

**DIRECTION DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS  
ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES**

Département de l'évaluation des Essais cliniques  
Et des médicaments à statut particulier  
Cellule préparations hospitalières

# **RESUME DU RAPPORT D'ANALYSE DES PREPARATIONS HOSPITALIERES DECLAREES A L'AFSSAPS (période janvier 2008/ janvier 2010)**

(article 3 de l'arrêté du 29/12/2003)

## RESUME

Conformément aux dispositions de l'arrêté relatif à la déclaration des préparations hospitalières, l'Afssaps établit tous les deux ans un rapport d'analyse des données qui lui ont été déclarées. Il s'agit ici du troisième rapport de ce type, couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 1<sup>er</sup> janvier 2010.

Les points à retenir pour la période considérée sont les suivants :

### **1/ Concernant les PUI et EP/ES déclarant réaliser des PH :**

- 120 PUI, dont 3 nouvelles et 1 EP/ES (l'Ageps) ont déclaré réaliser des PH ;
- Le plus grand nombre de PUI réalisant des PH se situe dans les régions Ile-de-France, Nord Pas-de-Calais, Provence-Alpes Côte d'Azur et Pays de Loire ; aucun établissement dans les régions Poitou-Charentes et Corse ne comporte de PUI déclarant réaliser des PH ;
- Près de 50% des PUI (n=61) réalisent de 1 à 10 PH et 2,5% (n=3) préparent plus de 80 PH ;
- 21 PUI ont réalisé des préparations injectables.

### **2/ Concernant les PH déclarées :**

- un total de 2095 PH, dont 1048 PH (~50%) à usage pédiatrique et 221 PH (~10,5%) à usage gériatrique a été réalisé ;
- 520 nouvelles PH ont été déclarées ;
- 1309 PH ont été arrêtées ;
- Comparé au précédent rapport, le nombre de PH arrêtées a légèrement augmenté (1309 contre 1215), et le nombre de PH réalisées a diminué de 7,6% (2095 contre 2267) ;
- 506 substances actives différentes sont utilisées pour réaliser les PH.
- 19 PH sont préparées à la fois par l'Ageps et par une ou plusieurs PUI ;
- au moins 26 000 000 unités de PH ont été réalisées dont environ 10 000 000 (près de 40%) par l'Ageps ;
- Plus de 50% des PH se présentent sous forme de gélules ;
- La voie orale est la voie d'administration prépondérante ;
- Les deux domaines thérapeutiques les plus concernés sont les maladies de l'appareil circulatoire (19%) et la dermatologie (14%).

Au total, depuis 2004, on constate une nette diminution des PH réalisées (3190 en 2004-2006, 2267 en 2006-2008 puis 2095 en 2008-2010).

### **3/ Concernant les actions de l'Afssaps :**

L'Afssaps a poursuivi l'évaluation du caractère indispensable des PH. Pour rappel, il ne s'agit pas d'une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la préparation hospitalière mais de son caractère indispensable au regard de la définition d'une PH (réalisation en l'absence de spécialité disponible ou adaptée bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU).

68 PH ont été jugées « indispensables » à ce jour (cf. liste ci-dessous) :

- Acide acétique (Solution)
- Acide borique (ou eau boriquée, solution)
- **Acide sulfurique** (Solution pour iontophorèse)
- Alcool (Solution) : « indispensable » dans la sympatholyse chimique en neurologie et dans le traitement des tumeurs kystiques par injection intra-kystique et injection intra-tumorale
- **Amiloride** (Solution pour instillation nasale)
- **Amiodarone** (Gélule)
- **Arginine** (Solution pour perfusion)
- **Azathioprine** (Gélule)
- **Béthanéchol** (Gélule, comprimé, solution buvable)
- **Bétaxolol** (Gélule)
- **Bisoprolol** (Gélule)
- **Bicarbonate de sodium** (Gélule)
- **Caféine** (Solution buvable)
- **Carmin de cochenille** (Gélule)
- **Carvedilol** (Gélule)

- **Céfuroxime** (Solution pour injection intracaméculaire)
  - Chlorure de sodium (Solution)
  - **Chlorure de sodium** (Gélule)
  - **Ciclosporine** (Collyre)
  - **Citrulline** (Gélule)
  - **Clobazam** (Gélule)
  - **Clonidine** (Gélule)
  - **Cystéamine Chlorhydrate** (Poudre et solvant pour collyre en solution)
  - **Décontamination digestive** (ColiTobra, Coli Genta Vanco, Coli Genta Kana) (Gélule)
  - **Diltiazem** (Gélule)
  - **Disopyramide** (Gélule)
  - **Enalapril** (Gélule)
  - **Fer** (sulfate ferreux ou fumarate ferreux) (Gélule)
  - **Flecainide** (Gélule)
  - **Fludrocortisone** (Gélule et comprimé)
  - **Fluindione** (Gélule)
  - **Gluconate de calcium** (Gel)
  - **Glycine** (Gélule)
  - **Hydrate de chloral** (Solution rectale) : «indispensable» chez les enfants de moins de 12 kg pour lesquels la forme buvable n'est pas utilisable
  - **Hydrochlorothiazide** (Gélule)
  - **Hydrocortisone** (Gélule)
  - **Ipécacuanha** (Sirop)
  - **Isoleucine** (Gélule)
  - **Kreb's Hepes A et B stérile** (Solution)
  - **Labétalol** (Gélule)
  - Lactate de sodium (Solution)
  - **Levodopa** (Gélule)
  - Lugol (Solution)
  - Mélange de Bonain (Solution pour instillation nasale)
  - **Mélatonine** (Gélule)
  - **Mercaptopurine** (Gélule)
  - **Méthacholine (chlorure)** (Solution pour inhalation)
  - **Méthotrexate** (Gélule)
  - **Méthylphenidate** (Gélule)
  - **Métoprolol** (Gélule)
  - **Mexiletine chlorhydrate** (Gélule)
  - **Morphine** (Gélule, solution buvable) : « indispensable » chez le nourrisson de moins de 6 mois
  - **Nadolol** (Gélule)
  - **Nicardipine** (Gélule)
  - **Oméprazole** (Gélule, suspension buvable)
  - **Phénol aqueux** (Solution)
  - **Phénol glycérine** (Solution)
  - **Pilocarpine** (Solution pour iontophorèse)
  - Potassium perchlorate (Gélule)
  - **Procarbazine** (Gélule)
  - **Sildénafil** (Gélule)
  - **Solution nasale adréalinée** (Solution pour instillation nasale)
  - **Sotalol** (Gélule)
  - **Spironolactone** (Gélule)
  - **Thioguanine** (Gélule)
  - **Topiramate** (Gélule)
  - **Valine** (Gélule)
  - **Vigabatrine** (Gélule)
- L'Afssaps a poursuivi l'évaluation de la sécurité virale des matières premières déclarées d'origine biologique (36 pendant la période considérée).
- L'Afssaps a également mené deux enquêtes auprès des PUI sur :
- la justification de la réalisation de PH lorsqu'une spécialité équivalente est disponible ;
  - la réalisation de collyres anti-infectieux.
- Dans l'optique de parfaire la qualité des formules de PH, l'inscription de PH jugées indispensables au Formulaire national est un point fort de l'action. De nouvelles formules ont été élaborées (ex : solution stérile de céfuroxime pour injection intracaméculaire, mélange de Bonain). De plus, l'Afssaps a constitué un réseau d'une quinzaine de PUI, rattaché à son groupe

de travail Pharmacopée - Formulaire national, dans l'objectif de développer un référentiel de méthodes d'identification et de dosage des PH les plus réalisées et jugées « indispensables » par l'Afssaps, puis d'inscrire ces formules au Formulaire national.

- A partir des données obtenues des Agences Régionales d'Hospitalisation, l'Afssaps met à jour, sur son site internet, la liste des PUI autorisées en vertu de l'article R. 5126-9, 1° et 2° : 139 PUI sont autorisées à réaliser des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales et 199 PUI sont autorisées à réaliser des PH parmi lesquelles 120 ont télédéclaré des PH à l'Afssaps.
- L'Afssaps informe régulièrement les PUI et EP/ES sur l'état d'avancement de son action en matière de PH. Les informations délivrées sont disponibles sur le site internet de l'Afssaps, à la rubrique « Préparations Hospitalières ». Notamment elle diffuse et actualise la liste des PH pouvant être remplacées par des spécialités (avec AMM ou ATU) ainsi que des recommandations et des foires aux questions.
- Tenant compte de ces bilans, l'Afssaps propose au Ministère de la Santé des adaptations du cadre législatif et réglementaire relatif aux préparations hospitalières.

## SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	8
I – DECLARATIONS DES PREPARATIONS HOSPITALIERES.....	9
I.1 Les déclarants et les PH déclarées .....	9
I.1.1 <b>Les déclarants</b> .....	9
I.1.1.1 Les PUI déclarant des PH.....	9
I.1.1.1.1 Répartition régionale des PUI déclarant des PH.....	9
I.1.1.1.2 Répartition des PUI selon la quantité de PH réalisées.....	10
I.1.1.1.3 PUI réalisant des PH injectables.....	10
I.1.1.2 Les EP/ES déclarant des PH : l'Ageps .....	10
I.1.2 <b>Les PH déclarées</b> .....	10
I.1.2.1 Les PH déclarées par les PUI.....	11
I.1.2.1.1 Formes pharmaceutiques .....	11
I.1.2.1.2 Voie d'administration.....	11
I.1.2.1.3 PH réalisées pour une adaptation galénique.....	11
I.1.2.1.4 Domaines thérapeutiques .....	11
I.1.2.1.5 Classification quantitative des PH réalisées par les PUI.....	11
I.1.2.2 Les PH déclarées par les EP/ES .....	16
I.1.2.3 Les PH communes à l'Ageps et aux PUI.....	17
I.2 Déclaration <b>des bilans biennuels</b> à l'Afssaps.....	17
I.2.1 Exigences réglementaires et difficultés rencontrées.....	17
I.2.2 Analyse des bilans biennuels .....	18
I.2.2.1 Volume des PH réalisées.....	18
I.2.2.2 PH arrêtées .....	18
I.3 Résumé chiffré .....	19
I.4 <b>Comparaison</b> des données chiffrées avec les 2 précédents rapports d'analyse (2004-2006 et 2006-2008).....	19
II – ACTIONS DE L'AFSSAPS EN MATIERE DE PH.....	20
II.1 <b>Evaluation</b> des PH .....	20
II.1.1 Evaluation du caractère indispensable au regard de la définition de la PH.....	20
II.1.1.1 Liste des PH jugées « indispensables » à ce jour .....	20
II.1.1.2 Liste des PH jugées « non indispensables » à ce jour .....	21
II.1.2 Evaluation de la sécurité virale des produits biologiques.....	22
II.1.3 Evaluation ponctuelle du bénéfice/risque de certaines PH.....	22
II.1.3.1 Mélange de Bonain .....	22
II.1.3.2 Solution injectable de céfuroxime .....	22
II.1.4 Recherche d'alternatives lors de ruptures de stocks ou arrêts de commercialisation .....	23
II.1.5 Retrait de lots .....	23
II.1.6 Enquête auprès des PUI .....	23

//.1.6.1. Justification de la réalisation de PH lorsqu'une spécialité équivalente est disponible	23
//.1.6.2. Enquête sur les collyres anti-infectieux.....	24
II.2 <b>Optimisation</b> de la réalisation des PH.....	25
II.2.1 Inscription des PH jugées indispensables au Formulaire national.....	25
II.2.2 Création du réseau Afssaps-PUI.....	25
II.3 Europe.....	25
II.4 <b>Communication</b> .....	26
II.5 Traitement des données informatiques sur les substances actives.....	26
II.6 Mise à disposition de la liste des PUI autorisées à réaliser des PH et des préparations rendues nécessaires par les expérimentations ou essais de médicaments.....	26
<b>III – MODIFICATIONS REGLEMENTAIRES INTRODUITES DANS LE CSP DEPUIS LE PRECEDENT</b>	
<b>RAPPORT 2006-2008</b> .....	26
III.1 Sous-traitance des PH de PUI à EP (en attente de la publication du décret) .....	26
III.2 Sous-traitance des PH d'EP/ES à EP : Format du rapport annuel de sous traitance .....	27
CONCLUSION.....	28

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>ADDFMS</b>	Aliment Diététique Destiné à des Fins Médicales Spéciales
<b>AGEPS</b>	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARH</b>	Agence Régionale d'Hospitalisation
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>ATUn</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>DEMEB</b>	Direction de l'Evaluation des Médicaments et des produits Biologiques
<b>DEQM</b>	Direction de l'Evaluation de la Qualité du Médicament
<b>DGS</b>	Direction Générale de la Santé
<b>DJIN</b>	Dose Journalière Individuelle Nominative
<b>DLC</b>	Direction des Laboratoires et des Contrôles
<b>DM</b>	Dispositifs médicaux
<b>EP/ES</b>	Etablissement Pharmaceutique au sein d'un Etablissement de Santé
<b>GTA</b>	Groupe de travail des médicaments anti-infectieux
<b>PH</b>	Préparation Hospitalière
<b>PTA</b>	Produit Thérapeutique Annexe
<b>PUI</b>	Pharmacie à Usage Intérieur
<b>RBP</b>	Recommandations de Bonnes Pratiques
<b>UFCH</b>	Unité de Fabrication et de Contrôles Hospitaliers



Le plus grand nombre de PUI réalisant des PH se situe dans les régions Ile-de-France, Nord Pas-de-Calais, Provence-Alpes Côte d'Azur et Pays de Loire, tandis que des régions telles que la Basse-Normandie, la Bourgogne et la Bretagne ont une faible implantation en PUI fabriquant des PH. Aucun établissement dans les régions Poitou-Charentes et Corse ne comporte de PUI déclarant réaliser des PH.

Cette répartition est sensiblement identique à celle du précédent rapport. Elle est compatible avec la répartition des PUI autorisées par les Agences Régionales d'Hospitalisation (ARH) au sens de l'article L.5126-9. En effet, à titre d'exemple, aucune PUI n'est autorisée à réaliser des PH dans la région Poitou-Charentes alors que dans la région Ile de France, 44 PUI le sont.

#### I.1.1.1.2 Répartition des PUI selon la quantité de PH réalisées

Le nombre de PUI selon la quantité de PH réalisées est illustré dans le tableau n°1.

Tableau n°1

Nombre de PH réalisées	Nombre de PUI
1 - 10 PH	61
11 - 20 PH	32
21 - 30 PH	8
31 - 40 PH	5
41 - 50 PH	4
51 - 60 PH	4
61 - 70 PH	1
71 - 80 PH	2
81 - 90 PH	-
91 - 100 PH	2
> 100 PH	1

Près de 50% des PUI (n=61) réalisent de 1 à 10 PH. Cette proportion est identique au rapport précédent.

Il est en de même pour le nombre de PUI réalisant un grand nombre de PH : 3 PUI (soit 2,5 %) réalisent de 90 à plus de 100 PH.

#### I.1.1.1.3 PUI réalisant des PH injectables

21 PUI ont réalisé des PH injectables dont la forme pharmaceutique la plus courante est la solution injectable ou solution pour perfusion

#### I.1.1.2 Les EP/ES déclarant des PH : l'Ageps

Un seul EP/ES, l'Ageps (Agence Générale des Equipements et Produits de Santé) fabrique des PH.

### I.1.2. Les PH déclarées

Du 1<sup>er</sup> janvier 2008 à fin mars 2010 :

- un total de 2095 PH, dont 1048 PH (~50%) à usage pédiatrique et 221 PH (~10,5%) à usage gériatrique a été réalisé ;
- 520 nouvelles PH ont été déclarées ;
- 1309 PH ont été arrêtées ;
- 506 substances actives différentes sont utilisées pour réaliser les PH (cf. annexe n° 1).

Par rapport au précédent rapport, le nombre de PH arrêtées a légèrement augmenté (1309 contre 1215), et le nombre de PH réalisées a diminué de 7,6% (2095 contre 2267).

### **I.1.2.1 Les PH déclarées par les PUI**

S'agissant des PUI, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et fin mars 2010, 2031 PH dont 1018 (~ 50%) en pédiatrie et 220 (~ 11%) en gériatrie ont été réalisées, 487 nouvelles PH ont été déclarées et 1291 arrêtées.

#### **I.1.2.1.1 Formes pharmaceutiques**

Plus de 50% (54%) des PH se présentent sous forme de gélules et 26% sous forme de solutions, réparties notamment de la façon suivante : solution pour application cutanée pour 40% d'entre elles, solution orale pour 17% et solution injectable pour 20%.

#### **I.1.2.1.2 Voie d'administration**

La voie orale est la voie d'administration prédominante.

#### **I.1.2.1.3 PH réalisées pour une adaptation galénique**

Certaines préparations sont des adaptations galéniques (n=33). En effet, il existe des spécialités commercialisées équivalentes en termes de dosage mais sous forme de comprimés et donc non administrables en l'état.

Les PUI réalisent donc des gélules destinées à être ouvertes avant administration notamment en gériatrie (en raison de problèmes de déglutition ou chez les patients porteurs de sondes).

#### **I.1.2.1.4 Domaines thérapeutiques**

Les deux domaines thérapeutiques dans lesquelles les PH sont le plus souvent déclarées sont les maladies de l'appareil circulatoire (19%), notamment l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, et la dermatologie (14%). Cette répartition n'a pas évolué depuis le précédent rapport.

#### **I.1.2.1.5 Classification quantitative des PH réalisées par les PUI**

☞ Les 45 premières PH réalisées par le plus grand nombre de PUI :

Tableau n° 2

Substance active	Forme pharmaceutique de la PH	Nombre de PUI Période 2008-2010	Nombre de PUI Période 2006-2008	Nombre de PUI Période 2004-2006
Carmin de cochenille	gélule	43	53	54
Acide acétique	solution	39	33	47
Nitrate d'argent	solution	34	33	33
Lugol	solution	31	50	46
Spironolactone	gélule	27	26	24
Captopril	gélule	26	27	27
Bicarbonate de sodium	gélule	22	31	48
Fluorescéine sodique (aqueuse ou alcoolique)	solution	21	21	26
Eau boriquée	solution	18	20	26
Dexaméthasone (acétate de)	gélule	16	23	41
Vaseline salicylée	pommade	16	17	25
Hydrocortisone	gélule	16	16	13
Glycérol	Solution buvable ou pommade	15	<8	<10
Saccharose	poudre pour solution buvable, gélule, ou poudre orale	15	12	<10
Acide trichloracétique	solution	14	18	14
Vancomycine (chlorhydrate de)	collyre	13	9	<10

Décontamination digestive	gélule	12	10	11
Hydrochlorothiazide	gélule	11	13	<10
Amiodarone (chlorhydrate d')	gélule	11	13	14
Amphotéricine B	Collyre ou solution buccale	11	<8	<10
Bétaméthasone (dipropionate de) et (valérate de)	pommade	11	9	<10
Lactose monohydraté (placebo)	gélule	11	<8	<10
Fumarate et sulfate ferreux	gélule	10	11	<10
Méthylrosanilinium	application cutanée	10	<8	<10
Sodium (chlorure de)	gélule	10	<8	<10
Acide chromique	solution	9	11	<10
Propranolol (chlorhydrate de)	gélule	9	9	10
Acide ursodésoxycholique	gélule	8	10	12
Ciclosporine	collyre	8	9	<10
Codéine	sirop ou solution buvable	8	9	<10
Oméprazole	gélule	8	8	<10
Ranitidine (chlorhydrate de)	gélule	8	8	<10
Ethanol	solution pour application cutanée	7	12	<10
Morphine	sirop ou gélule	7	8	<10
Oséltamivir	Gélule ou solution buvable	7	-	-
Pentobarbital	suppositoire	7	8	<10
Liniment oléocalcaire	pâte pour application cutanée	6	11	<10
Bétaxolol (chlorhydrate de)	gélule	6	9	<10
Acide folique	gélule	6	8	<10
Nadolol	gélule	6	8	<10
Caféine	solution buvable	6	8	<10
Methacholine (chlorure de)	gélule	6	<8	<10
Ceftazidime	collyre	6	<8	<10
Gentamicine (sulfate de)	collyre	6	<8	<10
Mélatonine	gélule	6	<8	<10

☞ Les 38 premières PH pédiatriques réalisées par le plus grand nombre de PUI :

Tableau n°3

Substance active	Forme pharmaceutique de la PH	Nombre de PUI la réalisant 2008-2010	Nombre de PUI la réalisant 2006-2008	Nombre de PUI la réalisant 2004-2006
Captopril	gélule	24	26	25
Spirolactone	gélule	25	25	22
Hydrocortisone	gélule	15	16	14
Saccharose	poudre pour solution buvable, gélule, ou poudre orale	14	12	10
Hydrochlorothiazide	gélule	10	11	7
Fumarate et sulfate ferreux	gélule	9	11	11
Propranolol (chlorhydrate de)	gélule	9	10	10
Acide ursodésoxycholique	gélule	9	10	9

Amiodarone	gélule	8	10	9
Carmin de cochenille	gélule	9	9	<6
Bétaxolol (chlorhydrate de)	gélule	6	9	9
Bicarbonate de sodium	gélule	8	8	8
Dexaméthasone (acétate de)	gélule	8	6	<6
Oméprazole	gélule	7	6	8
Oséltamivir	solution buvable + gélule	7	-	-
Pentobarbital	suppositoire	7	8	11
Chloral (hydrate de)	sirop + solution rectale	6	5	9
Chlorhydrate ou sulfate de morphine	gélule + sirop	6	7	7
Mélatonine	gélule	6	5	<6
Oxyde de zinc	pommade, crème et pâte pour application cutanée	6	6	<6
Ranitidine (chlorhydrate de)	gélule	6	8	9
Acide folique	gélule	5	7	9
Caféine (citrate de)	solution buvable	5	6	<6
Clobazam	gélule	5	5	<6
Nadolol	gélule	5	7	6
Phénytoïne	gélule	5	8	7
Sildénafil	gélule + suspension buvable	5	5	<6
Baclofène	gélule	4	5	<6
Carbonate de calcium	gélule	4	6	<6
Décontamination digestive	gélule, sirop, poudre pour solution buvable	4	5	<6
Fludrocortisone (acétate de)	gélule	4	7	<6
Ipécacuanha (extrait d') (fluide)	sirop	4	6	7
Mercaptopurine	gélule	4	5	<6
Methotrexate	gélule	4	<4	<6
Nicardipine (chlorhydrate de)	gélule	4	7	6
Pyriméthamine	gélule	4	6	<6
Sodium (chlorure)	gélule	4	<4	<6
Topiramate	gélule	4	4	<6

☞ Les 60 premières PH réalisées par les PUI en plus grand nombre d'unités (dont 43 en pédiatrie) :

Lors du précédent rapport, l'extraction des données ayant eu lieu fin décembre 2008, une seule année sépare les deux colonnes 2004-2010 et 2004-2008 (alors que 2 ans séparent les deux colonnes 2004-2006 et 2004-2008)

*Les PH figurant en caractères gras sont en tout ou partie à usage pédiatrique.*

Tableau n° 4

Substance active	Forme pharmaceutique	Nombre total d'unités réalisées 2004-2010 (toute forme confondue)	Nombre total d'unités réalisées 2004-2008 (toute forme confondue)	Nombre total d'unités réalisées 2004-2006 (toute forme confondue)
<b>Aciclovir *</b>	Solution injectable	2 338 000	1372000	461000
<b>Pipéracilline sodique *</b>	Solution injectable	737 000	318750	59500
3,4-diaminopyridine	Gélule	655 059	437922	212339
<b>Captopril</b>	Gélule + comprimé	624 346	383054	197828
<b>Sodium (bicarbonate de)</b>	Gélule + poudre orale	573 798	278208	148445
<b>Vancomycine (chlorhydrate de)*</b>	Solution injectable	500 473	357985	140000
Colistine (sulfate de) ; gentamicine (sulfate de) (décontamination digestive)	Gélule	439 915	305340	152480
<b>Hydrocortisone</b>	Gélule	412 203	246066	145384
<b>Céfotaxime sodique *</b>	Solution injectable	371 844	170948	<35000
Sodium (chlorure de)	Gélule + comprimé + poudre orale + solution buvable	322 254 dont 421 solutions buvables	161288	97384
<b>Morphine (chlorhydrate de)</b>	Gélule + solution buvable	292 448 dont 69 794 solutions buvables	219254	139549
<b>Amikacine (sulfate d') *</b>	Solution injectable	279 989	197919	<35000
<b>Ferreux (fumarate, sulfate)</b>	Gélule	275 353	173342	78544
<b>Saccharose</b>	Solution buvable + gélule	269 068 dont 30 070 gélules	159561 dont 470 gélules	64605 (solution buvable)
<b>Dexaméthasone (acétate de)</b>	Gélule	253 854	141837	82783
<b>Mercaptopurine</b>	Gélule + suspension buvable	236 553 dont 32 suspensions buvables	153641	74912
<b>Spironolactone</b>	Gélule + comprimé + solution buvable	229 856 dont 1122 solutions buvables	137365	72106
<b>Nadolol</b>	Gélule	186 052	58216	52937
<b>Ciclosporine</b>	Collyre en solution	168 595	88260	<35000
<b>Acide folique</b>	Gélule	156 864	68626	50228
<b>Acide ursodésoxycholique</b>	Gélule	142 110	69906	51414
<b>Mélatonine</b>	Gélule	136 990	93070	<35000
Oxazépam	Gélule	129 802	73787	58155
Lactose monohydraté	Gélule + poudre orale	113 975	83000	<45000
Colistine (sulfate de) ; gentamicine (sulfate de) ; kanamycine (monosulfate de) (décontamination digestive)	Gélule + poudre pour sirop	108 725	92626	45854
<b>Propranolol (chlorhydrate de)</b>	Gélule	104 326	34555	<35000
Tiapride (chlorhydrate de)	Solution buvable + gélule	102 367 dont 3764 gélules	84051	<35000
Baclofène	Gélule + comprimé	93 477	60284	<35000
<b>Topiramate</b>	Gélule	90 260	57460	<35000
<b>Ranitidine (chlorhydrate de)</b>	Gélule + comprimé + solution buvable	89 329	68716 dont 309 solutions buvables	<35000

Framycétine (sulfate de)	Gélule	88 578	55585	<35000
<b>Amiodarone (chlorhydrate d')</b>	Gélule	88 444	46969	<35000
<b>Fludrocortisone (acétate de)</b>	Gélule + comprimé	88 268	45580	32878 (cp et gélule)
Acétique (acide)	Solution vaginale + solution rectale	87 529	52129	<35000
<b>Tobramycine (sulfate de) *</b>	Solution injectable	87 250	56250	<35000
<b>Calcium (hydroxyde de) (soluté d') officinal ; olive (huile d') vierge (liniment oléocalcaire)</b>	Liquide pour application cutanée + émulsion cutanée	85 026	69128	<35000
<b>Colistine (sulfate de) ; gentamicine (sulfate de) ; vancomycine (chlorhydrate de) (décontamination digestive)</b>	Gélule	83 400	83400	47400
Miansérine (chlorhydrate de)	Gélule	80 659	65636	<35000
4-aminopyridine	Gélule	80 000	72400	<35000
<b>Bacitracine ; céfalotine ; gentamicine (sulfate de) (décontamination digestive)</b>	Gélule	74 200	74200	<35000
Iode ; potassium (iodure de)	Solution vaginale	73 740	<23000	<35000
Codéine (phosphate de) hémihydraté	Gélule + sirop	73 083 dont 4444 sirops	<23000	<35000
<b>Amikacine (sulfate d') ; colistine (sulfate de) ; vancomycine (chlorhydrate de) (décontamination digestive)</b>	Gélule + sirop	66 004 dont 104 sirops	45556 dont 56 sirops	<35000
<b>Hydrochlorothiazide</b>	Gélule + sirop	62 359 dont 276 sirops	34802 dont 276 sirops	<35000
<b>Bisulfite sodique de ménadione</b>	Gélule	61 580	47181	<35000
<b>Clobazam</b>	Gélule	58 171	38880	<35000
<b>Sirop simple</b>	Solution buvable	56 710	36337	<35000
<b>Ganciclovir sodique *</b>	Solution injectable	55 689	28575	<35000
Placebo	Gélule	54 630	<23000	<35000
<b>Gentamycine (sulfate de)</b>	Gélule	54 500	<23000	<35000
<b>Acétylsalicylique (acide)</b>	Gélule	54 118	29800	<35000
<b>Morphine (chlorhydrate de)</b>	Solution injectable	50 209	<23000	<35000
Gentamicine ; polymyxine B (sulfate de) ; vancomycine	Gélule	49 000	<23000	<35000
Potassium (citrate de)	Gélule	48 800	48800	<35000
<b>Pentobarbital sodique</b>	Suppositoire + poudre pour suspension buvable	46 434 dont 8 321 poudre pour suspension buvable	27352	<35000
<b>Alimémazine (tartrate d')</b>	Solution buvable	42 881	<23000	<35000
<b>Nicardipine (chlorhydrate de)</b>	Gélule	42 640	27455	<35000
<b>Sildénafil (citrate de)</b>	Gélule + sirop	31 373 dont 13 sirops	29738 dont 13 sirops	<35000
<b>Phénytoïne</b>	Gélule + comprimé	30 194	23980	<35000
<b>Nitrofurantoïne</b>	Gélule	24 870	23110	<35000

\* préparations déclarées par une PUI qui à partir des spécialités pharmaceutiques correspondantes, constitue un pool de solution mère qu'elle répartit en seringues.

### **I.1.2.2 Les PH déclarées par les EP/ES**

L'Ageps a réalisé 64 PH durant la période 2008-2010, dont 30 PH à usage pédiatrique (~ 48%).

Les 40 premières PH réalisées par l'Ageps en plus grand nombre d'unités (quantités fabriquées du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2009) sont présentées dans la liste ci-après.

*Les PH figurant en caractère gras sont réalisées en tout ou partie en pédiatrie.*

- **Fludrocortisone AP-HP** (comprimé - 50 µg\*, 10 µg)
- **Béthanéchol (chlorure) AP-HP** (comprimé - 1 mg)
- **Fer AP-HP** (gélule - 5 mg, 2,5 mg, 0,5 mg)
- Nicotinamide AP-HP (solution injectable - 500 mg/5 ml, 100 mg/2 ml\*)
- Potassium Perchlorate AP-HP (gélule - 200 mg, 100 mg)
- Dexaméthasone AP-HP (comprimé sécable - 40 mg\*)
- **Citrulline AP-HP** (gélule - 500mg)
- Gluconate de Potassium AP-HP (sirop 15 % (m/V) 15 ml, 5 ml)
- **Diphemanil (méthylsulfate) AP-HP (comprimés sécables - 10mg\*, 2mg\*)**
- **Glycine AP-HP** (gélule - 500mg)
- Formule CP1B AP-HP (solution cardioplégique pour perfusion cardiaque - 10 ml)
- Adrénaline AP-HP (solution injectable - 10 mg/2 ml)
- **Oligo-éléments RDR AP-HP** (solution buvable - 10 ml)
- **Acide folique AP-HP** (gélule - 2,5mg)
- **Oligo-éléments prématurés AP-HP** (solution injectable - 1ml)
- **Coli-Tobra Enfants AP-HP** (gélule décontaminante traitée par rayonnements ionisants)
- Oligo-éléments Formule B AP-HP (solution à diluer pour perfusion - 10 ml)
- Ethanol AP-HP 96% (v/v) (solution pour neurolyse et embolisation chimiques)
- Coli-Tobra Adultes AP-HP (gélule décontaminante)
- Néostigmine (méthylsulfate) AP-HP (solution injectable - 2,5 mg/5 ml)
- **Isoleucine AP-HP** (gélule - 50 mg)
- Pilocarpine (Chlorhydrate) AP-HP (solution stérile - 2,5 mg / 1 ml)
- p-Aminosalicilate de sodium AP-HP (poudre orale - 2 g\*)
- Citrate de Potassium AP-HP (gélule - 1 g)
- **Valine AP-HP** (gélules - 50mg)
- **Taurine AP-HP** (250 mg – gélule)
- Bicarbonate de potassium AP-HP (1 g – gélule)
- Citrate de sodium AP-HP (gélule - 1 g)
- **Alpha-Tocopherol - Acide Folique AP-HP** (gélule 15 mg/0,05 mg)
- **Méthacholine (Chlorure) AP-HP** (Solution pour inhalation par nébuliseur - 100 mg/2 ml)
- Benzoate de sodium AP-HP (solution injectable - 1 g/ 10 ml)
- Codéine AP-HP 0,2 % (sirop - 15ml)
- Uridine AP-HP (gélule - 500 mg)
- Erythromycine AP-HP (gélule - 500 mg\*)
- Chlorure de Potassium AP-HP (solution à diluer pour perfusion - 7,46% (m/V))
- **Nifédipine AP-HP** (solution pour voie sublinguale - 7,5 mg/3 ml\*)
- Polyionique B55 AP-HP (solution pour perfusion - 250 ml)
- **Cystéamine (chlorhydrate) AP-HP** (poudre et solvant pour collyre en solution - 0,1 %)
- **Lactate de potassium AP-HP** (solution à diluer pour perfusion - 1,28 g / 10 ml)
- Polyionique B63 AP-HP (solution pour perfusion - 500 ml)

\* Ces 8 PH ne sont plus réalisées maintenant. Elles ont été arrêtées pendant la période du bilan.

### **I.1.2.3 Les PH communes à l'Ageps et aux PUI**

19 PH, listées ci-dessous, sont préparées à la fois par l'Ageps et par une ou plusieurs PUI.

*Les PH figurant en caractère gras sont réalisées en tout ou partie en pédiatrie*

- Acide borique AP-HP 3% (m/V)
- **Acide folique AP-HP 2,5 mg (Gélule)**
- Chlorure de sodium AP-HP 30 % (m/V) (Solution stérile réservée au traitement local des kystes hydatiques 1000 ml)
- **Citrulline AP-HP 500 mg (Gélule)**
- Ethanol AP-HP 60% (v/v) (Solution stérile pour neurolyse chimique)
- **Fer AP-HP 0,5 mg / 2,5 mg / 5 mg (Gélule)**
- **Fludocortisone AP-HP 10 µg (Comprimé)**
- Gluconate de calcium AP-HP 2,5 % (Gel)
- Ipecacuanha AP-HP 7 % (m/m) (Sirop 15 ml)
- **Isoleucine AP-HP 50 mg (Gélule)**
- **Méthacholine (chlorure) AP-HP 100 mg/ 2 ml (Solution pour inhalation par nébuliseur)**
- Potassium perchlorate AP-HP 100 mg / 200 mg (Gélule)
- **Pyriméthamine AP-HP 5 mg (Gélule)**
- **Spironolactone AP-HP 2,5 mg / 10 mg (Gélule)**
- **Sulfate ferreux AP-HP 0,5 mg / 2,5 mg / 5 mg (Gélule)**
- **Valine AP-HP 50 mg (Gélule)**

L'Afssaps préconise fortement la mutualisation de fabrication de PH par l'Ageps lorsque celles-ci sont fabriquées concomitamment par l'Ageps et les PUI et qu'elles sont jugées indispensables.

## **I.2 DECLARATION DES BILANS BIENNUELS A L'AFSSAPS**

### **I.2.1 Exigences réglementaires et difficultés rencontrées**

Conformément à l'article 3 de l'arrêté du 29 décembre 2003, les pharmaciens concernés doivent adresser à l'Afssaps, tous les 2 ans à compter de la date de publication de l'arrêté précité (soit le 24 janvier 2010), un bilan qualitatif et quantitatif des préparations effectuées pendant la période considérée.

Ce bilan doit comporter :

- la liste des préparations réalisées pendant la période considérée et pour chaque préparation, le nombre d'unités préparées et le nombre estimé de patients traités ;
- la liste des préparations arrêtées pendant la période considérée et le motif de cette cessation.

Le dispositif de télédéclaration mis en place par l'Afssaps permet une restitution automatique des bilans biennuels qualitatifs et quantitatifs par les PUI sous réserve de renseigner le nombre d'unités préparées.

Cependant, de nombreuses PUI n'ont pas renseigné le nombre d'unités pour l'intégralité de leurs PH, et ce malgré les multiples relances de l'Afssaps. Ainsi, le nombre d'unités de certaines PH réalisées n'est pas inclus dans le total des unités de PH déclarées. Par ailleurs, les PUI n'ont pas toujours déclaré les PH qu'elles avaient arrêtées ; celles-ci sont, de ce fait, comptabilisées comme « maintenues ». Il y a donc soit une perte d'information non négligeable, soit une information erronée.

Les PUI d'une part mais également l'Ageps d'autre part, qui n'est pas directement en contact avec les patients ont souligné leur difficulté à renseigner l'item « nombre de patients ».

L'Afssaps, a quant à elle, rencontré des difficultés d'interprétation pour l'item « nombre d'unités » lorsqu'il s'agit de formes liquides ou pâteuses. En effet, de nombreux déclarants indiquent un nombre d'unités sans préciser le flaconnage ni le volume préparé par unité alors qu'il existe un champ commentaire prévu à cet effet dans l'application PrHosper.

En Mars 2010, suite à des relances personnalisées seules, près de 75 % des déclarants ont transmis leur bilan à l'Afssaps.

Parmi les déclarants n'ayant pas envoyé leur bilan (25%) :

- La plupart (n=22) ont tout de même renseigné dans le dispositif de télédéclaration le nombre d'unités réalisées pour chaque PH. Ces données sont donc exploitables par l'AFSSAPS et sont intégrées dans ce rapport d'analyse.
- 10 PUI n'ont cependant pas renseigné de données quantitatives pour la période 2008-2010.

## **I.2.2 Analyse des bilans biannuels**

### **I.2.2.1. Volume des PH réalisées**

Tenant compte des réserves émises ci-dessus, nous pouvons indiquer qu'au moins 26 000 000 unités de PH ont été réalisées dont environ 10 000 000 (soit 40%) par l'Ageps pendant les 2 années considérées pour ce rapport.

### **I.2.2.2. PH arrêtées**

106 PUI et 1 EP/ES ont déclaré avoir arrêté 1309 PH pendant la période considérée.

Les raisons les plus fréquemment invoquées sont :

- Arrêt des demandes, cohorte de patients faible, changement d'attitude thérapeutique
- Remplacement par une spécialité (ATU ou AMM)

*Exemples (ATU) :*

- ↪ *Gélules d'isoniazide 10, 20, 75 mg remplacées par Isotamine® sirop 10 mg/ml ;*
- ↪ *Gélules de captopril 1, 2, 3, 5, 6, 7, 7.5, 10 mg remplacées par Capoten® 5 mg/ml, solution buvable ;*
- ↪ *Gélules de diazoxide 7, 11, 13, 17.5, 20, 30, 35, 40, 45 mg remplacées par Proglycem® 50 mg/ml, solution buvable ;*
- ↪ *Gélules de 3,4 diaminopyridine 5, 10 mg remplacées par 3,4-Diaminopyridine 10 mg, comprimé sécable ;*
- ↪ *Gélules d'indométacine 6, 8, 9, 12.5 mg remplacées par Indocin® 25 mg/5 ml, suspension buvable ;*
- ↪ *Gélules d'acide ursodésoxycholique remplacées par Ursofalk® 50 mg/ml, suspension buvable ;*
- ↪ *Gélules de phénytoïne 5, 10 mg (DI HYDAN) remplacées par Epanutin® 6 mg/ml, suspension buvable (Préparation magistrale dans l'attente de la fourniture du produit importé) ;*
- ↪ *Comprimés de pyrazinamide 25, 150 mg remplacés par PZA-Ciba® 250 mg/5ml, suspension buvable ;*
- ↪ *Sirop de chloral 100 mg/ml remplacé par Chloralhydrat-Rectiole® 600mg, solution rectale ;*
- ↪ *Mélange standard de nutrition parentérale N1 et N2 remplacé par Pediaven®.*

*Exemples (AMM) :*

- ↪ *Gélules de busulfan 5, 10, 20, 25, 50 mg remplacées par Busilvex® 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ;*
- ↪ *Gélules de lévétiracétam 60, 75, 125, 250 mg remplacées par Keppra® 100 mg/ml, solution buvable ;*
- ↪ *Alcool iodé remplacé par Betadine alcoolique® ;*
- ↪ *Pâte à l'eau remplacée par Aloplastine®, pâte pour application locale ;*
- ↪ *Actilyse 2 mg remplacé par Actosolv®, poudre pour solution injectable.*

- Remplacement par une PH de l'Ageps

*Exemples :*

- ↪ *Dexaméthasone AP-HP 40 mg, comprimé sécable ;*
- ↪ *Méthacholine (chlorure) AP-HP 100 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur ;*
- ↪ *Acide cholique AP-HP 2,5 mg, gélule ;*
- ↪ *Béthanéchol (chlorure) AP-HP, 1 mg comprimé.*

- Remplacement par des préparations magistrales
- Sous-traitance auprès d'une autre PUI

- Achat auprès d'établissements pharmaceutiques (par exemple Poirier, Cooper) de divers produits considérés par les PUI comme produits officinaux divisés (POD) (exemples : vaseline salicylée, liniment oléocalcaire, solution de lugol, gélule de placebo, gélule de bicarbonate de sodium et chlorure de sodium, acide trichloracétique).
- Arrêt de fabrication de la matière première par le producteur
- Arrêt suite aux recommandations de l'Afssaps (gélules pour la décontamination digestive, 3,4-diaminopyridine, PH injectables conditionnées en ampoule « deux pointes »).

### **I.3 RESUME CHIFFRE**

PH / Déclarants	PUI 2008-2010	Ageps 2008-2010
PH réalisées au total	2031	64
Nouvelles PH déclarées	487	33*
PH réalisées en pédiatrie	1018	30
PH réalisées en gériatrie	220	1
PH arrêtées	1291	18
Nombre total d'unités de PH réalisées	Environ 16 000 000	Environ 10 000 000

\* dont 27 en raison d'un changement de fournisseur

### **I.4 COMPARAISON DES DONNEES CHIFFREES AVEC LES 2 PRECEDENTS RAPPORTS D'ANALYSE (2004-2006 ET 2006-2008)**

PH / Déclarants	Total 2008-2010 ensemble des déclarants	Total 2006-2008 ensemble des déclarants	Total 2004-2006 ensemble des déclarants
PH réalisées au total	2095	2267	3190
Nouvelles PH déclarées	520	807	sans objet
PH réalisées en pédiatrie	1048	1108	1360
PH réalisées en gériatrie	221	256	386
PH arrêtées	1309	1215	297
Nombre total d'unités de PH réalisées	Environ 26 000 000	Environ 25 000 000	Environ 23 000 000
Nombre de substances actives différentes	506	533	non déterminé
Nombre de PUI	120	126	129
Nombre de PUI réalisant des PH injectables	21	23	21
Nombre de PH réalisées à la fois par l'Ageps et par une ou plusieurs PUI	19	19	35**

\*\* en 2004-2006, Nombre de PH réalisées par l'Ageps ou l'UFCH

On constate :

- une nette diminution du nombre total de PH réalisées (de 3190 en 2006 à 2095 en 2010), avec d'une part une diminution du nombre de nouvelles PH déclarées et d'autre part une augmentation du nombre de PH arrêtées.
- une diminution du nombre des PUI réalisant des PH
- un nombre stable des PH réalisées à la fois par l'Ageps et par une ou plusieurs PUI

## **II – ACTIONS DE L'AFSSAPS EN MATIERE DE PH**

### **II. 1 EVALUATION DES PH**

#### **II.1.1. Evaluation du caractère indispensable au regard de la définition de la PH**

L'évaluation par l'Afssaps du caractère indispensable des PH s'est poursuivie durant la période 2008-2010. Pour rappel, il ne s'agit pas d'une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la PH mais de son caractère indispensable au regard de la définition.

Les listes ci-dessous des PH jugées « indispensables » actualisent celles des deux précédents rapports d'analyse.

Ces conclusions tiennent compte des dosages et des indications spécifiques précisés en annexe n° 2.

##### **II.1.1.1 Liste des PH jugées « indispensables » à ce jour**

68 PH ont été jugées « indispensables » pour tout ou partie des indications et/ou des dosages déclarés à la date du présent rapport.

*Les préparations figurant en caractère gras sont réalisées en tout ou partie en pédiatrie.*

- Acide acétique (Solution)
- Acide borique (ou eau boriquée, solution)
- **Acide sulfurique** (Solution pour iontophorèse)
- Alcool (Solution) : « indispensable » dans la sympatholyse chimique en neurologie et dans le traitement des tumeurs kystiques par injection intra-kystique et injection intra-tumorale
- **Amiloride** (Solution pour instillation nasale)
- **Amiodarone** (Gélule)
- **Arginine** (Solution pour perfusion)
- **Azathioprine** (Gélule)
- **Béthanéchol** (Gélule, comprimé, solution buvable)
- **Bétaxolol** (Gélule)
- **Bisoprolol** (Gélule)
- **Bicarbonate de sodium** (Gélule)
- **Caféine** (Solution buvable)
- **Carmin de cochenille** (Gélule)
- **Carvedilol** (Gélule)
- **Céfuroxime** (Solution pour injection intracaméculaire)
- Chlorure de sodium (Solution)
- **Chlorure de sodium** (Gélule)
- **Ciclosporine** (Collyre)
- **Citrulline** (Gélule)
- **Clobazam** (Gélule)
- **Clonidine** (Gélule)
- **Cystéamine Chlorhydrate** (Poudre et solvant pour collyre en solution)
- **Décontamination digestive** (ColiTobra, Coli Genta Vanco, Coli Genta Kana) (Gélule)
- **Diltiazem** (Gélule)
- **Disopyramide** (Gélule)
- **Enalapril** (Gélule)
- **Fer** (sulfate ferreux ou fumarate ferreux) (Gélule)
- **Flecainide** (Gélule)
- **Fludrocortisone** (Gélule et comprimé)
- **Fluindione** (Gélule)
- **Gluconate de calcium** (Gel)
- **Glycine** (Gélule)
- **Hydrate de chloral** (Solution rectale) : « indispensable » chez les enfants de moins de 12 kg pour lesquels la forme buvable n'est pas utilisable
- **Hydrochlorothiazide** (Gélule)
- **Hydrocortisone** (Gélule)
- **Ipécacuanha** (Sirop)
- **Isoleucine** (Gélule)
- **Kreb's Hepes A et B stérile** (Solution)
- **Labétalol** (Gélule)
- Lactate de sodium (Solution)
- **Levodopa** (Gélule)
- Lugol (Solution)
- Mélange de Bonain (Solution pour instillation nasale)

- **Mélatonine** (Gélule)
- **Mercaptopurine** (Gélule)
- **Méthacholine (chlorure)** (Solution pour inhalation)
- **Méthotrexate** (Gélule)
- **Méthylphenidate** (Gélule)
- **Métoprolol** (Gélule)
- **Mexiletine chlorhydrate** (Gélule)
- **Morphine** (Gélule, solution buvable) : « indispensable » chez le nourrisson de moins de 6 mois
- **Nadolol** (Gélule)
- **Nicardipine** (Gélule)
- **Oméprazole** (Gélule, suspension buvable)
- **Phénol aqueux** (Solution)
- **Phénol glycérine** (Solution)
- **Pilocarpine** (Solution pour iontophorèse)
- Potassium perchlorate (Gélule)
- **Procarbazine** (Gélule)
- **Sildénafil** (Gélule)
- **Solution nasale adréalinée** (Solution pour instillation nasale)
- **Sotalol** (Gélule)
- **Spironolactone** (Gélule)
- **Thioguanine** (Gélule)
- **Topiramate** (Gélule)
- **Valine** (Gélule)
- **Vigabatrine** (Gélule)

Les indications et les dosages de ces PH sont précisés en annexe n° 2.

### **II.1.1.2 Liste des PH jugées « non indispensables » à ce jour**

39 PH ont été jugées « non indispensables » pour tout ou partie des indications et/ou des dosages déclarés à ce jour.

*Les préparations figurant en caractère gras sont réalisées en tout ou partie en pédiatrie.*

- Acide cholique (Gélule)
- **Acide folique** (Gélule)
- **Acide ursodésoxycholique** (Gélule)
- Alcool (Solution) : « non indispensable » dans l'indication d'antidote des intoxications au méthanol, aux glycols et aux éthers mono alkylés
- **Arginine chlorhydrate** (Solution pour perfusion)
- **Aténolol** (Gélule)
- **Baclofène** (Gélule)
- **Busulfan** (Gélule)
- **Capsaïcine** (Pommade)
- **Captopril** (Gélule) : « non indispensable » chez les nouveaux-nés de plus de 8 semaines
- **Ciclosporine** (Collyre à 0,05%)
- Citrate de potassium (Gélule)
- **Dexaméthasone** (Gélule)
- 3,4 Diaminopyridine (Gélule)
- Diazoxide (Gélule)
- Ethionamide (Gélule)
- **Fludrocortisone** (Gélule)
- Fluorescéine (Solution)
- Furosémide (Gélule)
- Gluconate de potassium (Sirop)
- **Hydrate de chloral** (Solution rectale) : «non indispensable» chez les enfants de plus de 12 kg
- **Hydrate de chloral** (Solution buvable)
- **Indométacine** (Gélule)
- **Isoniazide** (Gélule)
- **Levamisole** (Gélule)
- **Lévétiracetam** (Gélule)
- **Mercaptopurine** (Gélule)
- **Morphine** (Gélule et solution buvable)
- **Nifédipine** (Solution pour voie sublinguale)
- **Nitrazepam** (Gélule)
- **Nitrofurantoïne** (Gélule)
- **Para-amino salicylate de sodium** (Gélule)
- **Phénytoïne** (Gélule)

- **Propranolol** (Gélule)
- **Pyrazinamide** (Gélule)
- **Pyridostigmine (Bromure de)** (Gélule)
- **Ranitidine** (Gélule, solution buvable)
- **Saccharose** (Solution buvable, sirop, poudre pour solution buvable)
- **Tacrolimus** (Gélule)

Les spécialités pouvant être mises à disposition par le biais d'AMM ou d'ATU et ainsi se substituer à ces PH sont précisées en annexe n° 3.

### **II.1.2 Evaluation de la sécurité virale des produits biologiques**

☞ Poursuite de l'évaluation des matières premières déclarées d'origine biologique sur 2006-2008 :

L'évaluation des préparations hospitalières comportant des substances d'origine biologique s'est poursuivie.

- En mai 2008, 25 PH ont été soumises au groupe d'experts sécurité virale de l'Afssaps (GTSV). Il s'agit notamment :
  - ↳ d'antibiotiques (vancomycine, colistine, érythromycine...) obtenus par fermentation avec ajout d'adjuvants biologiques (pancréas, caséine, peptone dans le milieu de culture) ;
  - ↳ de produits d'origine animale :
    - lanoline (extrait de laine de mouton),
    - lactose (issu de lait de vache),
    - carmin de cochenille (extrait de cochenille femelle du Pérou),
    - cire blanche (abeille),
    - huile de foie de morue.
- En septembre 2009, 11 PH ont été soumises à l'avis du GTSV

L'Afssaps a donc évalué 36 PH au total. A ce jour, 24 avis favorables ont été rendus, les autres dossiers ayant nécessité des demandes d'informations complémentaires sont en cours.

☞ Nouvelles matières premières biologiques déclarées sur 2008-2010 :

9 nouvelles matières premières différentes déclarées comme étant d'origine biologique nécessitent une évaluation. Il s'agit notamment d'acides aminés, d'antibiotiques. Un courrier accompagné d'une fiche de renseignements sur les produits biologiques utilisés dans les PH a été adressé aux fournisseurs et l'évaluation de la sécurité virale de ces produits est en cours. Les avis figureront dans le prochain rapport d'analyse.

Il est à noter que les PH obtenues par déconditionnement de spécialités et dont la sécurité virale est garantie par le biais de leur AMM (n=17), ainsi que les PH identiques à celles déjà évaluées en 2006-2007 (n=12) n'ont pas été soumises à évaluation.

### **II.1.3 Evaluation ponctuelle du Bénéfice/Risque de certaines PH**

#### **II.1.3.1 Mélange de Bonain**

Le mélange de Bonain est une préparation hospitalière et officinale qui est composée à part égale de cocaïne, menthol et lévophénol. Elle est utilisée depuis de nombreuses années en ville et en milieu hospitalier par les ORL comme anesthésique local, lors des paracentèses et pose d'aérateurs transtympaniques.

Dans l'optique d'une inscription de cette préparation au Formulaire national (cf. Chapitre II.2.1) l'évaluation de son bénéfice/risque a été jugée favorable compte tenu du besoin avéré, de l'ancienneté de l'utilisation et de l'absence d'alternative.

Il est toutefois rappelé que cette PH doit être strictement réservée à l'usage professionnel et qu'il est souhaitable que cette mention figure au Formulaire national.

#### **II.1.3.2 Solution injectable de céfuroxime**

Un projet de Recommandation de Bonne Pratique (RBP) d'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire est en cours d'élaboration par l'Afssaps. L'utilisation d'antibiotiques a pour objectif de minimiser le risque

d'infections post-opératoires, rares mais graves car mettant en jeu le pronostic visuel (0,3% d'infection grave de l'œil entraîne une endophtalmie).

Au vu des données disponibles dans la littérature, l'injection d'une solution de céfuroxime par voie intracaméculaire est l'option thérapeutique retenue. L'Afssaps considère en effet le rapport bénéfice/risque du céfuroxime supérieur à celui des fluoroquinolones. Ces dernières sont largement utilisées en pratique par voie générale, dans cette indication, ce qui soulève des préoccupations de sécurité d'emploi, incluant un impact écologique délétère.

Compte tenu de l'absence de disponibilité de spécialité de céfuroxime adaptée à cette utilisation (l'injection ophtalmique nécessitant une quantité infinitésimale), des préparations stériles à partir d'un déconditionnement de la spécialité pharmaceutique présentée sous forme injectable sont réalisées.

Dans ce contexte, l'Afssaps a rédigé un protocole de préparation et de contrôle de la solution de céfuroxime en vue de son inscription au Formulaire national (cf. Chapitre II.2.1).

#### **II.1.4 Recherche d'alternatives lors de rupture de stocks ou arrêts de commercialisation**

☞ Rupture de stock de PH de l'Ageps :

Dans le cadre de la mise en œuvre de la gestion des ruptures de stock et arrêts de commercialisation de médicaments par l'Afssaps, l'Ageps a déclaré des ruptures de stock de fabrication durant la période 2008-2009 pour les PH ci-dessous :

- Acide borique 3%, solution stérile pour usage externe, flacon 100 ml ;
- Arginine (chlorhydrate) injectable 6,25%, solution pour perfusion, flacon de 500 ml ;
- Diphémanil (méthylsulfate) AP-HP, 2 mg, comprimés sécables ;
- Morphine (chlorhydrate) AP-HP 50, mg/ml, solution injectable 1000mg/20 ml ;
- Néostigmine (méthylsulfate) AP-HP, 2,5 mg/ 5ml, solution injectable ;
- Oligo-éléments RDR AP-HP, solution buvable 10ml.

Il s'agit de médicaments jugés par l'Ageps sans alternative thérapeutique disponible ou dont elle estime que les difficultés d'approvisionnement peuvent entraîner un risque de santé publique.

Lorsque cela s'est avéré nécessaire, l'Afssaps a recherché des solutions, notamment la mise à disposition d'alternatives existant à l'étranger (ex : chlorhydrate de L-arginine).

#### **II.1.5 Retrait de lots**

Courant 2009, deux PH fabriquées par l'Ageps ont fait l'objet d'un retrait de lot. Il s'agit :

- des lots de phosphates monopotassique et dipotassique AP-HP, flacon de 250 ml, solution à diluer pour perfusion réservée à la nutrition parentérale. Sur certains flacons des mentions relatives à une autre PH « chlorure de potassium AP-HP 7,46% » pouvaient apparaître en transparence sur le fond de l'étiquette.
- des lots de matières premières (MP) et de PH de para-aminosalicylate de sodium AP-HP 2 g poudre orale, des PH réalisées par les PUI à partir de ladite MP. Ce retrait a été décidé suite à la mise en évidence d'une non-conformité de la MP de PAS et d'une analyse bénéfice/risque (cf. Chapitre II.1.4.2) défavorable au regard de l'existence d'une spécialité pharmaceutique gastro-résistante disponible dans le cadre d'ATU.

#### **II.1.6 Enquêtes auprès des PUI**

Durant cette période, l'Afssaps a mené deux enquêtes auprès des PUI :

##### **II.1.6.1. Justification de la réalisation de PH lorsqu'une spécialité équivalente est disponible**

Certaines PUI (n=49) réalisent des PH qui pourraient être remplacées par des spécialités disponibles dans le cadre d'une ATU ou d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Dans ce contexte, une enquête a été réalisée en juin 2008 auprès des PUI concernées afin d'analyser les raisons les conduisant à réaliser ces PH alors que des spécialités sont disponibles. Il est à noter que les ruptures de stocks des spécialités disponibles en ATU et AMM sont très souvent imprévisibles et peuvent expliquer que des PUI soient amenées à réaliser régulièrement des PH pour pallier ces ruptures.

Les raisons invoquées par les PUI sont diverses et peuvent être classées comme suit :

↳ Des spécialités disponibles (en ATU ou AMM) parfois non adaptées ou non reconnues par l'Afssaps pour une catégorie de population

- En raison de la présence d'excipients non recommandés pour cette catégorie et qui ne sont pas adaptées aux prématurés et aux nouveaux nés de moins de 8 semaines. Cette situation est clairement reconnue et affichée par l'Afssaps. En effet, en raison de l'immaturation des enzymes de métabolisation, il existe chez ces derniers un risque, pouvant aggraver l'ictère du nouveau né vers un ictère nucléaire. Il est à noter que certaines PUI réalisent également ces PH pour des patients n'appartenant pas à cette population car ne souhaitent pas faire coexister au sein de leur PUI deux circuits pour un même produit (spécialités soumises à ATU et PH).
- L'indication dans laquelle la PH est utilisée n'entre pas dans les critères de l'ATU.

↳ Un ajustement posologique préférable avec des gélules « prêtes à l'emploi »

Quelques PUI montrent une préférence pour des gélules correspondant aux dosages prescrits plutôt que des solutions buvables pour lesquelles l'ajustement posologique serait selon elles difficiles pour des petits volumes (inférieur à 1ml). Ceci permet d'éviter, selon les PUI, le risque d'erreur médicamenteuse lors de l'administration du médicament, notamment par les parents.

↳ Une forme « gélule » adaptée à la dose journalière individuelle nominative (DJIN)

Les spécialités sous forme de solution buvable ne sont pas présentées sous forme de monodoses, et sont moins bien adaptées, selon les PUI, à la DJIN que les gélules.

↳ Des difficultés d'obtention du médicament sous ATU

- Plusieurs PUI (n=6) avancent le problème du délai d'obtention du médicament sous ATU, incompatible avec les situations d'urgence.
- La rupture de stock de certaines spécialités sous ATU (ex. : Capoten®) est également un argument avancé par les PUI.
- 2 PUI évoquent la réticence des médecins à rédiger des demandes d'ATU ou précise que la procédure de demande d'ATU est trop lourde compte tenu du nombre de patients traités.

↳ Un coût plus élevé de la spécialité

- Le coût de la spécialité sous ATU est également mis en balance avec le prix de revient de la PH.

Au vu de ces réponses, l'Afssaps informe les PUI sur les adaptations possibles répondant à ces réticences notamment :

- 1) de la possibilité de constituer des stocks de médicaments soumis au régime de l'ATU afin de disposer physiquement de la spécialité et de diminuer les délais d'obtention dudit médicament.
- 2) d'informer sur le fait que la solution buvable est en général une forme adaptée à l'usage pédiatrique et que la forme gélule n'est généralement pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans, sauf si la substance active n'est pas stable en solution ou le goût ne peut être masqué (cf. 2.1.3 – Reflexion paper – Function of choice for the pediatric population, July 2006).

### **II.1.6.2. Enquête sur les collyres anti-infectieux**

Un certain nombre de PUI prépare des collyres d'anti-infectieux dits « renforcés » ou « fortifiés ». Il s'agit principalement d'antibiotiques mais également d'antifongiques et d'antiseptiques.

Dans le cadre du bon usage des antibiotiques liés à l'utilisation des différents anti-infectieux, l'Afssaps a mené une enquête courant avril 2009 auprès des 13 PUI déclarant ce type de PH afin notamment qu'elles justifient cette utilisation et la nature du traitement : probabiliste ou documenté avec identification du germe et antibiogramme.

Compte tenu de la grande diversité de substances actives, l'Afssaps est en train d'évaluer le bien fondé de l'utilisation de toutes ces PH dans les indications déclarées, et il sera envisagé, si nécessaire, d'élaborer et de communiquer des recommandations sur ce sujet.

## **II.2 OPTIMISATION DE LA REALISATION DES PH**

### **II.2.1 Inscription des PH jugées indispensables au Formulaire national**

Dans le but de garantir une homogénéité de la réalisation des PH et de parfaire la qualité des formules, les PH jugées indispensables sont proposées pour inscription au Formulaire national de la pharmacopée française. Dans ce contexte, de nouvelles formules de PH ont été élaborées (solution stérile de céfuroxime pour injection intracaméculaire, mélange de Bonain) pour être prochainement publiées.

Il importe de rappeler que lorsqu'une formule est inscrite au Formulaire national, le pharmacien est tenu de se conformer à la formule décrite (cf. Chapitre 1 des Bonnes Pratiques de Préparation), notamment pour les méthodes d'identification et de dosage.

### **II.2.2 Création du réseau Afssaps-PUI**

A la suite de l'enquête menée en 2006 par l'Afssaps portant sur les contrôles effectués par les PUI sur les PH les plus réalisées, la Direction des Laboratoires et Contrôles de l'Afssaps a constitué un réseau, rattaché à son groupe de travail Pharmacopée - Formulaire national, avec une quinzaine de PUI. Ce réseau a pour objectif de développer un référentiel des méthodes d'identification et de dosage des PH les plus réalisées (en volume, ou par le plus grand nombre de PUI) et jugées « indispensables » par l'Afssaps, puis d'inscrire ces formules au Formulaire national.

Dans ce contexte, une dizaine de préparations hospitalières a été inscrite au programme de travail du réseau PUI/DLC. Il s'agit :

- des gélules de chlorhydrate d'amiodarone (10 à 200 mg),
- de nadolol (2 à 50 mg),
- d'hydrocortisone (0,5 à 9 mg),
- de spironolactone (0,5 à 15 mg),
- d'hydrochlorothiazide (0,5 à 25 mg),
- de nicardipine (0,5 à 15 mg),
- de mercaptopurine (5 à 50 mg),
- de bétaxolol (0,5 à 8,75 mg)
- et des gélules de décontamination digestive.

Quatre monographies ont été proposées au groupe Formulaire national et la première monographie (gélules de chlorhydrate d'amiodarone) devrait très prochainement être mise en enquête publique.

## **II.3 EUROPE**

L'Afssaps participe au Comité Européen en charge des standards de qualité et de l'assurance de la sécurité des médicaments préparés en pharmacie. Ce comité, créé au sein de la direction européenne de la qualité du médicament (DEQM), a pour mission de publier des recommandations. Lors de sa 2<sup>ème</sup> réunion en septembre 2009, les objectifs de ce comité ont été fixés à savoir : l'harmonisation des préparations, la limitation des préparations aux besoins médicaux à valeur ajoutée, l'optimisation de la qualité pharmaceutique et la sécurité d'emploi et la nécessité d'information des patients, la pharmacovigilance et l'étiquetage.

## **II.4 COMMUNICATION**

L'Afssaps communique régulièrement sur l'état d'avancement de son action en matière de PH via son site internet (rubrique « Préparations Hospitalières »). Outre les textes réglementaires, le guide explicitant la déclaration des PH et une rubrique relative à la télédéclaration des préparations hospitalières, sont accessibles :

- la liste des PUI autorisées (cf. Chapitre II.6) ;
  - la liste, régulièrement actualisée, des préparations hospitalières pouvant être remplacées par des spécialités disponibles dans le cadre d'une AMM ou ATU (cf. annexe n° 3) ;
  - des mises au point et recommandations de préparation ;
  - la liste de questions-réponses reflétant les principales interrogations soumises à l'Afssaps ;
  - une adresse électronique « préparations-hospitalières@afssaps.sante.fr » pour toute question.
- Celle-ci est régulièrement utilisée, notamment par les pharmaciens hospitaliers, les pharmaciens inspecteurs, des étudiants en pharmacie, pour interroger l'Afssaps. Les questions (près de 200 sur les deux ans) sont d'ordre informatique, réglementaire ou scientifique. Par ailleurs dans l'attente d'une prochaine version de l'application, certaines PUI demandent à l'Afssaps de leur indiquer pour une PH donnée quelles sont les PUI qui la réalisent. L'Afssaps les informe volontiers, sous réserve que ces PUI ne s'y soient pas opposées dans leurs déclarations initiales ;
- le résumé des précédents rapports d'analyse.

Ces différentes rubriques sont régulièrement actualisées et complétées si nécessaire.

L'Afssaps peut être également amenée à participer à des formations ou à réaliser des présentations lorsqu'elle est sollicitée notamment par les regroupements des pharmaciens hospitaliers.

## **II.5 TRAITEMENT DES DONNEES INFORMATIQUES SUR LES SUBSTANCES ACTIVES**

Les pharmaciens hospitaliers télédéclarent les PH qu'ils réalisent dans la base de données de l'Afssaps spécifiquement dédiée.

Malgré la mise à disposition d'une liste déroulante comportant la dénomination des substances actives (Codex), certaines sont saisies manuellement, or la dénomination de la substance active d'une PH est un élément fondamental, point d'entrée de nombreuses requêtes. C'est pourquoi l'Afssaps met en œuvre une correction régulière des données informatiques saisies par les PUI dans l'application informatique PrHosper.

Sur la période 2008-2010, sur 482 dénominations de substances saisies par les PUI, 205 l'ont été manuellement (soit près de 43%). Parmi ces 205, 107 ont été saisies avec des erreurs dont 94 ont pu être corrigées par l'Afssaps.

## **II.6 MISE A DISPOSITION DE LA LISTE DES PUI AUTORISEES A REALISER DES PH ET DES PREPARATIONS RENDUES NECESSAIRES PAR LES EXPERIMENTATIONS OU ESSAIS DE MEDICAMENTS**

A partir des données obtenues des Agences Régionales d'Hospitalisation en fin d'année 2009, l'Afssaps a mis à jour sur son site internet la liste des PUI autorisées à réaliser des PH et des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales.

De ces informations, il ressort que 199 PUI sont autorisées à réaliser des PH et 139 sont autorisées à réaliser des préparations rendues nécessaires par les expérimentations ou essais de médicaments. Pour rappel, les 199 PUI autorisées à réaliser des PH, 120 ont télédéclaré des PH à l'Afssaps.

## **III – MODIFICATIONS REGLEMENTAIRES INTRODUITES DANS LE CSP DEPUIS LE PRECEDENT RAPPORT 2006-2008**

### **III.1 SOUS-TRAITANCE DES PH DE PUI A EP (EN ATTENTE DE LA PUBLICATION DU DECRET)**

La loi HPST du 21 juillet 2009 a modifié l'article L5126-2 du Code de la Santé Publique en ajoutant un 9ème alinéa permettant aux PUI, pour certaines catégories de préparation, de confier, par un contrat écrit, la réalisation de préparations à un établissement pharmaceutique (EP) autorisé à fabriquer des médicaments. L'article L5126-14 est également modifié par cette loi et précise que « (...) les catégories de préparations [pouvant être sous-traitées à un EP] seront fixées par décret ».

### **III.2 SOUS-TRAITANCE DES PH D'EP/ES A EP : FORMAT DU RAPPORT ANNUEL DE SOUS-TRAITANCE**

L'article L. 5126-2 du code de la santé publique permet à un EP/ES de sous-traiter la réalisation de PH à un EP et précise que cette sous-traitance fait l'objet d'un rapport annuel transmis par l'EP/ES au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Afssaps.

L'article R 5124-69 relatif aux EP/ES prévoit que « le contenu du rapport annuel mentionné au dernier alinéa du L. 5126-2 est fixé par décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. »

La décision correspondante a été publiée au Journal Officiel, le 10 avril 2010.

## CONCLUSION

De janvier 2008 à mars 2010, 520 nouvelles PH ont été déclarées à l'Afssaps et 2095 PH ont été réalisées ; 50% concernent en tout ou partie la pédiatrie et 10,5% la gériatrie.

Le travail d'évaluation du caractère indispensable des PH et des matières premières d'origine biologique a été poursuivi ainsi que l'effort de communication auprès des professionnels de santé par la diffusion de mises au point et l'actualisation de la liste des PUI autorisées à réaliser des PH.

Un partenariat avec certaines PUI a été mis en place afin de développer un référentiel des méthodes d'identification et de dosage des PH les plus réalisées et jugées « indispensables » pour inscription au Formulaire national.

L'Afssaps participe à la réflexion Européenne sur les préparations.

Des modifications du cadre législatif et réglementaire concernant les PH sont aussi proposées par l'Afssaps.

# ANNEXES

**Annexe 1** Liste des substances actives contenues dans les PH

**Annexe 2** Liste des PH jugées « indispensables »

**Annexe 3** Liste des PH pouvant être remplacées par des spécialités disponibles dans le cadre d'une AMM ou ATU

**LISTE DES SUBSTANCES ACTIVES**

• 3,4-DIAMINOPYRIDINE
• 4-AMINOPYRIDINE
• ACÉCLOFÉNAC
• AAÉNOCOUMAROL
• ACÉTAZOLAMIDE
• ACÉTIQUE (ACIDE)
• ACÉTIQUE GLACIAL (ACIDE)
• ACÉTONE
• ACÉTYLCYSTÉINE
• ACÉTYLSALICYLIQUE (ACIDE)
• ACICLOVIR
• ACIDE ASCORBIQUE
• ACIDE BUTANOÏQUE
• ACIDE CHLOROACÉTIQUE
• ACIDE ÉDÉTIQUE
• ACIDE FOLINIQUE
• ACIDE FOLIQUE
• ACIDE GLUTAMIQUE
• ACIDE TIAPROFÉNIQUE
• ACIDE TRANEXAMIQUE
• ACIDE URSODÉOXYCHOLIQUE
• ACONIT (TEINTURE D')
• ADRÉNALINE (TARTRATE D')
• ALANINE
• ALCOOL MODIFIÉ
• ALCOOL SALICYLIQUE
• ALFUZOSINE (CHLORHYDRATE D')
• ALIMÉMAZINE (TARTRATE D')
• ALLOPURINOL
• ALPRAZOLAM
• ALPROSTADIL
• ALUN
• AMANDE (HUILE D') VIERGE
• AMANDE DOUCE (HUILE D') PEROXYDEE
• AMIDON DE BLÉ
• AMIKACINE
• AMIKACINE (SULFATE D')
• AMILORIDE (CHLORHYDRATE D')
• AMIODARONE (CHLORHYDRATE D')
• AMLODIPINE
• AMMONIUM (CHLORURE D')
• AMMONIUM (IODURE D')
• AMMONIUM (LAURILSULFATE D')
• AMOXICILLINE TRIHYDRATÉE
• AMPHOTÉRICINE B
• ARGENT (NITRATE D')
• ARGENT COLLOÏDAL PAR VOIE CHIMIQUE
• ARGININE DIHYDRATEE
• ARGININE (CHLORHYDRATE D')

• ASPARTIQUE (ACIDE)
• ATÉNOLOL
• ATOVAQUONE
• ATROPINE
• ATROPINE (SULFATE D')
• AZATHIOPRINE
• AZORUBINE
• BACITRACINE
• BACLOFÈNE
• BALSAMIQUE (TEINTURE)
• BAMBUTÉROL (CHLORHYDRATE DE)
• BARYUM (SULFATE DE)
• BAUME DE TOLU (EXTRAIT CONCENTRE POUR SIROP DE)
• BAUME DE TOLU (SIROP DE)
• BAUME DU PÉROU
• BELLADONE (TEINTURE DE)
• BENJOIN (TEINTURE DE)
• BENZYLE (BENZOATE DE)
• BERGAPTÈNE
• BÉTAMÉTHASONE
• BÉTAMÉTHASONE (DIPROPIONATE DE)
• BÉTAMÉTHASONE (VALÉRATE DE)
• BÉTAXOLOL (CHLORHYDRATE DE)
• BETHANECOL (CHLORURE DE)
• BEURRE DE CACAO
• BISMUTH (SOUS-GALLATE DE)
• BISOPROLOL (FUMARATE DE)
• BISULFITE SODIQUE DE MÉNADIONE
• BLEU EVANS
• BLEU PATENTÉ V
• BLEU TOLUIDINE O
• BLEU TRYPAN
• BORAX
• BORIQUE (ACIDE)
• BROMURE DE PYRIDOSTIGMINE
• BUFLOMÉDIL (CHLORHYDRATE DE)
• BUSULFAN
• BUTACAÏNE
• BUTYLHYDROXYANISOLE
• BUTYLHYDROXYTOLUÈNE
• CADE (HUILE DE)
• CAFÉÏNE
• CAFÉÏNE (CITRATE DE)
• CAJÉPUT (HUILE ESSENTIELLE DE)
• CALCIUM (CARBONATE DE)
• CALCIUM (CHLORURE DE) DIHYDRATÉ
• CALCIUM (GLUCOHEPTONATE DE)
• CALCIUM (GLUCONATE DE)
• CALCIUM (HYDROXYDE DE)

• CALCIUM (HYDROXYDE DE) (SOLUTE D') OFFICINAL
• CALCIUM (OXYDE DE)
• CALCIUM (POLYSTYRÈNE SULFONATE DE)
• CAMPHRE (SOLUTE ALCOOLIQUE FORT DE)
• CAMPHRE RACÉMIQUE
• CAPSAICINE
• CAPSICUM ANNUUM POUR PRÉPARATIONS HOMEOPATHIQUES
• CAPTOPRIL
• CARBACHOL
• CARBOCISTEINE
• CARMELLOSE SODIQUE
• CARMIN
• CARMUSTINE
• CARVÉDILOL
• CATORÉSINE SULFO SODIQUE
• CEFAZOLINE BASE
• CÉFOTAXIME SODIQUE
• CEFTAZIDIME ANHYDRE
• CÉFUROXIME
• CÉFUROXIME SODIQUE
• CÉLÉCOXIB
• CHARBON VÉGÉTAL OFFICINAL
• CHLORHEXIDINE (GLUCONATE DE)
• CHLORHYDRIQUE (ACIDE)
• CHLOROBUTANOL HÉMIHYDRATÉ
• CHLORURE DE DIDECYLDIMETHYLAMMONIUM
• CHLORURE DE MÉTHYLTHIONIUM
• CHLORYDRATE D'AMYLOCAÏNE
• CHOLESTÉROL
• CHORAL (HYDRATE DE)
• CHROME (TRIOXYDE DE)
• CHROMIQUE (CHLORURE) HEXAHYDRATE
• CICLOSPORINE
• CIDOFOVIR
• CIPROFIBRATE
• CIRE D'ABEILLE BLANCHE
• CIRE DE CACHALOT
• CITRIQUE (ACIDE) MONOHYDRATÉ
• CLOBAZAM
• CLONIDINE (CHLORHYDRATE DE)
• CLOPIDOGREL (HYDROGÉNOSULFATE DE)
• CLORAZÉPATE DIPOTASSIQUE
• COBALT (CHLORURE DE) HEXAHYDRATE
• COCAINE (CHLORHYDRATE DE)

• CODECARBOXYLASE
• CODÉINE
• CODÉINE (PHOSPHATE DE) HÉMIHYDRATÉ
• CODEINE (SIROP DE)
• COLESTYRAMINE
• COLISTIMÉTHATE SODIQUE
• COLISTINE (SULFATE DE)
• COLLODION
• COLLODION ELASTIQUE
• CREATINE MONOHYDRATE
• CUIVRE (CHLORURE DE) DIHYDRATE
• CUIVRE (SULFATE DE)
• CUIVRE (SULFATE DE) ANHYDRE
• CUIVRE (SULFATE DE) PENTAHYDRATÉ
• CYSTEAMINE (CHLORHYDRATE DE)
• CYSTEINE
• DÉMÉCLOCYCLINE (CHLORHYDRATE DE)
• DEXAMÉTHASONE
• DEXAMÉTHASONE (ACÉTATE DE)
• DICLOFÉNAC
• DIÉTHYLCARBAMAZINE (CITRATE DE)
• DILTIAZEM (CHLORHYDRATE DE)
• DIMÉTHYLSULFOXYDE
• DIPHENCYPRONE
• DISOPYRAMIDE
• DITHRANOL
• EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES
• EAU PURIFIÉE
• ÉDÉTATE DISODIQUE
• EDETATE MONOSODIQUE
• ELECTROLYTES
• ÉNALAPRIL (MALÉATE D')
• ENCRE DE CHINE
• EOSINE
• EOPROTINE
• ÉPINÉPHRINE
• ÉRYTHROMYCINE
• ÉRYTHROSINE
• ESPECES PECTORALES (EXTRAIT CONCENTRE POUR SIROP D')
• ETHANOL A X POUR CENT
• ÉTHANOL ANHYDRE
• ÉTHER
• ÉTHYLMORPHINE (CHLORHYDRATE D')
• EUCALYPTUS (HUILE ESSENTIELLE D')
• FARINE DE BLE (HYDROLYSAT ENZYMATIQUE DE)
• FÉNOFIBRATE

• FERREUX (CHLORURE) TÉTRAHYDRATÉ
• FLÉCAÏNIDE (ACÉTATE DE)
• FLUDROCORTISONE
• FLUDROCORTISONE (ACÉTATE DE)
• FLUINDIONE
• FLUORESCÉINE
• FLUORESCÉINE SODIQUE
• FLURBIPROFÈNE
• FOLINATE DE CALCIUM
• FORMALDÉHYDE (SOLUTION DE) À 35 POUR CENT
• FRAMYCÉTINE
• FRAMYCÉTINE (SULFATE DE)
• FUCHSINE
• FUMARATE FERREUX
• FUROSÉMIDE
• GANCICLOVIR
• GANCICLOVIR SODIQUE
• GEMFIBROZIL
• GENTAMICINE
• GENTAMICINE (SULFATE DE)
• GENTIANE (TEINTURE DE)
• GLICLAZIDE
• GLUCOPHOSPHATE DISODIQUE TÉTRAHYDRATÉ
• GLUCOSE ANHYDRE
• GLUCOSE LIQUIDE
• GLUCOSE MONOHYDRATÉ
• GLUTARAL
• GLUTARAL (SOLUTION DE)
• GLUTATHION
• GLYCÉROL
• GLYCINE
• GOMME ADRAGANTE
• GOMME XANTHANE
• GRAISSE DE LAINE
• GUANFACINE (CHLORHYDRATE DE)
• HÉPARINE SODIQUE
• HEPES
• HEXÉTIDINE
• HISTAMINE (DICHLORHYDRATE D')
• HISTIDINE
• HYDROCHLOROTHIAZIDE
• HYDROCORTISONE
• HYDROCORTISONE (BUTYRATE D')
• HYDROGÈNE (PEROXYDE D'), SOLUTION DE, À 3 POUR CENT
• HYDROGÈNE (PEROXYDE D'), SOLUTION DE, À 30 POUR CENT
• HYDROXYCARBAMIDE

• HYDROXYPROPYL BETADEX
• IBUPROFÈNE
• ICHTAMMOL
• INDIGOTINE
• INDOMÉTACINE
• IODE
• IPECACUANHA (EXTRAIT D') (FLUIDE)
• IPECACUANHA (SIROP D') COMPOSE
• IPECACUANHA COMPOSE (EXTRAIT CONCENTRE POUR SIROP D')
• ISEPAMICINE (SULFATE DE )
• ISOLEUCINE
• ISONIAZIDE
• JAUNE ORANGÉ S
• KÉTAMINE
• KÉTOCONAZOLE
• L-CITRULLINE
• LABÉTALOL (CHLORHYDRATE DE)
• LACTIQUE (ACIDE)
• LACTOSE 200 M
• LACTOSE MONOHYDRATÉ
• LAURIER CERISE (EAU DISTILLÉE DE)
• LAVANDE (HUILE ESSENTIELLE DE)
• LERCANIDIPINE (CHLORHYDRATE DE)
• LÉVAMISOLE
• LÉVOCARNITINE
• LÉVODOPA
• LÉVOMENTHOL
• LIDOCAÏNE (CHLORHYDRATE DE)
• LISINE MONOHYDRATE
• LOSARTAN POTASSIUM
• MAGNESIUM (CHLORURE DE)
• MAGNÉSIUM (CHLORURE DE) HEXAHYDRATÉ
• MAGNÉSIUM
• MAGNÉSIUM (LACTATE DE)
• MAGNÉSIUM (PEROXYDE DE)
• MAGNESIUM (SULFATE DE)
• MAGNÉSIUM (SULFATE DE) DIHYDRATE
• MAGNÉSIUM (SULFATE DE) HEPTAHYDRATÉ
• MALIQUE (ACIDE)
• MALTODEXTRINE
• MALTOSE
• MANGANESE (CHLORURE DE) TETRAHYDRATE
• MANGANÈSE (SULFATE DE) MONOHYDRATÉ
• MANNITOL
• MELATONINE
• MÉLOXICAM

• MENTHE (ESSENCE DE) (SOLUTE ALCOOLIQUE D')
• MENTHE POIVREE (EXTRAIT DE)
• MENTHE POIVRÉE (HUILE ESSENTIELLE DE)
• MENTHE VERTE (HUILE ESSENTIELLE DE)
• MEPACRINE (CHLORHYDRATE DE)
• MÉPROBAMATE
• MERCAPTOPYRINE
• METFORMINE (CHLORHYDRATE DE)
• METHACHOLINE (CHLORURE DE)
• MÉTHIONINE
• MÉTHOTREXATE
• MÉTHYLE (PARAHYDROXYBENZOATE DE)
• MÉTHYLPHÉNIDATE (CHLORHYDRATE DE)
• MÉTHYLPREDNISOLONE
• MÉTHYLPREDNISOLONE (HYDROGÉNOUSUCCINATE DE)
• MÉTHYLOSANILINIUM (CHLORURE DE)
• MÉTOPROLOL (TARTRATE DE)
• MEXILÉTINE (CHLORHYDRATE DE)
• MIANSÉRINE (CHLORHYDRATE DE)
• MIDAZOLAM (CHLORHYDRATE DE)
• MISOPROSTOL
• MITOMYCINE
• MONMECTITE
• MORNIFLUMATE
• MORPHINE (CHLORHYDRATE DE)
• MORPHINE (SULFATE DE)
• MORUE (FOIE DE) (HUILE DE)
• NADOLOL
• NAPROXÈNE
• NÉOMYCINE
• NÉOMYCINE (SULFATE DE)
• NÉOSTIGMINE (MÉTILSULFATE DE)
• NIAOULI (ESSENCE DE)
• NICARDIPINE (CHLORHYDRATE DE)
• NICKEL (SULFATE DE) HEXAHYDRATE
• NICOTINAMIDE
• NIFÉDIPINE
• NIFUROXAZIDE
• NIMÉSULIDE
• NITRAZÉPAM
• NITRIQUE (ACIDE)
• NITROFURANTOÏNE
• NONIVAMIDE
• NORÉPINÉPHRINE
• NORFLOXACINE

• NYSTATINE
• OFLOXACINE
• OLIGO-ELEMENTS
• OLIVE (HUILE D') RAFFINÉE
• OLIVE (HUILE D') VIERGE
• OMÉPRAZOLE
• OPIUM (TEINTURE D')
• ORANGE AMERE (ECORCE D')(HUILE ESSENTIELLE D')
• ORANGE DOUCE (HUILE ESSENTIELLE D')
• OSELTAMIVIR
• OSELTAMIVIR (CHLORHYDRATE)
• OXAZÉPAM
• OXYBUTYRINE (CHLORHYDRATE D')
• PAPAÏNE
• PARACÉTAMOL
• PARAFFINE LIQUIDE
• PARAFFINE LIQUIDE LÉGÈRE
• PAROXÉTINE (CHLORHYDRATE DE) HÉMIHYDRATÉ
• PECTINE
• PENTÉTATE DE CALCIUM TRISODIQUE
• PENTOBARBITAL
• PENTOBARBITAL SODIQUE
• PÉRINDOPRIL
• PÉRINDOPRIL ARGININE
• PHÉNAZONE
• PHÉNÉTURIDE
• PHÉNOBARBITAL
• PHÉNOBARBITAL SODIQUE
• PHÉNOL
• PHÉNYLÉPHRINE
• PHÉNYLÉPHRINE (CHLORHYDRATE DE)
• PHÉNYTOÏNE
• PHENYLALANINE
• PHOSPHATE
• PHOSPHATE D'ADÉNOSINE
• PHOSPHATE DIPOTASSIQUE
• PHOSPHATE DISODIQUE DODÉCAHYDRATÉ
• PHOSPHATE MONOPOTASSIQUE
• PHOSPHATE MONOSODIQUE DIHYDRATÉ
• PILOCARPINE (CHLORHYDRATE DE)
• PINDOLOL
• PIPÉRACILLINE SODIQUE
• PIROXICAM-BÉTADEX (COMPLEXE)
• PLACEBO
• POLYAMINOPROPYL BIGUANIDE
• POLYGELINE (MAMMIFÈRE/PORC/PEAU)

• POLYHEXAMETHYLENE BIGUANIDE (CHLORHYDRATE DE)
• POLYSTYRÈNE
• POTASSIUM
• POTASSIUM (BICARBONATE DE)
• POTASSIUM (CHLORURE DE)
• POTASSIUM (CITRATE DE)
• POTASSIUM (DICHROMATE DE)
• POTASSIUM (GLUCONATE DE)
• POTASSIUM (HYDROGÉNOTARTRATE DE)
• POTASSIUM (HYDROXYDE DE)
• POTASSIUM (IODURE DE)
• POTASSIUM (LACTATE DE)
• POTASSIUM (PERCHLORATE DE)
• POTASSIUM (PERMANGANATE DE)
• POTASSIUM (PHOSPHATE DE)
• POTASSIUM (TARTRATE DE) NEUTRE
• POVIDONE
• POVIDONE IODÉE
• PRAVASTATINE SODIQUE
• PRISTINAMYCINE
• PROCAÏNE (CHLORHYDRATE DE)
• PROLINE
• PROPRANOLOL
• PROPRANOLOL (CHLORHYDRATE DE)
• PROPYLE (PARAHYDROXYBENZOATE DE)
• PROTAMINE (SULFATE DE)
• PYRAZINAMIDE
• PYRIDOXINE (CHLORHYDRATE DE)
• PYRIMÉTHAMINE
• QUININE (CHLORHYDRATE DE)
• RAMIPRIL
• RANITIDINE (CHLORHYDRATE DE)
• RÉSORCINOL
• RICIN (HUILE DE) VIERGE
• RILMENIDINE
• RILUZOLE
• ROSE (EAU DISTILLÉE DE)
• ROSE (ESSENCE DE)
• ROUGE COCHENILLE A
• SACCHARINE SODIQUE
• SACCHAROSE
• SALICYLATE DE CHOLINE
• SALICYLIQUE (ACIDE)
• SALICYLIUM ACIDUM (HOMOEPATHIE)
• SAVON
• SAVON NOIR
• SERINE
• SILDÉNAFIL

• SILDÉNAFIL (CITRATE DE)
• SIROP SIMPLE
• SODIUM
• SODIUM (SELENITE DE)
• SODIUM (SELENITE DE) DEPENTAHYDRATE
• SODIUM (ACETATE DE) TRIHYDRATE
• SODIUM (BENZOATE DE)
• SODIUM (BICARBONATE DE)
• SODIUM (CHLORURE DE)
• SODIUM (CHLORURE DE) (SOLUTION DE) A 0,9 POUR CENT
• SODIUM (CITRATE DE)
• SODIUM (FLUORURE DE)
• SODIUM (GLUCONATE DE)
• SODIUM (GLUTAMATE DE)
• SODIUM (HYDROXYDE DE)
• SODIUM (IODURE DE)
• SODIUM (IOXITALAMATE DE)
• SODIUM (LACTATE DE), SOLUTION DE
• SODIUM (LAURILSULFATE DE)
• SODIUM (MÉTABISULFITE DE)
• SODIUM (MOLYBDATE DE) DIHYDRATÉ
• SODIUM (PROPIONATE DE)
• SODIUM (SALICYLATE DE)
• SODIUM (SÉLÉNITE DE)
• SODIUM (THIOSULFATE DE)
• SOLUTION D'HYPOCHLORITE DE SODIUM
• SOLUTION DE SACCHAROSE
• SOTALOL (CHLORHYDRATE DE)
• SPIRONOLACTONE
• SULFADIAZINE
• SULFADOXINE
• SULFANILAMIDE
• SULFATE FERREUX SESQUIHYDRATÉ
• SULFATE FERREUX HEPTAHYDRATÉ
• SULFURIQUE (ACIDE)
• SULINDAC
• TACROLIMUS
• TACROLIMUS MONOHYDRATÉ
• TALC
• TANIN A L'ALCOOL
• TANNIQUE (ACIDE)
• TARTRAZINE
• TAURINE
• TÉICOPLANINE
• TÉNOXICAM
• TERPINE (ELIXIR DE)
• THÉOPHYLLINE MONOHYDRATÉE
• THIAMINE (CHLORHYDRATE DE)

• THYM (HUILE ESSENTIELLE DE)
• THREONINE
• TIANEPTINE SODIQUE
• TIAPRIDE (CHLORHYDRATE DE)
• TICARCILLINE BASE
• TICARCILLINE SODIQUE
• TIOGUANINE
• TOBRAMYCINE
• TOBRAMYCINE (SULFATE DE)
• TOPIRAMATE
• TOUT-RAC-ALPHA-TOCOPHÉROL
• TOUT-RAC-ALPHA-TOCOPHÉRYLE (ACÉTATE DE)
• TRICHLORACÉTIQUE (ACIDE)
• TRYPTOPHANE, DL
• TROLAMINE
• TROMÉTAMOL
• TYROSINE
• URÉE
• URIDINE
• VALINE
• VANCOMYCINE
• VANCOMYCINE (CHLORHYDRATE DE)
• VASELINE
• VASELINE BLANCHE
• VASELINE SALICYLÉE
• VÉRAPAMIL (CHLORHYDRATE DE)
• VERT MALACHITE
• VIGABATRINE
• VITAMINES
• WARFARINE SODIQUE
• XYLOSE
• ZINC (ACÉTATE DE) DIHYDRATÉ
• ZINC (CHLORURE DE)
• ZINC (GLUCONATE DE)
• ZINC (OXYDE DE)
• ZINC (PEROXYDE DE)
• ZINC (SULFATE DE) HEPTAHYDRATÉ
• ZOLPIDEM (TARTRATE DE)
• ZOPICLONE

**LISTE DES PH JUGEES « INDISPENSABLES »**

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Acide acétique	Solution de 0,5% à 6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Dépistage des néoplasies, dysplasies et métaplasies du col utérin par examen colposcopique</li> <li>. Condylomes</li> <li>. Diagnostic des HPV sur col utérin</li> <li>. Peniscopie</li> <li>. Agent antibactérien et antipyocyanique</li> <li>. Développement angiographie</li> <li>. Caustique local contre les verrues et les cors</li> <li>. Traitement des petits carcinomes hépatocellulaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Dépistage des lésions précancéreuses du col utérin par examen colposcopique</li> </ul>	« Indispensable »
Acide borique (ou eau boriquée)	Solution de 1% à 4% et à saturation 70 g/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Lavage de plaies pour les affections pyocyaniques</li> <li>. Bactériostatique et fongistatique</li> <li>. Traitement des plaies profondes avec perte de substance</li> <li>. Usage externe sur escarres ou ulcères infectés par Pseudomonas sp</li> <li>. Détersion des tissus morts</li> <li>. Antiseptique mineur (bactériostatique, à spectre étroit) non irritant, utilisé dans le traitement des muqueuses, du nez, des voies urinaires</li> <li>. Antiseptique dermique lors d'affections cutanées</li> <li>. Utilisé aussi pour le lavage des muqueuses irritables (angines, stomatites, aphtes), des dermatoses enflammées et lors des affections gynécologiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement des plaies colonisées par le bacille pyocyanique</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Acide sulfurique</b>	Solution pour iontophorèse de 0,4N	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Mucoviscidose (test à la sueur pour le diagnostic)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Mucoviscidose (test à la sueur pour le diagnostic)</li> </ul>	« Indispensable »

(1) Les préparations en caractère gras sont réalisées en tout ou partie en pédiatrie.

(2) L'évaluation du caractère « indispensable » est effectuée au regard de la définition de la préparation hospitalière selon la méthodologie décrite à l'annexe 3. Il ne s'agit pas d'une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la PH ni du rapport bénéfice/risque de cette PH.

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Alcool (ou Ethanol)	Solution de 20% à 100%	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Alternative à l'exérèse hépatique chirurgicale, par injection échoguidée intra-tumorale d'éthanol absolu</li> <li>. Traitement des tumeurs kystiques par injection intra-kystique</li> <li>. Sympatholyse chimique</li> <li>. Antidote des intoxications au méthanol, aux glycols et aux éthers mono alkylés</li> <li>. Dé-occlusion des cathéters centraux bouchés</li> <li>. Utilisation en ophtalmologie dans le cas d'hypertension oculaire</li> <li>. Solution permettant une désepithélisation de la cornée avant de réaliser une intervention de chirurgie réfractive</li> <li>. Désinfection dermatologique</li> <li>. Utilisée pour désinfecter le conduit auditif avant une myringotomie</li> <li>. Solution servant à la fabrication de préparations telles que le Millian solution alcoolique et l'alcool salicylé dosé à 1% m/v</li> <li>. Antiseptie du cordon ombilical</li> <li>. En chirurgie enfant et consultations externes pour les cytologies urinaires</li> <li>. Antiseptie de la peau saine</li> <li>. Antiseptique majeur bactéricide à large spectre (antiseptie de la peau saine et muqueuse avant actes de petite chirurgie en urologie et pédiatrie)</li> <li>. Alcoolisation du nerf n°5 dans les névralgies faciales</li> <li>. Chirurgie de l'épithélium cornéen</li> <li>. Alcoolisation de kystes hépatiques et neurolyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Sympatholyse chimique en neurologie</li> <li>. Traitement des tumeurs kystiques par injection intra-kystique</li> <li>. Injection intra-tumorale</li> <li>. Antidote des intoxications au méthanol, aux glycols et aux éthers mono alkylés</li> </ul>	<p>« Indispensable » : dans la sympatholyse chimique en neurologie et dans le traitement des tumeurs kystiques par injection intra-kystique et injection intra-tumorale</p> <p>« Non indispensable » : dans l'indication antidote des intoxications au méthanol, aux glycols et aux éthers mono alkylés du fait de la disponibilité dans le cadre d'AMM de la spécialité, Fomépizole AP-HP, 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p>
<b>Amiloride</b>	Solution pour instillation nasale de 1,5 mg / ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Diagnostic de la mucoviscidose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Diagnostic de la mucoviscidose</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Amiodarone</b>	Gélule de 5 mg à 50mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Insuffisance cardiaque</li> <li>. Tachycardie paroxystique du nourrisson</li> <li>. Troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire</li> <li>. syndrome du QT long congénital</li> <li>. Prévention des récives des tachycardies ventriculaires, supraventriculaires et des fibrillations ventriculaires</li> <li>. Antiarythmique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Troubles du rythme</li> </ul>	« Indispensable »

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
<b>Arginine (chlorhydrate)</b>	Solution pour perfusion 6,25 % (m/V) AP-HP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exploration de la fonction somatotrope (test de stimulation de la GH)</li> <li>Traitement de l'hyperammoniémie liée à une anomalie métabolique congénitale sévère.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>exploration de la fonction somatotrope (test de stimulation de la GH)</li> <li>traitement de l'hyperammoniémie liée à une anomalie métabolique congénitale sévère.</li> </ul>	« Indispensable » dans les situations où la spécialité L-Arginine hydrochlorid baxter 21%, solution injectable, disponible dans le cadre d'ATU, n'est pas adaptée.
<b>Azathioprine</b>	Gélule de 12,5 mg, 15 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention du rejet de greffe et maladie auto-immune (Crohn)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention du rejet de greffe et maladie auto-immune (Crohn)</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Béthanéchol</b>	Comprimé de 1 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reflux gastro-œsophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reflux gastro-œsophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Bétaxolol</b>	Gélule de 0,5 mg à 8,75 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertension artérielle et traitement préventif des crises d'angine de poitrine survenant à l'effort</li> <li>Test au betaxolol (test de stimulation endocrinien) permettant de connaître la réponse de l'antéhypophyse pour la sécrétion d'hormone de croissance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exploration de l'axe somatotrope chez l'enfant</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Bicarbonate de sodium</b>	Gélule de 125 mg, 250 mg, 500 mg et 1 g	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correction des troubles ioniques avec acidose</li> <li>En association avec le méthotrexate (risque d'acidose) dans des protocoles de chimiothérapie</li> <li>Correction d'une hyponatrémie par voie orale</li> <li>Alcalinisant</li> <li>Corrections des acidoses métaboliques aiguës et chroniques</li> <li>Insuffisance rénale chronique</li> <li>Acidose métabolique (dysfonctionnement rénal, dialyse)</li> <li>Tubulopathie : perte de sodium et/ou bicarbonate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Corrections des acidoses métaboliques chroniques</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Bisoprolol</b>	Gélule de 0,625 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de l'hypertension, prophylaxie des crises angineuses en pédiatrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de l'hypertension, prophylaxie des crises angineuses en pédiatrie</li> </ul>	« Indispensable »

(1) Les préparations en caractère gras sont réalisées en tout ou partie en pédiatrie.

(2) L'évaluation du caractère « indispensable » est effectuée au regard de la définition de la préparation hospitalière selon la méthodologie décrite à l'annexe 3. Il ne s'agit pas d'une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la PH ni du rapport bénéfice/risque de cette PH.

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
<b>Caféine (citrate de)</b>	Solution buvable de 1 mg / ml, 2 mg / ml et 5 mg / ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Apnée du nouveau-né (traitement),</li> <li>. Traitement préventif des apnées du prématuré, systémique chez les nouveau-nés de moins de 33 semaines,</li> <li>. Traitement curatif des apnées idiopathiques du prématuré et des apnées symptomatiques du prématuré ou du nouveau-né à terme</li> </ul>	Apnée du nouveau-né	« Indispensable »
<b>Captopril</b>	Gélule de 0,5 mg à 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Insuffisance cardiaque et cardiopathie congénitale</li> <li>. Hypertension artérielle,</li> <li>. Insuffisance cardiaque congestive.</li> <li>. Shunts, myocardiopathies dilatées</li> <li>. Insuffisance cardiaque sur malformation congénitale</li> <li>. Vasodilatateur</li> <li>. Diurétique</li> <li>. Communication interventriculaire opérée</li> <li>. Hypertension artérielle pulmonaire</li> <li>. Myocardiopathies congestives</li> <li>. Cardiopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hypertension artérielle</li> <li>. Insuffisance cardiaque</li> </ul>	« Indispensable » chez <u>les prématurés et les nouveau-nés de moins de 8 semaines</u> , en raison de la présence d'acide benzoïque dans le Capoten®, solution buvable, disponible dans le cadre d'ATU
<b>Carmin de cochenille</b>	Gélule 2,5 mg et de 50 mg à 500 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Test digestif : mesure de la rapidité du transit</li> <li>. Etude des anomalies de l'absorption ou de la digestion des lipides.</li> <li>. Test diagnostique des allergies aux colorants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Test digestif : mesure de la rapidité du transit</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Carvedilol</b>	Gélule de 0,5 mg, 1 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Insuffisance cardiaque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Insuffisance cardiaque</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Céfuroxime</b>	Solution stérile de CEFUROXIME sodique à 1 pour cent (10 mg/ml) pour injection intracaméculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Prévention des endophtalmies après chirurgie de la cataracte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Prévention des endophtalmies après chirurgie de la cataracte</li> </ul>	« Indispensable »
Chlorure de sodium	Solution à 30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement antiparasitaire contre les douves (kystes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Exérèse du kyste hydatique</li> </ul>	« Indispensable »

## ANNEXE 2

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
<b>Chlorure de Sodium</b>	Gélule de 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tubulopathie</li> <li>. Correction d'une hyponatrémie par voie orale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tubulopathie</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Ciclosporine</b>	Collyre, 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Prévention et traitement du rejet de greffe de cornée chez le sujet à risque, du GVH et des keratoconjunctivites vernaes (2%)</li> <li>. Rejet de greffe de cornée quand le collyre à 2% ne peut pas être utilisé (dosage trop élevé, mauvaise tolérance, enfant) (0.5%)</li> <li>. Traitement des maladies auto-immunes du globe oculaire et de ses annexes (0.5%)</li> <li>. Traitement des sécheresses oculaires sévères, d'origine immunologique ou non, rebelles aux thérapeutiques classiques actuellement commercialisés (0,1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. prévention et traitement du rejet de greffe de cornée chez le sujet à risque, du GVH et des keratoconjunctivites vernaes (dosage à 1% et 2%)</li> <li>. rejet de greffe de cornée quand le collyre à 2% ne peut pas être utilisé (dosage trop élevé, mauvaise tolérance, enfant) (dosage à 0.5%)</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Citrulline</b>	Gélule de 100 mg et 500 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement des déficits des enzymes du cycle de l'urée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement des déficits des enzymes du cycle de l'urée</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Clobazam</b>	Gélule de 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 4 mg, 7,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement de l'épilepsie</li> <li>. Traitement anxiolytique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement de l'épilepsie.</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Clonidine</b>	Gélule de 0,015 mg ; 0,02 mg ; 0,02368 mg ; 0,024 mg ; 0,025 mg ; 0,028 mg	<p>Exploration de la sécrétion de l'hormone de croissance en association au betaxolol,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. retard de croissance : déficit en hormone de croissance à valider</li> </ul>	<p>Exploration de la sécrétion de l'hormone de croissance</p>	« Indispensable »
<b>Cystéamine Chlorhydrate</b>	Poudre et solvant pour collyre en solution	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Cystinose oculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Cystinose oculaire</li> </ul>	« Indispensable »

(1) Les préparations en caractère gras sont réalisées en tout ou partie en pédiatrie.

(2) L'évaluation du caractère « indispensable » est effectuée au regard de la définition de la préparation hospitalière selon la méthodologie décrite à l'annexe 3. Il ne s'agit pas d'une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la PH ni du rapport bénéfice/risque de cette PH.

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
<b>Décontamination digestive :</b>  <b>*ColiTobra :</b> <b>Colistine + Tobramycine</b>  <b>*Coli Genta Vanco :</b> <b>Colistine + Gentamycine + Vancomycine</b>  <b>* Coli Genta Kana</b> <b>Colistine + Gentamycine + Kanamycine</b>	Gélule	. Décontamination microbienne du tube digestif : prévention des infections dans les situations de déficit immunitaire, notamment chez les patients greffés	. Décontamination microbienne du tube digestif : prévention des infections dans les situations de déficit immunitaire, notamment chez les patients greffés  Formule retenue dans la mise au point de l'Afssaps : Polymyxine E (Colistine) ou Polymyxine B + Gentamicine	« Indispensable »
<b>Diltiazem (chlorydrate de)</b>	Gélule de 10 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 50 mg	. Cardiologie (indication non précise dans les déclarations)	. Troubles du rythme	Indispensable »
<b>Disopyramide</b>	Gélule de 50 mg, 60 mg, 62,5 mg, 80 mg	. Prévention des récurrences de tachycardie ventriculaire et de tachycardie supra-ventriculaire en pédiatrie	. Troubles du rythme	Indispensable »
<b>Enalapril (maleate d')</b>	Gélule de 1 mg	. Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque	. Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque	« Indispensable »
<b>Fer (sulfate ferreux ou fumarate ferreux)</b>	Gélule de 0,33 mg à 5 mg, en fer élément (provenant du sulfate ou du fumarate)	. Traitement préventif ou curatif de l'anémie par carence martiale du prématuré, du nouveau-né, du nourrisson ou de l'enfant	. Traitement préventif ou curatif de l'anémie par carence martiale du prématuré, du nouveau-né, du nourrisson ou de l'enfant.	« Indispensable »
<b>Flecainide (acétate de)</b>	Gélule de 2 mg, 3 mg, 5 mg, 6 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg	. CARDIOLOGUE – PEDIATRE (indication non précise dans les déclarations)	. Troubles du rythme	« Indispensable »

## ANNEXE 2

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
<b>Fludrocortisone (Gélule et Comprimé)</b>	* Comprimé de 10µg et 50µg * Gélule de 5 µg à 45 µg	. Traitement substitutif de l'insuffisance cortico-surrénalienne primaire ou secondaire . Insuffisance surrénalienne primitive (maladie d'Addison) ou d'origine hypophysaire, bloc en 11 et 21 beta-hydroxylase . Hyperplasie des surrénales	. Traitement substitutif de l'insuffisance cortico-surrénalienne primaire ou secondaire	Comprimé de 10 µg et gélules de 5 à 45 µg : « Indispensable »
<b>Fluindione</b>	Gélule de 7 mg	. Prothèse valvulaire mécanique, thromboses. Relais de l'héparinothérapie, traitement préventif et curatif de la maladie thromboembolique en pédiatrie.	. Maladie thromboembolique - Thromboses	« Indispensable »
<b>Gluconate de Calcium</b>	Gel à 2,5%	. Traitement des brûlures par l'acide fluorhydrique	. Traitement des brûlures par l'acide fluorhydrique	« Indispensable »
<b>Glycine</b>	Gélule de 500 mg	. Traitement de l'acidémie isovalérique	. Traitement de l'acidémie isovalérique	« Indispensable »
<b>Hydrate de chloral</b>	Solution rectale	. Sédation de l'enfant avant examen de radiologie	. Sédation de l'enfant avant examen de radiologie	Compte tenu de la mise à disposition dans le cadre d'ATU des spécialités - Chloralhydrat-rectiole® 600 mg, solution rectale, contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 kg et - Nervifène 100 mg/ml, solution buvable, PH « Indispensable » chez les enfants de moins de 12 kg pour lesquels la forme buvable n'est pas utilisable.
<b>Hydrochlorothiazide</b>	Gélule de 0,5 mg à 25 mg	. Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques dans le cadre de dysplasie bronchopulmonaire œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique . Hypertension pulmonaire primitive, bronchodysplasie	. Hypertension artérielle . Insuffisance cardiaque . Rétention hydrosodée . Hypertension pulmonaire primitive	« Indispensable »

(1) Les préparations en caractère gras sont réalisées en tout ou partie en pédiatrie.

(2) L'évaluation du caractère « indispensable » est effectuée au regard de la définition de la préparation hospitalière selon la méthodologie décrite à l'annexe 3. Il ne s'agit pas d'une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la PH ni du rapport bénéfice/risque de cette PH.

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
<b>Hydrocortisone</b>	Gélule de 0,5 mg à 9 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Insuffisance surrénalienne</li> <li>. Insuffisance rénale primitive, Insuffisance surrénale d'origine hypophysaire, hyperplasie congénitale de surrénales</li> <li>. Insuffisance surrénalienne néonatale, primitive (maladie d'Addison) ou d'origine hypophysaire; bloc en 21 et 11 bêta-hydroxylase</li> <li>. Traitement de l'insuffisance surrénale chronique</li> <li>. Insuffisance surrénalienne, déficit en bêta 1 hydroxylase</li> <li>. Autres maladies de la glande surrénale</li> <li>. Anti-inflammatoire utilisé chez les nourrissons et les enfants</li> <li>. Prévention des formes sévères de dysplasie bronchopulmonaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Insuffisance surrénale et insuffisance surrénale fonctionnelle du prématuré</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Ipecacuanha (extrait d') (fluide)</b>	Sirop de 7 g / 100 g, 42 g / 500 g, 10g, 20g, 0,15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Emétique utilisé en médecine pédiatrique en cas d'intoxication.</li> <li>. Vomitif : évacuation digestive d'urgence chez un intoxiqué conscient (pédiatrie).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Ingestion récente d'un toxique fortement lésionnel</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Isoleucine</b>	Gélule de 50 mg et 100 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Leucinose</li> <li>. Exploration de la voie du catabolisme de l'isoleucine</li> <li>. Leucinose : réintroduction progressive de cet acide aminé après les phases de décompensation de la maladie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Leucinose</li> <li>. Exploration de la voie du catabolisme de l'isoleucine</li> <li>. Leucinose : réintroduction progressive de cet acide aminé après les phases de décompensation de la maladie</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Kreb's Hepes A et B stérile</b>	Solution	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Diagnostic de la mucoviscidose par voie intra-nasale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Diagnostic de la mucoviscidose par voie intra-nasale</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Labetalol</b>	Gélule de 25 mg,	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hypertension artérielle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hypertension artérielle</li> </ul>	« Indispensable »
Lactate de sodium	Solution à 11,2%	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Intoxications et surdosages médicamenteux (aux antidépresseurs tricycliques)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Intoxications et surdosages médicamenteux (aux antidépresseurs tricycliques)</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Levodopa</b>	Gélule de 10 mg, 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Epilepsie, maladie neurologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Epilepsie</li> </ul>	« Indispensable »

## ANNEXE 2

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Lugol	Solution à 1% à 5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Colposcopie</li> <li>. Saturation de la thyroïde avant une scintigraphie au MIBG</li> <li>. Test de la fonction thyroïdienne</li> <li>. Prise en charge préopératoire chez les patients en hyperthyroïdies</li> <li>. Dépistage des lésions du col utérin par coloration</li> <li>. Antiseptique décongestionnant résolutif pour examen du col utérin en badigeonnage</li> <li>. Coloration des tumeurs œsophagiennes (endoscopie digestive)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Colposcopie, dépistage des lésions précancéreuses du col utérin par coloration</li> </ul>	« Indispensable »
Mélange de Bonain (cocaïne + menthol + phénol officinal)	Solution pour instillation nasale (1 g + 1 g + 1 g)	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Anesthésique topique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Anesthésique topique</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Mélatonine</b>	Gélule de 1 ; 1.5 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6 ; 8 ; 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Troubles du sommeil dans certains syndromes neurologiques</li> <li>. Troubles du sommeil dû à une inversion du cycle circadien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Troubles du sommeil dans certains syndromes neurologiques</li> <li>. Troubles du sommeil dû à une inversion du cycle circadien</li> </ul>	« Indispensable » lorsque le dosage ou la forme pharmaceutique de la spécialité CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée, ne sont pas adaptés.
<b>Mercaptopurine</b>	Gélule de 1 mg à 45 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement de Leucémie aiguë LAL et LAM et Leucémie Myéloïde Chronique histiocytose X</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement de Leucémie aiguë LAL et LAM et Leucémie Myéloïde Chronique histiocytose X</li> </ul>	« Indispensable » lorsque le dosage ou la forme pharmaceutique de la spécialité MERCAPTOPURIN-MEDICE 10 mg, comprimé, disponible dans le cadre d'ATU, ne sont pas adaptés.
<b>Méthacholine (chlorure)</b>	Solution pour inhalation par nébuliseur de 1 mg/ml à 64 mg/ml et de 100 mg/2 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Test de provocation bronchique en exploration fonctionnelle respiratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Test de provocation bronchique en exploration fonctionnelle respiratoire</li> </ul>	« Indispensable »

(1) Les préparations en caractère gras sont réalisées en tout ou partie en pédiatrie.

(2) L'évaluation du caractère « indispensable » est effectuée au regard de la définition de la préparation hospitalière selon la méthodologie décrite à l'annexe 3. Il ne s'agit pas d'une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la PH ni du rapport bénéfique/risque de cette PH.

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
<b>Methotrexate</b>	Gélule de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques</li> <li>. Rhumatisme chronique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques</li> <li>. Rhumatisme chronique</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Methylphenidate</b>	Gélule de 5 mg, 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Neuro fibromatose de type I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Neuro fibromatose de type I</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Metoprolol</b>	Gélule de 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 22 mg, 125 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Troubles du rythme, Hypertension artérielle, Hypertonie vagale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Troubles du rythme, Hypertension artérielle</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Mexiletine chlorhydrate</b>	Gélule de 100 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Antiarythmique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement des syndromes myotoniques et dans le QTlong de type 3.</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Morphine</b>	Solution buvable à 1 mg/ml Gélule de 0,5 mg à 5 mg LP	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible</li> <li>. Prise en charge du syndrome de sevrage du nouveau-né de mère toxicomane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible</li> <li>. Prise en charge du syndrome de sevrage du nouveau-né de mère toxicomane</li> </ul>	« Indispensable » chez le nourrisson de moins de 6 mois en l'absence de spécialités avec AMM présentant un dosage adapté.
<b>Nadolol</b>	Gélule de 1 mg à 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement de l'hypertension réduction ou prévention du trouble du rythme pédiatrie HTA, Insuffisance cardiaque, syndrome du QT long congénital tachycardie supraventriculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement de l'hypertension réduction ou prévention du trouble du rythme pédiatrie HTA, Insuffisance cardiaque, syndrome du QT long congénital tachycardie supraventriculaire</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Nicardipine</b>	Gélule de 0,5 mg à 15 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hypertension artérielle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hypertension artérielle</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Oméprazole</b>	Gélule de 1 mg à 5 mg Suspension buvable à 1 mg/ml et 2 mg/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Œsophagite érosive ou ulcéralive symptomatique par reflux gastro-œsophagien</li> <li>. Régurgitations, RGO après échec à la ranitidine</li> <li>. Affection périnatale (régurgitation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Œsophagite par reflux gastro-œsophagien.</li> </ul>	« Indispensable »

## ANNEXE 2

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
<b>Phénol aqueux</b>	Solution à 1/15ème	. Agent neurolytique d'action sympatholytique pour des sympathectomies chimiques	. Agent neurolytique d'action sympatholytique pour des sympathectomies chimiques.	« Indispensable »
<b>Phénol glycérine</b>	Solution à 7% et 10%	. Utilisé dans le cadre de la douleur en cancérologie : - neurolyse des blocs sympathiques - neurolyse des blocs périphériques - traitement des spasticités sévères et des douleurs rebelles au traitement. Possède une action moins destructrice pour les tissus en raison de sa densité élevée qui favorise le maintien du produit au site d'injection	. Neurolyse des blocs sympathiques . Neurolyse des blocs périphériques	« Indispensable »
<b>Pilocarpine</b>	Solution pour iontophorèse, 0,64 mg / ml	. Test à la sueur pour diagnostic mucoviscidose	. Test à la sueur pour diagnostic mucoviscidose	« Indispensable »
Potassium Perchlorate	Gélule de 100 mg et 200 mg	. Hyperthyroïdie liée à la prise d'iode . Exploration des troubles de l'organification . Blocage de la thyroïde lors d'explorations scintigraphiques	. Hyperthyroïdie liée à la prise d'iode . Exploration des troubles de l'organification . Blocage de la thyroïde lors d'explorations scintigraphiques	« Indispensable »
<b>Procarbazine</b>	Gélule de 10 mg, 20 mg	. Maladie de Hodgkin	. Maladie de Hodgkin	« Indispensable »
<b>Sildenafil</b>	Gélule de 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg	. Traitement de l'hyper tension artérielle pulmonaire	. Traitement de l'hyper tension artérielle pulmonaire	« Indispensable »
<b>Solution nasale adrénaline</b>	Solution pour instillation nasale de 0,5 mg / 10 ml	. Traitement de la rhinite obstructive en pédiatrie	. Traitement de la rhinite obstructive en pédiatrie	« Indispensable »
<b>Sotalol (chlorhydrate de)</b>	Gélule de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg	. Hypertension artérielle essentielle, réduction ou prévention des troubles du rythme	. Troubles du rythme	« Indispensable »

(1) Les préparations en caractère gras sont réalisées en tout ou partie en pédiatrie.

(2) L'évaluation du caractère « indispensable » est effectuée au regard de la définition de la préparation hospitalière selon la méthodologie décrite à l'annexe 3. Il ne s'agit pas d'une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la PH ni du rapport bénéfice/risque de cette PH.

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation <sup>(1)</sup>	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat <sup>(2)</sup> de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
<b>Spironolactone</b>	Gélule de 0,5 mg à 15 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Rétention hydrique du prématuré</li> <li>. Traitement diurétique</li> <li>. Diurétique anti-aldostérone</li> <li>. Hypertension maligne</li> <li>. Oedèmes récidivants</li> <li>. Hypertension artérielle</li> <li>. Insuffisance cardiaque</li> <li>. Rétention hypersodée, HTA essentielle, dysplasie bronchopulmonaire, hyperaldostérolisme primaire ou réactionnel à tout traitement diurétique efficace, états œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostérolisme secondaire (œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque, ascite cirrhotique, syndrome néphrotique), myasthénie (en traitement adjuvant des anticholinestérasiques).</li> <li>. Prise en charge de l'œdème pulmonaire secondaire à un traitement par surfactant pulmonaire chez le prématuré.</li> <li>. Insuffisance cardiaque sur malformation congénitale</li> <li>. Dysplasie bronchopulmonaire</li> <li>. Syndrome œdémateux du prématuré et de l'enfant</li> <li>. Rétention hydrosodée, hyperaldostéronisme, dysplasie bronchopulmonaire de l'enfant</li> <li>. Œdème, Bronchodysplasie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Insuffisance cardiaque</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Thioguanine</b>	Gélule de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 45 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Topiramate</b>	Gélule de 2,5 mg, 5 mg, 7 mg, 10 mg, 11 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Syndrome épileptique, Traitement de l'épilepsie généralisée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Syndrome épileptique, Traitement de l'épilepsie généralisée</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Valine</b>	Gélule de 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Leucinose, acidoses organiques (methylmaloniques et propioniques)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Leucinose, acidoses organiques (methylmaloniques et propioniques)</li> </ul>	« Indispensable »
<b>Vigabatrine</b>	Gélule de 350 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Antiepileptique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Antiepileptique</li> </ul>	« Indispensable »

## **ANNEXE 3**

### **Préparations hospitalières pouvant être remplacées par des spécialités disponibles dans le cadre d'une AMM ou ATU**

Actuellement, en raison de l'absence en France de spécialités pharmaceutiques disponibles ou adaptées et afin de permettre le traitement de certains patients, des préparations hospitalières sont réalisées par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) d'un établissement de santé ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé (cf. article L.5121-1 du Code de la santé publique).

Cependant, des spécialités pharmaceutiques contenant la même substance active et pouvant répondre au besoin thérapeutique sont disponibles dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU). Le tableau ci-dessous propose une liste des spécialités disponibles dans ce cadre.

Pour rappel, l'ATU est une procédure dérogatoire à l'AMM et ne concerne donc que l'utilisation de la spécialité pharmaceutique sans aucune modification ultérieure.

Lorsque la spécialité disponible en ATU n'est pas adaptée à la posologie prescrite et qu'une préparation magistrale est réalisée, l'Afssaps recommande de la réaliser non pas à partir de la spécialité disponible en ATU mais à partir de la matière première à usage pharmaceutique lorsque cette dernière est disponible (sinon, il convient de demander une autorisation d'importation dûment justifiée).

- Les spécialités figurant en italique ne font plus l'objet d'ATU.

<b>Substance active de la préparation hospitalière</b>	<b>Spécialités pouvant remplacer la préparation hospitalière dans le cadre d'une AMM</b>	<b>Spécialités pouvant remplacer la préparation hospitalière dans le cadre d'ATU (nominative ou de cohorte)</b>	<b>Commentaires</b>
<b>3.4 diaminopyridine</b>		FIRDAPSE 10 mg, comprimé sécable	Cf. lettre aux professionnels de santé <sup>3</sup> diffusée par l'Afssaps.
<b>acide folique</b>		LEXPEC 2.5 mg/5 ml, solution buvable FOLICARE 0.4 mg/5 ml, solution buvable	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>acide ursodésoxycholique</b>		URSOFALK 50 mg/ml, suspension buvable <sup>1</sup>	Contient de l'acide benzoïque <sup>1</sup> Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>arginine chlorhydrate</b>		L-ARGININE HYDROCHLORID BAXTER 21 %, solution injectable	Cette spécialité contient une forte concentration en arginine chlorhydrate.
<b>baclofène</b>		LIORESAL 5 mg/5 ml, solution buvable	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>busulfan</b>	BUSILVEX 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion		Extension d'indication en pédiatrie
<b>capsaïcine</b>		ZOSTRIX 0.025% crème ZOSTRIX HP 0.075% crème	
<b>captopril</b>		CAPOTEN 5 mg/ml, solution buvable <sup>1</sup>	Contient de l'acide benzoïque <sup>1</sup> . Chez l'enfant, prévoir un système doseur adapté au volume prescrit. Cette spécialité n'est plus fabriquée par le laboratoire.

<b>ciclosporine</b>		RESTASIS 0,05%, collyre	
<b>citrate de potassium</b>		UROCIT-K 5 meq (540 mg), comprimé UROCIT-K 10 meq (1080 mg), comprimé	
<b>dexaméthasone</b>		DEXSOL 2 mg/5 ml, solution buvable	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit
		NEODEX 40mg, comprimé sécable	
<b>diazoxide</b>		PROGLYCEM 50 mg/ml, solution buvable <sup>1</sup>	Contient de l'acide benzoïque <sup>1</sup> .
<b>éthionamide</b>		TRECTOR 250 mg, comprimé	
<b>fer (sulfate ferreux)</b>	Fer AP-HP 0.5 mg, gélule		
<b>fludrocortisone</b>	FLUDROCORTISONE AP-HP 50 microgrammes, comprimé sécable		
<b>furosémide</b>	LASILIX 10 mg/ml, solution buvable		
<b>hydrate de chloral</b>		<i>CHLORALHYDRAT-Rectiole 600 mg, solution rectale</i>	Cette spécialité ne fait plus l'objet d'ATU mais est disponible dans le cadre d'une autorisation d'importation. Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 kg (mention RCP allemand).
		NERVIFENE 100 mg/ml, solution buvable	Cf lettre aux prescripteurs <sup>2</sup> diffusée par l'Afssaps. Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>indométacine</b>		INDOCIN 25 mg/5 ml, suspension buvable	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.

		INDO-PAED 25 mg/5 ml, suspension buvable	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>isoniazide</b>		PMS-ISONIAZID 10 mg/ml, solution buvable	Cette spécialité remplace ISOTAMINE 10 mg/ml, solution buvable qui n'est plus fabriquée par le laboratoire. Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>lévamisole</b>		ELMISOL 5 mg, comprimé pelliculé ELMISOL 10 mg, comprimé pelliculé ELMISOL 25 mg, comprimé pelliculé ELMISOL 50 mg, comprimé pelliculé	
<b>lévétiracétam</b>	KEPPRA 100 mg/ml, solution buvable		
<b>mélatonine</b>	CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée		Cette spécialité est désormais disponible dans le cadre de son AMM
<b>mercaptopurine</b>		MERCAPTOPURIN-MEDICE 10 mg, comprimé	
<b>morphine</b>	Plusieurs spécialités de morphine sous forme de solution buvable sont commercialisées.		Pour plus d'informations, se reporter au répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'Afssaps.
<b>nifédipine</b>		NIFEDIPINE RATIOPHARM 20 mg/ml, solution buvable	Cette spécialité remplace l'APRICAL LOSUNG 20 mg/ml, solution buvable qui n'est plus disponible dans le cadre d'ATU
<b>nitrazépam</b>		SOMNITE, suspension buvable	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>nitrofurantoïne</b>		FURADANTIN 25 mg/5 ml, suspension orale	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.

<b>oxybutynine</b>		DITROPAN 1 mg/ml, solution buvable	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>phénytoïne</b>		EPANUTIN 6 mg/ml, suspension buvable	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>propranolol</b>		SYPROL 5 mg/5ml, solution buvable SYPROL 10 mg/5ml, solution buvable SYPROL 50 mg/5ml, solution buvable	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
		CHLORHYDRATE DE PROPRANOLOL PIERRE FABRE DERMATOLOGIE 3,75 mg/ml, solution buvable	
<b>pyrazinamide</b>		PZA-Ciba 250 mg/5ml, suspension buvable	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>pyridostigmine</b>		MESTINON, sirop	Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.
<b>sodium para-aminosalicylate</b>		PASER 4 g, granulés	
<b>sodium thiosulfate</b>		NATRIUMTHIOSULFAT 10 %, solution injectable NATRIUMTHIOSULFAT 25 %, solution injectable	
<b>tacrolimus</b>	MODIGRAF, granulés pour suspension buvable		
<b>triéthylène tétramine tétrachlorhydrate</b>		TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE 300 mg, gélule	Cette spécialité contient du dichlorhydrate de trientine et non du tétrachlorhydrate <sup>4</sup>
<b>vitamine E</b>		VITAMINE E 100 mg/ml, suspension buvable <sup>1</sup>	Contient de l'acide benzoïque <sup>1</sup> . Prévoir un système doseur adapté au volume prescrit.

	VEDROP 50 mg/ml, solution buvable		
<b>zinc (sulfate)</b>	WILZIN 25 mg, gélule WILZIN 50 mg, gélule		Cette spécialité contient de l'acétate de zinc et non du sulfate de zinc.

<sup>1</sup> Ces spécialités contiennent de l'acide benzoïque. Or, chez les prématurés et les nouveaux-nés de moins de 8 semaines, en raison de l'immaturation des enzymes de métabolisation, il existe un risque d'accumulation d'acide benzoïque avec, pour conséquence, un risque d'augmentation de la bilirubinémie consécutive à son déplacement de l'albumine, pouvant aggraver l'ictère du nouveau-né vers un ictère nucléaire.

<sup>2</sup> Lettre aux prescripteurs concernant les conditions d'utilisation de l'hydrate de chloral, sept.2001

<sup>3</sup> Lettre aux professionnels de santé sur l'utilisation de la 3.4 diaminopyridine, 18/12/2006

<sup>4</sup> pour les correspondances de doses, se référer au PDNS Maladie de Wilson de la HAS, janvier 2008