM 23 mars et 12 mai 2016*).

En 2015, une cohorte de près de 8000 patients ayant reçu un traitement par **nitrofurantoïne** (FURADANTINE) a été analysée afin d'identifier le profil des patients traités et évaluer le respect des recommandations de l'AMM qui avait fait l'objet de restrictions en 2012 du fait d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques graves potentiellement immuno-allergiques. La persistance d'une utilisation hors-AMM de l'ordre de 60 % a été mise en évidence avec une proportion de 15% d'hommes traités. Il est donc rappelé que la nitrofurantoïne est réservée au traitement des infections urinaires en curatif et non pas en prophylaxie, pour des infections documentées, uniquement chez la femme et pour une durée de prescription limitée à 7 jours, à des doses de 300 mg en 3 prises chez la femme adulte et de 5 à 7 mg/kg/j chez la petite fille et l'adolescente – cf. QdN 2006, 2011, 2014 (*ANSM 26 mai 2016*).

Les résultats de l'analyse intermédiaire de phase II, randomisée, en double aveugle comparant **riociguat** (ADEMPAS) versus placebo chez des patients ayant une HTAP associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HTTP-P11) ont montré une augmentation de la mortalité et un risque accru d'évènements indésirables graves à l'initiation et lors de la phase d'ascension de doses dans le groupe riociguat et l'absence de bénéfice cliniquement significatif. Les décès étaient majoritairement liés à des évènements pulmonaires, le mécanisme n'est pas clairement identifié à ce jour. Ces résultats ont conduit à l'arrêt de l'étude et à la contre-indication du médicament chez les patients présentant une HTTP-P11. Aucun mécanisme ni sous-groupe de patients à risque spécifique n'a été identifié. Les patients ayant une pneumopathie interstitielle et traités dans le cadre des indications de l'AMM et d'essais cliniques doivent continuer à être surveillés (*ANSM PRAC 17 juin 2016, 5 juillet 2016, PRAC 16 novembre 2016*).

L'utilisation de **bevacizumab** (AVASTIN) expose à des dysfonctions des cordes vocales en lien avec des nécroses imputables à l'effet antiangiogénique du médicament. Les cas rapportés montraient une évolution favorable à l'arrêt du traitement. Dans les essais cliniques ayant évalué des inhibiteurs de l'angiogenèse, des dysphonies ont été rapportées dans les groupes exposés au bevacizumab, à l'aflibercept (ZALTRAP), au sunitinib (SUTENT), au sorafenib (NEXAVAR), au pazopanib (VOTRIENT), à l'axitinib (INLYTA) et au regorafenib (STIVARGA) (*Prescrire juillet 2016*).

21 des 77 observations de pneumopathies interstitielles ou de fibroses enregistrées dans la BNPV impliquant le **docetaxel** (TAXOTERE et génériques) ont été analysées. Il s'agissait de patients de 64 ans en moyenne. Le docetaxel était mis en cause dans 13 des cas. Les pneumopathies étaient apparues entre le 1<sup>er</sup> et le 7<sup>ème</sup> cycle, en moyenne après 9 semaines. 9 patients sont décédés dans des brefs délais ; chez les autres, les symptômes ont régressé rapidement, souvent sous corticoïdes. Une observation de pneumopathie interstitielle sous docetaxel récidivant sous cabazitaxel (JEVTANA) a par ailleurs été publiée suggérant un effet commun aux taxanes avec des réactions croisées entre eux – cf. *QdN 2013 (Prescrire novembre 2016)*.

## TUMEURS / CANCERS

Une pratique de prescription hors-AMM a été observée chez les enfants associant de l'**hormone de croissance** à 2 autres classes, les **inhibiteurs de l'aromatase** (**anastrozole** ARIMIDEX et **letrozole** FEMARA) et les **analogues de GnRH** (**triptoreline** DECAPEPTYL et **leuproreline** ENANTONE) dans un but de retarder la puberté. A ce jour, les données de la littérature sont insuffisantes pour démontrer le bénéfice de ces associations dans ce contexte d'utilisation qui ne fait pas l'objet de recommandations officielles nationales ou européennes. Le risque de l'utilisation hors-AMM des inhibiteurs de l'aromatase, notamment à long terme, chez l'enfant ou l'adolescent n'est pas connu alors que d'autres publications rapportent des cas de déformations vertébrales, de rupture ou torsion de kyste de l'ovaire et des anomalies biologiques – cf. *QdN 2010, 2011, 2014 (ANSM 20 septembre 2016)*.

L'ANSM a mené une étude à partir des données du SNIIRAM afin de mesurer et caractériser l'association entre **incrétinomimétiques** (analogues du GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4 : dulaglutide, vildagliptine, sitagliptine, saxagliptine, exenatide, liraglutide) et risques de cancer du pancréas chez les diabétiques de type 2. Le risque de survenue d'un cancer du pancréas est apparu 30% plus élevé chez les personnes exposées aux gliptines et ne différant pas du type de gliptine. L'exposition aux autres antidiabétiques oraux (metformine, sulfamides notamment) était également associée à un risque de cancer du pancréas accru de 20 à 40%. En revanche, l'exposition aux analogues de GLP-1 n'apparaissait pas associée au cancer du pancréas. Concernant l'association entre gliptines et cancer du pancréas, il est apparu qu'elle est particulièrement marquée peu après l'introduction des gliptines et décroît avec la durée d'exposition et la dose de traitement cumulée. L'initiation ou l'intensification du traitement par gliptines serait la conséquence d'un déséquilibre du diabète, lui-même dû à un cancer du pancréas non encore diagnostiqué, plutôt que la cause de ce cancer – cf. *QdN 2013 (ANSM 14 décembre 2016)*.

L'agence suisse du médicament a rapporté une étude montrant une augmentation des cancers du col de l'utérus chez des femmes traitées par **infiximab** (REMICADE et biosimilaires) d'après les données de 4 groupes constitués à partir de 4 registres nationaux suédois de la santé. Dans cette étude, les patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde (PAR) ont eu un surcroît de dysplasies cervicales par rapport à la population générale. L'incidence des cancers du col de l'utérus a été 2 à 3 fois plus élevée chez les femmes atteintes de PAR traitées par infiximab que celles n'en ayant pas reçu ou que dans la population générale. Le risque était quantitativement plus élevé chez les femmes > 60 ans (*Prescrire décembre 2016*).

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

Des utilisations en pédiatrie de la **risperidone** (RISPERDAL et génériques) dans des indications hors-AMM ont été identifiées notamment dans l'autisme et le TDAH. Il est recommandé que la risperidone soit prescrite par des spécialistes en neurologie de l'enfant et/ou de la psychiatrie de l'enfant ou un médecin très familier du traitement des troubles des conduites de l'enfant et de l'adolescent, pour une durée devant être courte (max. 6 semaines). Chez les enfants, des effets indésirables ont été observés avec une fréquence  $\geq 5\%$  (soit le double de celle observée chez l'adulte dans les essais cliniques) : somnolence/sédation, fatigue, céphalées, appétit augmenté, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, infections respiratoires hautes, tremblements et énurésie (ANSM 28 janvier 2016).

L'abus de **médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H1**, à des fins récréatives ou de "défonce", a été mis en évidence chez les adolescents ou jeunes adultes. Délivrés avec ou sans ordonnance, ces médicaments peuvent être utilisés pour la constitution d'une boisson, appelée "purple drank", composée généralement de sirops à base de **codeine** (EUPHON, NEOCODION et autres), de **prométhazine** (TUSSISEDAL, FLUISEDAL, RHINATHIOL PROMETHAZINE) et de soda. Les symptômes rapportés sont des troubles de la vigilance (somnolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées – cf. QdN 2014 (ANSM 10 mars 2016).

Devant le risque d'abus et d'usage détourné, les antinaupathiques renfermant du **dimenhydrate** (MERCALM, NAUSICALM) ont été radiés de la liste des médicaments de médication officinale et ne doivent donc plus être en accès libre à l'officine de même que la spécialité **diphenhydramine** (NAUTAMINE) qui ne figurait pas sur cette liste – cf. QdN 2015 (ANSM 21 mars 2016).

Le dernier bilan du suivi national d'addictovigilance à propos de la **pregabaline** (LYRICA et génériques) a mis en évidence 2 types de signaux : un détournement des prescriptions avec falsification d'ordonnances et nomadisme médical et/ou pharmaceutique et une augmentation de l'utilisation de la pregabaline chez des sujets traités par des médicaments de substitution aux opiacés ou aux antécédents d'abus pouvant évoluer vers une consommation à finalité non thérapeutique liée à une obtention illégale – cf. QdN 2012 (ANSM 30 juin 2016).

Des erreurs avec manque d'efficacité clinique liées à des modalités d'administration inappropriées notamment lors de la préparation, la reconstitution ou l'administration d'acétate de **leuproreline** (ELIGARD) ont été signalées. Désormais, le prescripteur doit s'assurer, pour la poursuite du traitement, que la testostéronémie atteint des taux de castration ( $T \leq 50$  ng/dl) ou se maintient à ces taux à minima tous les 3 mois. Le prescripteur doit mentionner que le dosage a été réalisé sur l'ordonnance – cf. QdN 2014 (ANSM 6 septembre 2016).

Des cas d'erreurs médicamenteuses pouvant être liées à une incompréhension de la fréquence de prise du **methotrexate** (NOVATREX, METHOTREXATE BELLON et génériques) sont régulièrement rapportés associés à des effets indésirables graves parfois fatals. Pour éviter tout risque, il est rappelé que le jour de prise que le patient aura choisi doit être mentionné sur l'ordonnance par le médecin, sur la boîte et le feuillet patient remis à chaque délivrance par le pharmacien d'officine. Dans les établissements de santé ou les EHPAD, le feuillet devra être diffusé au personnel qui devra être vigilant sur la traçabilité du jour d'administration - Cf QdN 2007, 2011 (ANSM 14 novembre 2016).

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

Des signalements d'erreurs de délivrance ayant pu entraîner des hémorragies parfois fatales entre **PERMIXON serenoa repens** et **PREVISCAN fluindione** ont été rapportés à l'ANSM. Ces erreurs de délivrance sont survenues dans un contexte d'ordonnances manuscrites. La similitude des noms

commerciaux peut aussi être à l'origine d'erreurs de saisie ou de sélection dans les listes informatiques. Afin de limiter ce risque d'erreurs, la DCI, le dosage, la forme pharmaceutique doivent être mentionnées distinctement sur l'ordonnance et le nom de marques en lettres CAPITALES - Cf QdN 2010 (ANSM 25 avril 2016, Prescrire juillet 2016).

De nouvelles spécialités de **DULOXETINE MYLAN** 30 et 60 mg ont été mises à disposition suite aux signalements de confusion entre la spécialité DULOXETINE MYLAN 60 mg et la spécialité DOLIPRANE 500 mg. Les erreurs étaient liées à la couleur identique des gélules de ces médicaments (ANSM 19 juillet et 6 septembre 2016).

Les comprimés et la suspension buvable renfermant du **posaconazole** (NOXAFIL) ne sont pas interchangeables. Les posologies, les modalités de prise vis-à-vis de la nourriture et les concentrations plasmatiques obtenues diffèrent selon la formulation utilisée. Des erreurs médicamenteuses liées à la substitution ont été rapportées avec des cas de surdosage lorsque les comprimés ont été délivrés à la place de la solution buvable et des cas de sous-dosage et de manque d'efficacité lorsque la solution buvable a été délivrée par erreur à la place des comprimés. Les conditionnements extérieurs des formes orales sont en cours de révision pour les différencier davantage et comprendront une mise en garde sur la non-interchangeabilité des deux formes (ANSM 26 juillet 2016).

### **Confusions dose/volume**

L'EMA a fait état de surdoses accidentelles avec les solutions buvables de **levetiracetam** (KEPPRA) disponibles sous 3 présentations selon l'âge avec autant de seringues graduées différentes. Les mentions de tranches d'âge figurent en couleur de manière visible sur les boîtes et en petite taille sur les flacons mais ne sont pas rappelées sur les seringues. D'autre part, la notice est commune aux 3 conditionnements sans préciser la seringue à utiliser et il est nécessaire de convertir la dose prescrite de milligrammes à millilitres exposant à des erreurs de préparation de doses (Prescrire juillet 2016).

Chez l'enfant, des cas d'erreurs d'administration pouvant être fatales ont été rapportées avec la solution buvable de **tramadol** (CONTRAMAL, TOPALGIC et génériques). Ces erreurs étaient liées principalement à un manque d'information ou à des difficultés de compréhension par les patients ou leur entourage de la posologie prescrite par le médecin et ont pu conduire à des surdosages importants. Les médecins sont invités à rédiger la posologie en nombre de gouttes par prise et en nombre de prises par jour et les pharmaciens à inscrire sur la boîte ou le flacon le nombre de gouttes à administrer par prise. De même, le fonctionnement du flacon compte-goutte devra être bien expliqué aux parents et les signes de surdosage devant amener à consulter mentionnés (vomissements, rétrécissement de la pupille, troubles de la conscience, convulsions et difficultés respiratoires) (ANSM 16 juin 2016).

Une étude a été menée dans un hôpital pédiatrique au cours d'un atelier pratique pour préparer les suspensions buvables de deux spécialités contenant des antibiotiques utilisés largement chez les enfants : l'**amoxicilline** (CLAMOXYL) et la **josamycine** (JOSACINE). Une erreur dans la reconstitution a été observée respectivement pour 46% des prescriptions de CLAMOXYL (6% surdose) et 56% de JOSACINE (46% surdose). Pour le CLAMOXYL, les indications pour la reconstitution sur le flacon étaient jugées peu compréhensibles et pour la JOSACINE, les erreurs étaient liées à des difficultés pour obtenir une solution homogène (poudre collée sur les parois, présence de mousse). Une erreur dans la préparation d'une dose a été observée respectivement pour 56% des prescriptions de CLAMOXYL et 10% de JOSACINE conduisant à une sous-dose. Les erreurs de dose pour le CLAMOXYL étaient dues à la difficulté de lecture de la cuillère graduée (Prescrire octobre 2016).

Des recommandations ont été rédigées par l'ANSM à destination des laboratoires pharmaceutiques dans le but d'améliorer et de sécuriser les **dispositifs fournis avec les solutions buvables** de médicaments à l'origine de nombreuses erreurs d'administration principalement chez les enfants : un dispositif pour chaque solution buvable figurant la dénomination de la spécialité, graduation précise et lisible dans la même unité que celle de la posologie du RCP et de la notice, schéma explicatif sur la boîte et la notice - Cf QdN 2013 (ANSM 3 mai 2016).

Le réseau des centres antipoison (CAP) a signalé la présence sur le marché français de **produits éclaircissants ou blanchissants de la peau** vendus sur internet et présentés en solution injectable (pour injection IM, IV, intradermique ou SC). Ces produits peuvent contenir des substances telles que du glutathion (utilisé comme excipient dans des médicaments), du facteur de croissance épidermique mais également d'autres substances. Des cas d'exposition ont été rapportés aux CAP avec parfois des effets indésirables (nausées, gêne abdominale, vertiges et palpitations). Leur suspension de mise sur le marché a été demandée par l'ANSM - Cf QdN 2011 (ANSM 6 avril 2016).

L'ANSM a publié un état des lieux sur les **médicaments biosimilaires** (= médicament similaire à un médicament biologique de référence autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et tombé dans le domaine public). Un biosimilaire n'est pas un générique. Les données requises pour le développement et l'autorisation des biosimilaires sont plus importantes que celles demandées pour un médicament générique d'une substance chimique. La démonstration de la biosimilarité nécessite de nouveaux essais précliniques et cliniques, et non pas uniquement la bioéquivalence pharmacocinétique. La sécurité des médicaments biosimilaires fait l'objet d'un suivi continu après leur autorisation. 21 spécialités biosimilaires étaient autorisées et/ou commercialisées en mai 2016 en Europe. Ces spécialités sont en moyenne 20 à 30% moins chères que les produits de référence mais ne représentent à l'heure actuelle qu'une minorité des prescriptions. Concernant le bon usage de ces médicaments, le choix entre deux médicaments biologiques (référence ou biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié. Pour des raisons de sécurité et de traçabilité, il n'est pas souhaitable de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie. Néanmoins, l'évolution des connaissances et le recul permettent d'envisager l'interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (référence et/ou similaire) si le patient en est informé et donne son accord, s'il reçoit une surveillance clinique appropriée lors du traitement et que la traçabilité des produits est assurée - Cf QdN 2011 (ANSM 3 mai 2016).

Concernant les **médicaments génériques**, une campagne d'information sur les médicaments génériques ("Devenir générique ça se mérite ") a été lancée par le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé en lien avec l'ANSM et l'Assurance Maladie. Elle vise à lever les freins vis-à-vis de ces médicaments et à consolider la confiance et les connaissances des patients sous forme de spots de publicité et de fiches mémo (ANSM 27 septembre 2016).

L'opération internationale "**PANGEA IX**" destinée à lutter contre la vente illicite de médicaments sur internet s'est axée aussi cette année sur les dispositifs médicaux (préservatifs, tests de grossesse, bandelettes de test de diabète...) proposés à la vente sur des sites illégaux sur internet. Plus de 960 000 produits de santé illicites, principalement des médicaments détournés de leur usage utilisés comme stupéfiants, des produits dopants et des crèmes éclaircissantes pour la peau, et plus de 1,4 t de produits pharmaceutiques en vrac ont été saisis par les douanes. Plusieurs sites illégaux de revente de faux médicaments ont été fermés. Enfin, une recrudescence de l'utilisation d'ordonnances falsifiées aux fins d'obtenir des psychotropes, de la morphine ou encore des substituts de stupéfiants a été montrée, confirmant la tendance observée par les résultats de l'enquête du réseau d'addictovigilance OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) (ANSM 9 juin 2016).

Les données animales et cliniques actuellement disponibles montrent que le **gadolinium** s'accumule dans les tissus, notamment le foie, les reins, les muscles, la peau et les os. Plusieurs articles de la littérature ont récemment montré que le gadolinium s'accumule également dans le cerveau. Aucun effet indésirable en lien avec ces dépôts n'a été identifié à ce jour avec les produits de contraste renfermant du gadolinium (OMNISCAN, OPTIMARK, MAGNEVIST, MULTIHANCE, PRIMOVIST, PROHANCE, GADOVIST et DOTAREM) mais il a été jugé nécessaire de réévaluer le B/R de ces produits (ANSM 23 mars et 17 juin 2016).

Les résultats des investigations menées suite au retrait de l'ensemble des lots de **vaccin contre le méningocoque** (MENINGITEC) en raison de la présence de particules lors de la fabrication ont montré que la fréquence d'apparition de ce défaut qualité était très faible. L'analyse de pharmacovigilance n'a pas identifié de risque spécifique pour la santé. De nouvelles analyses ayant montré des résultats contradictoires sur le risque potentiel pour la santé lié à la présence de particules de métaux, l'ANSM a décidé de procéder à des analyses complémentaires (ANSM 14 avril 2016).

Les résultats des analyses complémentaires réalisées par l'ANSM ont confirmé l'absence de risque lié au défaut qualité pour les personnes ayant été vaccinées par MENINGITEC. Des experts indépendants ont conclu qu'il était peu probable que les particules identifiées dans le bouchon et la seringue engendrent une toxicité aiguë générale chez les personnes vaccinées et que seule une réaction locale pourrait être envisagée (rougeurs ou gonflement au site d'injection). L'analyse de seringues de MENINGITEC, de cinq autres vaccins, d'un médicament injectable non vaccinal et de sérum physiologique a par ailleurs montré la présence de métaux dans tous les produits à l'état de traces - Cf QdN 2015 (ANSM 17 juillet 2016).

Les techniques utilisées pour la pose d'**ongles artificiels** présentent des risques de fragilisation de l'ongle pouvant se manifester par un décollement, des risques d'inflammation locale, de chute de l'ongle naturel voire des paresthésies au bout des doigts. Des allergies aux produits sont possibles (eczéma autour des ongles et/ou sur les paupières) ainsi que des infections de l'ongle naturel sous la prothèse. Il est donc préférable de faire réaliser la pose d'ongles artificiels par des professionnels pour s'assurer de la qualité des produits et de la technique de pose. La pose est déconseillée chez les moins de 16 ans, les femmes enceintes, le personnel soignant, en cas de maladie de l'ongle ou d'ongles fragiles ou d'intervention chirurgicale (ANSM 2 août 2016).

L'ANSM a formulé des recommandations sur les **noms des médicaments** afin de prévenir les risques potentiels liés à leur choix. Ces recommandations ont été soumises à une consultation publique. Elles proposaient notamment l'encadrement plus strict des marques ombrelles et de la mention de l'arôme dans le nom ainsi que l'expression du nom des médicaments génériques en DCI (ANSM 26 septembre 2016).

Des **médicaments homéopathiques** avec AMM peuvent avoir une indication dans la prévention ou le traitement de l'état grippal. Cependant, ces médicaments homéopathiques ne peuvent se substituer aux vaccins antigrippaux commercialisés notamment pour les personnes à risque de complications (seniors > 65 ans, femmes enceintes, patients souffrant de certaines pathologies notamment des affections pulmonaires, cardiovasculaires, diabète, etc.). Les médicaments homéopathiques autorisés dans les indications de prévention et de traitement de l'état grippal ne peuvent pas par ailleurs être présentés en accès libre dans les pharmacies - Cf QdN 2009 (ANSM 24 novembre 2016).

## DES RETRAITS DU MARCHÉ

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

- A** ADENYL (adénosine phosphate) cp  
ALMIDE (Iodoxamide trometamol) collyre flacon + unidose  
AMYLODIASASE (amylase végétale) cp à croquer  
ANDROCUR (cyprotérone) 100mg cp (en ville, restent commercialisés à l'hôpital)  
APHTORAL (chlorexidine, tétracaïne, vitamine C)  
APSOR (tacalcitol) pommade et émulsion pour application cutanée  
ARPHOS (phosphore, magnésium, calcium) sol buv  
ATIMOS (formotérol) inhalateur  
AVLOCARDYL (propranolol) 40mg cp (bte de 50)
- B** BALSOFUMINE simple sol inh par fumigation  
BALSOFUMINE mentholée 1% sol inh par fumigation  
BAUME DES PYRENEES pommade  
BENEMIDE (probénécide), 500mg cp sécable  
BETA-ADALATE (aténolol + nifédipine) gélule  
BETOPTIC 0,25 % (betaxolol) collyre unidose  
BIGONIST (busérelène) 6.3mg implant SC  
BI-QUI-NOL (gaïacol + camphre + bismuth + eucalyptol) suppo adultes et enfants
- C** CADENS (calcitonine) 100 UI/1 mL sol inj  
CALMICORT hydrocortisone crème  
CALCOS VITAMINE D3 (calcium + vitamine D3) cp  
CARBOPHOS (charbon végétal), cp à croquer  
CERVOXAN (vinburnine) 60 mg gélule  
CETROTIDE (cétrorélix) poudre et solvant pour sol inj  
CHONDROSULF (chondroïtine sulfate) granulé pour susp buv  
CIVIGEL 0,2 % (carbomère 980) gel ophtalmique  
COLPOSEPTINE (chlorquinaldol + promestriène) cp
- D** DAFLON (flavonoïdes) 375mg cp  
DENSICAL (calcium), cp à sucer  
DOLIRHUME aux huiles essentielles sol inh par fumigation  
DT POLIO MERIEUX susp inj
- E** ECLARAN (peroxyde de benzoyle) 5 et 10% gel pour application locale  
ENOXOR (enoxacine) cp  
ERYLIK (erythromycine + trétinoïne) gel  
ESTREVA (estradiol) cp  
EUCALYPTINE ENFANTS (cinéole+guaifénésine), suppo  
EUPHYLINE (théophylline) sol inj  
EUVANOL sol pour inhalation  
EXOTOUX (carbocistéine) sol buv

- F** FEGENOR 67 MG (fénofibrate) gélule  
 FERVEX RHUME ENFANTS (paracétamol + phéniramine + vitamine C) granulés sachets  
 FLECTOR TISSUGEL HEPARINE (diclofénac épolamine) emplâtre  
 FLUANXOL LP (flupentixol) 20mg/ml sol inj  
 FOSRENOL 250MG (lanthane) cp à croquer
- G** GALACTOGIL (calcium et extraits de galéga) granulés  
 GENAC (acétylcystéine) collyre  
 GENHEVAC B PASTEUR 20 µG/0,5ML (vaccin monovalent contre l'hépatite B) susp inj en seringue pré remplie  
 GIVALEX collutoire et sol bain de bouche
- H** HALFAN (halofantrine) cp et susp buv  
 HERPEVIR (aciclovir) crème  
 HEXTRIL 0,5% (hécétidine) gel gingival  
 HUMEX (acétylcystéine) cp à sucer
- I** IBUTOP (ibuprofène) gel  
 IMONOGAS (siméticone) capsule molle  
 INTRONA 18 MUI et 30 MUI (interféron alfa 2b) sol inj et 60 MUI stylo multidose  
 ISODRIL PHENYLEPHRINE (chlorhexidine + phényléphrine) collyre unidose  
 ISOPTO-HOMATROPINE 1 % (homatropine bromhydrate) collyre  
 ISOPTO-PILOCARPINE 0.5% (pilocarpine chlorhydrate) collyre
- J** JUSTOR (cilazapril) cp
- K** KAOBROL (carbonate de calcium+hydrocarbonate de magnésium + kaolin lourd), cp à croquer  
 KEPIVANCE 6,25 MG (palifermine) pdre pour sol inj  
 KEFORAL 125MG/5ML (céfalexine) pdre pr susp buv  
 KETREL (trétinoïne) crème  
 KRYSTEXXA (péglyticase) ampoule pour solution injectable
- L** LACRIFLUID (carbomère) collyre flacon  
 LANGORAN LP 20 ET 40 MG (dinitrate d'isosorbide) gélule à libération prolongée  
 LOCABIOTAL (huile essentielle de menthe poivrée) sol pulv nasale ou buccale
- M** MONICOR (isosorbide mononitrate) 20 mg, 40 mg et 60 mg gélule à libération prolongée  
 MONOTRAMAL (tramadol) cp LP  
 MOEX (moexipril) cp  
 MUCINUM à l'extrait de cascara cp  
 MUCIVITAL (ispaghul) pdre orale en sachets et gélules

- N** NAEMIS (estradiol /nomégestrol) cp  
 NERISALIC (diflucortolone/acide salicylique) crème  
 NORMISON (témazépam) cp
- O** OPTREX sol pour lavage oculaire  
 OESTROGEL (estradiol)
- P** PERGOTIME 50MG (clomifène) cp  
 PHOSPHORE ALKO (phosphore) cp effervescent  
 PILOSURYL (piloselle, phyllanthus niruri) sol buv  
 POMMADE LELONG (baume du pérou+vitamine A) pommade  
 PREDYL (povidone iodée), solution pour bain de bouche  
 PRIODERM (malathion) sol en flacon pressurisé pour application cutanée  
 PROSTINE E2 1mg/ml (dinoprostone) sol inj
- R** RANIPLEX (ranitidine) 150 et 300mg cp eff  
 RESCRIPTOR (delavirdine) cp  
 ROFERON-A (interferon alfa-2a), solution injectable en seringues préremplies à 4,5MUI
- S** SECALIP Gé (fénofibrate) gélule  
 SOLMUCOL (acétylcystéine) 200 mg granulé sol buv sachet-dose  
 SOLUTRICINE (biclotymol) pastilles  
 STEDIRIL (ethinylestradiol/norgestrel) cp  
 STOMEDINE (cimétidine) cp effervescents  
 STREPTASE (streptokinase), poudres pour solution injectable ou pour perfusion  
 SUPREFACT (buséréline) sol inj SC et pulv nasale  
 SYNCORTYL (désoxycortone) 10mg/ml sol inj IM  
 SYNEDIL GE (sulpiride) gélule et sol buv  
 SYNEDIL FORT GE (sulpiride) cp
- T** TAKETIAM (céfotiam) 200 mg cp  
 TANATRIL (imidapril) cp  
 TILCOTIL (ténoxycam) suppo  
 TILDIEM (diltiazem) sol inj  
 TOCLASE expectorant (carbocistéine) sirop  
 TOCLASE toux sèche sans sucre (pentoxiverine) sol buv  
 TOCOPA (vitamine E) gélule  
 TONICALCIUM ADULTE et ENFANT (calcium + lysine + vitamine C) sol buv  
 TOTAMINE CONCENTRE (mélange d'acides aminés) sol perf  
 TRIELLA (ethinylestradiol/noréthistérone) cp  
 TROBALT (rétigabine) cp (à partir de juin 2017)  
 TROBICINE (spectinomycine) préparation injectable  
 TUXIUM (dextrométhorphane) capsules
- U** UPFEN (ibuprofène) cp eff  
 UROSIPHON (orthosiphon) sol buv

**V** VERSED 2 mg/2 ml (midazolam) sol inj  
VICTRELIS (bocéprévir) gel  
VINCARUTINE (rutoside+vincamine) gélules  
VIRAFERONPEG (peg interferon alpha 2b) préparations pour sol inj  
VISKALDIX (clopamide + pindolol) cp  
VOLTARENE ENFANTS (diclofénac) suppo

**Z** ZINNAT (cefuroxime) enfant et nourrisson 125mg granulés pour susp buv en sachets

# INDEX

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

A			
abatacept	35	bortezomib	21
ABILIFY	31, 46	BOSULIF	29, 40
ACCOFIL	36	bosutinib	29, 40
acetylsalicylique acide	33, 37	brentuximab vedotin	3
adalimumab	23, 28	BRINTELLIX	15
ADCETRIS	3	BRUFEN	36
ADEMPAS	47	budesonide	33, 47
ADENURIC	20	buprenorphine	44
ADOPT	31		
adrenaline	36	C	
ADVATE	36, 43	cabazitaxel	48
ADVIL	36	calcipotriol	31
AERIUS	46	capecitabine	38
AFINITOR	31	CAPRELSA	21
aflibercept	27, 45, 48	capsaïcine	27
AIRFLUSAL FORSPIRO	35	captopril	23
alendronate de sodium	33	carbidopa	36
ALFALASTIN	36	carboxymaltose ferrique	38
alimemazine	37	CASENLAX	36
ALIMTA	35	ceftolozane	12
ALOXI	19	CELLCEPT	29, 42
alpha-1 antitrypsine humaine	36	CERAZETTE	35
ALTEIS	37	CHIBRO-PROSCAR	46
ALTEISDUO	37	ciprofloxacine	38
amitriptyline	19	CLARITYNE	46
amoxicilline	50	clobazam	32
anastrozole	48	cobicistat	18, 34
APOKINON	35	cobimetinib	4
apomorphine	35	codeine	37, 49
apremilast	7, 46	CODOLIPRANE	37
aripiprazole	31, 46	colchicine	42
ARMISARTE	35	COLIMYCINE	35
ARZERRA	20	colistimethate	35
asparaginase	2	CONCERTA	39
asparaginase pégylée	1	conestat alpha	26
atorvastatine	34	COOLMETEC	37
AVASTIN	21, 48	CORBILTA	36
AXELER	37	COSENTYX	6
axitinib	48	COTELIC	4
azithromycine	41	CREON	29
		CRESEMBA	11
		crisantaspase	2
B		crizotinib	21
baclofene	44	CURETHYL	29
BARACLUDE	26	cyclophosphamide	40
beclometasone	31, 47	CYRAMZA	22
BENEPALI	35	CYSTADANE	29
benfluorex	47		
BETADINE	17	D	
betaine	29	daclatasvir	30, 40
betamethasone	31	DAFALGAN CODEINE	37
BETMIGA	38	DAIVOBET	31
bevacizumab	21, 48	DAKLINZA	30, 40
bismuth	45	daratumumab	3
blinatumomab	1, 42	DARZALEX	3
BLINCYTO	1, 42	dasabuvir	30, 40, 41









## **ABREVIATIONS STANDARDISEES**

**buv** = buvable  
**cp** = comprimé  
**Cons** = conservation  
**EI** = effets indésirables  
**EFF** = effervescent  
**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  
**solv** = solvant  
**SC** = sous-cutané  
**suppo** = suppositoire  
**susp** = suspension

## ***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