



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

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

Département de l'évaluation des médicaments
à statut particulier et des essais cliniques
Cellule préparations hospitalières

**RESUME DU
RAPPORT D'ANALYSE DES
PREPARATIONS HOSPITALIERES
DECLAREES A L'AFSSAPS
(période janvier 2004/janvier 2006)**

(article 3 de l'arrêté du 29/12/2003)

SOMMAIRE

Liste des abréviations	4
Introduction	5
Résumé	5
I – DECLARATIONS DES PREPARATIONS HOSPITALIERES	7
I.1 Exigences réglementaires	7
I.2 Moyens mis en œuvre par l’Afssaps	7
I.2.1 Création de la cellule préparations hospitalières de l’Afssaps	7
I.2.2 Guide de déclaration	7
I.2.3 Télédéclaration	8
I.3 Calendrier de déclaration	8
I.3.1 PH réalisées durant les 6 mois suivant la publication de l’arrêté	8
I.3.2 Les nouvelles PH	8
I.3.3 Le bilan biennuel	8
I.4 Les déclarants et les PH déclarées	8
I.4.1 Les PUI et EP/ES déclarant des PH	9
I.4.1.1 Répartition selon la quantité de PH réalisées (mai 2006)	9
I.4.1.2 Répartition régionale des PUI déclarant réaliser des PH (mai 2006)	9
I.4.1.3 PUI et EP/ES réalisant des PH injectables (octobre 2006)	10
I.4.1.4 PUI réalisant des PH destinées à des essais cliniques (octobre 2006)	10
I.4.2 Les PH	10
I.4.2.1 Matières premières et déconditionnement de spécialités	10
I.4.2.1.1 Déconditionnement de spécialités	10
I.4.2.1.2 Fournisseurs de matières premières	10
I.4.2.2 Formes pharmaceutiques (mai 2007)	10
I.4.2.2.1 Les différentes formes pharmaceutiques réalisées	10
I.4.2.2.2 Nombre de formes pharmaceutiques / Nombre de PUI et EP/ES	12
I.4.2.3 Voie d’administration (mai 2006)	12
I.4.2.4 Domaines thérapeutiques (janvier 2007)	13
I.4.2.5 PH réalisées le plus fréquemment et/ou en plus grand nombre d’unités	14
I.4.2.5.1 Les 20 premières PH réalisées par le plus grand nombre de PUI (octobre 2006)	14
I.4.2.5.2 Les 20 premières PH réalisées en plus grand nombre d’unités (juillet 2006)	15
I.4.2.5.3 Les 20 premières PH pédiatriques réalisées par le plus grand nombre de PUI (mars 2007)	15
I.4.2.5.4 Les 20 premières PH pédiatriques réalisées par les PUI et un EP/ES en plus grand nombre d’unités (mars 2007)	16
I.4.2.6 PH communes aux PUI et aux EP/ES (octobre 2006)	17
I.4.2.7 Liste des PH en Nutrition parentérale (mars 2007)	17
I.5 Déclaration des bilans biennuels	17
I.5.1 Exigences réglementaires	17
I.5.2 Difficultés rencontrées	18
I.5.3 Suivi de la déclaration biennale des bilans par les PUI et les EP/ES	18
I.5.4 Analyse des bilans	18
I.5.4.1. PH réalisées et patients traités	18
I.5.4.2. PH cessées (septembre 2006)	18

II - EVALUATION DU CARACTERE « INDISPENSABLE » DES PH DECLAREES AU REGARD DE LA DEFINITION DE LA PH.....	19
II.1 Méthodologie.....	19
II.2 Résultats	19
II.2.1 Liste des PH jugées « indispensables » en juillet 2007	20
II.2.2 Actions futures.....	20
III – AUTRES ACTIONS DE L'AFSSAPS	21
III.1 Traitement des données informatiques.....	21
III.2 Recherche d'alternatives en cas de rupture de stock et de cessation de PH	21
III.3 Evaluation de la sécurité virale des produits biologiques	21
III.4 Evaluation des PH « potentiellement à risque »	22
III.4.1 PH dont la substance active n'est pas inscrite à la pharmacopée	22
III.4.2 Cas de la 3,4-diaminopyridine	22
III.4.3 Cas de l'acide osmique	22
III.5 Autres évaluations en cours : décontamination digestive sélective.....	22
III.6 Enquêtes auprès des PUI	23
III.6.1 Enquête sur les contrôles des PH réalisées au sein des PUI	23
III.6.2 Enquête sur les PH injectables présentées en ampoules dites « pointes fines »	23
III. 7 Facilitation de l'usage des matières premières.....	23
III.8 Information des PUI	24
III.8.1 Informations délivrées aux PUI.....	24
III.8.2 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	24
III.9 Formulaire national.....	25
III.10 Guide des Bonnes Pratiques de Préparation.....	25
V - CONCLUSION	25

ANNEXES :

- Annexe 1 - Tableau des PH de nutrition parentérale
- Annexe 2 - Tableau des PH pouvant être remplacées par des spécialités
- Annexe 3 - Evaluation du caractère indispensable des PH

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADDFMS : Aliment Diététique Destiné à des Fins Médicales Spéciales

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARH : Agence Régionale d'Hospitalisation

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AGEPS : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CIM₁₀ : Classification Internationale des Maladies (10^{ème} édition)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSP : Code de la Santé Publique

DEMEB : Direction de l'Evaluation des Médicaments et des produits Biologiques

DEQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament

DGS : Direction Générale de la Santé

DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

DLC : Direction des Laboratoires et des Contrôles

EP/ES : Etablissement Pharmaceutique au sein d'un Etablissement de Santé

ESPEC : Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques

JORF : Journal Officiel de la République

PH : Préparation Hospitalière

POD : Produits Officinaux Divisés

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

UFCH : Unité de Fabrication et de Contrôles Hospitaliers

INTRODUCTION

Depuis novembre 2004, les pharmaciens hospitaliers ont l'obligation de déclarer à l'Afssaps conformément à l'arrêté du 29 décembre 2003, les préparations hospitalières (PH) qu'ils ont réalisées depuis janvier 2004, ainsi que toute nouvelle PH. Puis, tous les deux ans, ils doivent adresser à l'Afssaps un bilan qualitatif et quantitatif des PH réalisées et cessées pendant la période considérée. L'Afssaps établit tous les deux ans, à l'attention du ministre chargé de la santé, un rapport d'analyse des données issues de ces déclarations.

Le premier rapport, adressé en juillet 2007 à la Direction Générale de la santé (DGS) et à la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), couvre la période de janvier 2004 à janvier 2006. L'Afssaps souhaite partager avec l'ensemble des professionnels concernés, les points les plus importants abordés dans ce premier rapport.

RESUME

Les points à retenir pour cette période sont les suivants :

1/ Concernant les pharmacies à usage intérieur (PUI) et les établissements pharmaceutiques gérés par un établissement public de santé (EP/ES) ayant déclaré des PH :

De novembre 2004 à décembre 2006*, 129 PUI et 2 EP/ES (Ageps et UFCH) ont déclaré réaliser des PH :

- Près de 40% des PUI ont réalisé entre 1 à 10 PH et 3% ont préparé plus de 100 PH chacune ;
- Les 2 EP/ES ont déclaré près de 90 PH chacun ;
- Le plus grand nombre de PUI réalisant des PH se situe dans les régions Ile de France, Provence Alpes Côte d'Azur, Rhône Alpes et Nord Pas de Calais ;
Aucune PUI des établissements de santé des régions Poitou Charente et Corse n'ont réalisé de PH ;
- Les 2 EP/ES ainsi que 21 PUI ont réalisé des préparations injectables,
- Les 2 EP/ES ainsi que 7 PUI ont réalisé des PH de nutrition parentérale,
- Les 2 EP/ES ainsi que 7 PUI ont réalisé des PH utilisées dans le cadre d'essais cliniques.

2/ Concernant les PH réalisées :

- De novembre 2004 à fin mai 2006*, 3190 PH ont été déclarées à l'Afssaps dont 1360 (soit 44%) concernent la pédiatrie, 386 (soit environ 12,5%) concernent la gériatrie et 28 sont préparées dans le cadre d'essais cliniques ;
- 64 PUI ont déclaré avoir cessé 297 PH pendant la période considérée (soit environ 9% des PH déclarées) ;
- Près de 40% des PH déclarées sont obtenues à partir de déconditionnement de spécialités, 60% à partir de matières premières, matières premières fournies par 129 fournisseurs différents ;
- 56% des PH sont présentées sous forme de gélules, 26% sont des solutions ;
- La voie orale est la voie d'administration prédominante ;
- Les principaux domaines thérapeutiques concernés sont les maladies de l'appareil circulatoire [15% des PH (n=487)] et la dermatologie [11% des PH (n=357)] ;
- Au moins 23 000 000 d'unités de PH ont été réalisées pendant les 2 années considérées dont environ 17 000 000 (soit 74%) par un EP/ES et 6 000 000 par des PUI.
- Au moins 340 000 patients ont été traités par des PH pendant les 2 années considérées soit au moins 170 000 patients par an. Ce nombre de patients correspond exclusivement aux unités réalisées par des PUI et non par les EP/ES.

3/ Concernant les actions principales de l'Afssaps :

- L'Afssaps s'attache à évaluer le caractère «indispensable» au regard de la définition de la préparation hospitalière, à savoir qu'une PH ne peut être réalisée qu'en l'absence de spécialité disponible ou adaptée bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU. Il ne s'agit pas ici d'une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la PH, ni d'une évaluation du rapport bénéfice/risque de cette PH.

* les extractions des données déclarées nécessitent parfois un traitement manuel lourd de tri, de comptabilité, de vérification des données, et par conséquent, n'ont pas toutes été effectuées au même instant.

L'évaluation a porté dans un premier temps sur les PH les plus réalisées (en volume et par le plus de PUI) et sur certaines PH réalisées par les EP/ES. En juillet 2007, les PH jugées indispensables selon les critères décrits ci-dessus sont les suivantes :

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

- Acide acétique (solution)
 - Acide borique (solution)
 - **Acide cholique** (gélule)
 - **Acide folique** (gélule)
 - **Amiodarone** (gélule)
 - **Béthanéchol** (gélule, comprimé, solution buvable)
 - **Bétaxolol** (gélule)
 - **Bicarbonate de sodium** (gélule)
 - **Captopril** (gélule) : « indispensable » chez les prématurés et les nouveaux nés de moins de 8 semaines
 - Chlorure de sodium (solution)
 - **Citrulline** (gélule)
 - **Décontamination digestive** (Coli Genta) (gélule)
 - **Dexaméthasone** (gélule)
 - Ethanol (solution)
 - **Fer** (sulfate ferreux ou fumarate ferreux) (gélule)
 - **Fludrocortisone** (gélule et comprimé)
 - **Gluconate de calcium** (gel)
 - **Glycine** (gélule)
 - **Hydrate de chloral** (solution rectale) : « indispensable » chez les enfants de moins de 12 kg
 - **Hydrochlorothiazide** (gélule)
 - **Hydrocortisone** (gélule)
 - **Isoleucine** (gélule)
 - **Kreb's Hepes A et B stérile** (solution)
 - Lactate de sodium (solution)
 - Lugol (solution)
 - **Mercaptopurine** (gélule)
 - **Méthacholine** (solution pour inhalation)
 - **Morphine** (gélule/Solution buvable)
 - **Nadolol** (gélule)
 - **Nicardipine** (gélule)
 - Nitrate d'argent (solution)
 - **Oméprazole** (gélule)
 - Phénol aqueux (solution)
 - Phénol glycérolé (solution)
 - Potassium perchlorate (gélule)
 - **Spirolactone** (gélule)
 - **Valine** (gélule)
- L'Afssaps a mené deux enquêtes auprès des PUI portant :
1. sur les contrôles effectués sur les PH : en moyenne, 36% des PUI interrogées effectuent le dosage de la ou des substance(s) active(s) de la PH ;
 2. sur les PH injectables présentées en ampoules dites « pointes fines » : 5 PUI sur les 114 ayant répondu à l'enquête, réalisent des PH en ampoules dites « pointes fines ».
- L'Afssaps développe l'information des PUI par :
- la mise à disposition d'informations sur son site Internet, notamment :
 - la liste actualisée de spécialités disponibles dans le cadre d'une AMM ou ATU pouvant remplacer les PH ;
 - une liste de questions-réponses reflétant les principales interrogations relatives aux PH et soumises à l'Afssaps ;
 - l'envoi d'un courrier de rapport d'étape en mars 2006, dans le but notamment de favoriser le partage d'information sur les matières premières disponibles ;
 - la diffusion de points d'informations sur l'utilisation de certaines PH (exemple : 3,4-diaminopyridine) ;
 - la participation à des colloques lorsque l'Afssaps est sollicitée par des regroupements de pharmaciens hospitaliers ;

- des réponses individuelles aux questions transmises à l'adresse électronique de l'Afssaps, spécifiquement dédiée aux PH (preparations-hospitalieres@afssaps.sante.fr).

I – DECLARATIONS DES PREPARATIONS HOSPITALIERES

I.1 Exigences réglementaires

Conformément à l'article L.5121-1 (2°) du code de la santé publique (CSP), on entend par préparation hospitalière (PH) tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9.

Les PH sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement.

Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Afssaps, dans des conditions définies par l'arrêté du 29 décembre 2003 qui fixe le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières.

Cette déclaration doit être effectuée dans le délai d'un mois qui suit la réalisation des préparations considérées, par voie électronique ou par courrier, selon un modèle décrit dans l'arrêté suscité.

L'Afssaps peut demander aux pharmaciens concernés toute information complémentaire qu'elle juge nécessaire concernant une ou des préparations hospitalières qu'ils réalisent.

Les pharmaciens doivent déclarer avant l'expiration du 10^{ème} mois suivant la date de publication dudit arrêté l'ensemble des PH réalisées et, pour chacune d'elles, le nombre d'unités produites au cours de la période de six mois suivant cette publication.

Un bilan qualitatif et quantitatif des PH réalisées ainsi que des PH cessées est établi selon un modèle décrit dans l'arrêté par chaque pharmacien susmentionné et ce, tous les deux ans à compter de la date de publication dudit arrêté.

L'Afssaps doit établir tous les deux ans à l'attention du ministre chargé de la santé un rapport d'analyse des données issues des déclarations.

Le résumé du rapport d'analyse de la période janvier 2004-janvier 2006 fait l'objet de ce document.

I.2 Moyens mis en œuvre par l'Afssaps

1.2.1 Création de la cellule préparations hospitalières de l'Afssaps

Afin d'élaborer et de mettre en place le dispositif de déclaration des préparations hospitalières telle que prévue par la législation puis d'évaluer ces PH, l'Afssaps a créé, en 2001, au sein de la Direction de l'Evaluation des Médicaments et des produits Biologiques (DEMEB) et du département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques (ESPEC), une cellule préparations hospitalières.

1.2.2 Guide de déclaration

Afin d'expliciter l'arrêté du 29 décembre 2003, l'Afssaps a établi et diffusé en mai 2004, un guide relatif à la déclaration des PH, également accessible sur son site Internet, (<http://afssaps.sante.fr/htm/3/prephosp/prephosp.pdf>).

1.2.3 Télédéclaration

Pour faciliter et harmoniser les déclarations des PH, l'Afssaps a mis à disposition des déclarants une application de télédéclaration des PH, dénommée PrHosper, accessible sur son site Internet ainsi qu'un manuel d'utilisation et des séquences animées simulant la télédéclaration (<http://afssaps.sante.fr/htm/3/prephosp/manuel.pdf>).

L'application PrHosper permet de nombreuses fonctionnalités pour l'utilisateur, telles que la mise à disposition :

- du référentiel de l'Afssaps des substances actives et des spécialités ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dénommé Codex et comportant plus de 8000 dénominations de substance active et plus de 16 000 dénominations de spécialité et régulièrement mise à jour.
- du référentiel des termes standards de formes pharmaceutiques, élaboré par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM),
- de la classification internationale des maladies (CIM₁₀).

Par ailleurs, l'application permet d'établir de façon quasi-automatique le bilan périodique que les déclarants doivent envoyer tous les 2 ans à l'Afssaps.

L'accès à cette application est sécurisé : il nécessite une inscription préalable de la PUI ou de l'EP/ES, à l'issue de laquelle un identifiant lui est attribué. Muni de cet identifiant et d'un mot de passe personnel, l'utilisateur peut alors accéder à l'application de télédéclaration.

Cette télédéclaration nécessite un encadrement et une assistance technique soutenue auprès des pharmaciens hospitaliers, principalement pendant la phase initiale de déclaration des PH et des bilans. La cellule préparations hospitalières de l'Afssaps a assuré cette assistance auprès des 2/3 des déclarants, soit en raison de problèmes techniques informatiques soit afin de les guider dans leur déclaration.

Seuls deux déclarants, *in fine*, n'ont pas opté pour la télédéclaration et ont transmis leurs déclarations par courrier, alors saisies dans l'application par l'Afssaps.

L'application informatique PrHosper permet à l'Afssaps non seulement d'enregistrer toutes les PH déclarées par les PUI mais aussi d'effectuer des requêtes appropriées et d'établir des statistiques. Une version ultérieure devrait notamment offrir la possibilité aux PUI de partager certaines informations.

1.3 Calendrier de déclaration

1.3.1 PH réalisées durant les 6 mois suivant la publication de l'arrêté

Dans un premier temps, les pharmaciens ont dû déclarer à l'Afssaps toutes les PH réalisées durant les 6 mois suivant la date de publication de l'arrêté en janvier 2004.

Du 2 novembre 2004 au 7 janvier 2005, 117 PUI et 1 EP/ES ont télédéclaré 2800 PH.

1.3.2 Les nouvelles PH

Dans un second temps, les pharmaciens sont tenus de déclarer chaque nouvelle PH réalisée dans un délai d'un mois suivant la réalisation de cette préparation.

1.3.3 Le bilan biennuel

Enfin, les pharmaciens doivent adresser tous les 2 ans à l'Afssaps un bilan périodique qualitatif et quantitatif de toutes les préparations effectuées et de toutes les préparations cessées pendant la période considérée.

1.4 Les déclarants et les PH déclarées

En préambule, il importe de noter que :

- les données sont issues des données saisies directement par les PUI et EP/ES dans l'application informatique PrHosper ;
- les extractions des données déclarées nécessitent parfois un traitement manuel lourd de tri, de comptabilité, de vérification des données, et par conséquent, n'ont pas toutes été effectuées au

même instant. C'est pourquoi la date de chaque extraction est systématiquement précisée dans le présent rapport ;

- une même PH est comptabilisée autant de fois qu'elle est déclarée par autant de PUI ;
- un dosage correspondant à une PH, plusieurs dosages d'une même PH sont comptabilisés comme autant de PH.

I.4.1 Les PUI et EP/ES déclarant des PH

De novembre 2004 à décembre 2006, 129 PUI et 2 EP/ES ont déclaré avoir réalisé des PH.

Les 2 EP/ES sont l'Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris (EP-HP Ageps) et l'Unité de Fabrication et de Contrôles Hospitaliers (UFCH) de Libourne.

I.4.1.1 Répartition selon la quantité de PH réalisées (mai 2006)

Nombre de PH réalisées	Nombre de PUI	Nombre d'EP/ES
1 - 10 PH	52	-
11 - 20 PH	34	-
21 - 30 PH	13	-
31 - 40 PH	8	-
41 - 50 PH	3	-
51 - 60 PH	4	-
61 - 70 PH	2	-
71 - 80 PH	2	-
81 - 90 PH	0	1
91 - 100 PH	4	1
> 100 PH	4	-

Tableau n°1 : Nombre de PH réalisées / Nombre de PUI et d'EP/ES

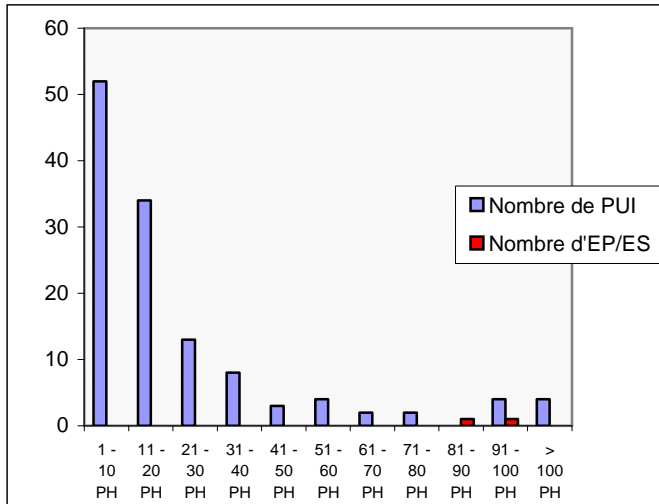
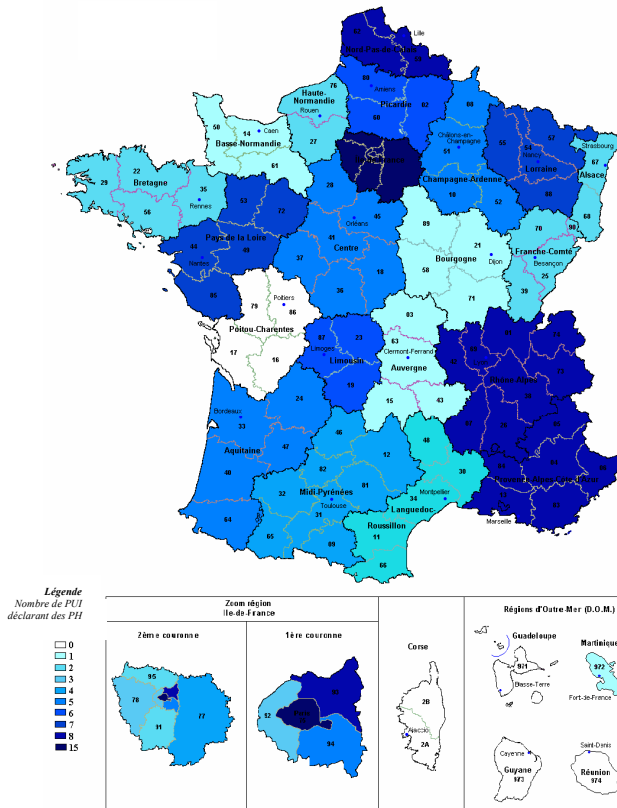


Figure n°1 : Répartition des déclarants selon la quantité de PH réalisées

Près de 40% des PUI réalisent entre 1 à 10 PH et 3% des PUI préparent chacune plus de 100 PH. Les 2 EP/ES ont déclaré près de 90 PH chacun.

I.4.1.2 Répartition régionale des PUI déclarant réaliser des PH (mai 2006)



Carte n°1 : Répartition régionale des PUI déclarant réaliser des PH

Le plus grand nombre de PUI réalisant des PH se situe dans les régions Ile de France, Provence Alpes Cote d'Azur, Rhône Alpes et Nord Pas de Calais, tandis que la Bourgogne, l'Auvergne et la Basse Normandie ont une faible implantation en PUI fabriquant des PH. Aucun établissement dans les régions Poitou Charente et Corse ne comporte de PUI réalisant des PH.

Cette répartition est compatible avec la répartition des PUI autorisées par les ARH au sens de l'article R.5126-9.

I.4.1.3 PUI et EP/ES réalisant des PH injectables (octobre 2006)

Les 2 EP/ES ainsi que 21 PUI réalisent des PH injectables, le plus souvent sous forme de solution injectable ou de solution pour perfusion.

I.4.1.4 PUI réalisant des PH destinées à des essais cliniques (octobre 2006)

Les 2 EP/ES ainsi que 7 PUI ont déclaré avoir réalisé des PH dans le cadre d'essais cliniques.

I.4.2 Les PH

Entre le 2 novembre 2004 et fin mai 2006, 3190 PH ont été déclarées à l'Afssaps.

1360 PH (soit 44%) concernent la pédiatrie, 386 (soit environ 12,5%) concernent la gériatrie et 28 sont préparées dans le cadre d'essais cliniques.

I.4.2.1 Matières premières et déconditionnement de spécialités

I.4.2.1.1 Déconditionnement de spécialités

Près de 40% des PH déclarées sont obtenues à partir de déconditionnement de spécialités, notamment en pédiatrie ; 60% sont réalisées à partir de matières premières.

I.4.2.1.2 Fournisseurs de matières premières

Lorsqu'une PH est réalisée à partir de la matière première, le déclarant a l'obligation de déclarer le fournisseur de cette matière première voire le producteur, lorsqu'il en détient l'information.

Au total, 129 fournisseurs de matières premières ont été déclarés par les PUI et les EP/ES, dont 107 sont situés en France et 22 à l'étranger.

I.4.2.2 Formes pharmaceutiques (mai 2007)

I.4.2.2.1 Les différentes formes pharmaceutiques réalisées

Les formes pharmaceutiques sont regroupées par termes généraux (la liste des « standard terms » élaborée par la DEQM est mise à disposition dans l'application PrHosper comportent plus de 200 termes différents).

Forme pharmaceutique		Nombre de PH	Nombre de PUI	Nombre d'EP/ES
gélule		1640	104	1
solution	application cutanée	281	73	2
	orale	115	54	2
	injectable	173	20	2
	divers ⁽¹⁾	183	63	2
pommade		137	37	0
autre		61	25	2
poudre	orale	41	22	1
	application cutanée	8	4	0
	injectable	1	1	0
	divers ⁽²⁾	6	2	1
sirop		43	26	1
collyre en solution/suspension		51	12	0
crème		42	15	0
liquide		26	9	0
suppositoire		25	13	0
pâte		16	13	0
comprimé ⁽³⁾		22	7	1
gel		12	8	2
suspension	orale	7	7	0
	application cutanée	5	4	0
	divers ⁽⁴⁾	5	4	0
émulsion		8	7	0
collodion		3	1	0
shampooing		2	2	0
colle		2	2	0
adjuvant de bain		1	1	0
cachet		1	1	0
ovule		1	1	0
tampon		1	1	0

Tableau n°2 : Répartition par forme pharmaceutique

(1) divers (solution) : solution gastroentérale, vaginale, buccale, pour lavage auriculaire, pour instillation auriculaire ou nasale, pour iontophorèse, pour gargarisme etc.

(2) divers (poudre) : poudre pour inhalation en gélule, pour instillation endotrachéale, pour collyre en solution.

(3) 7 PUI ont saisi l'item « comprimé » pour la forme pharmaceutique d'une ou plusieurs PH qu'ils réalisent. Le croisement par l'Afssaps, de cette information avec les autres informations saisies pour les PH concernées (notamment la dénomination de la PH « gélule de... ») montre qu'il ne s'agit pas de comprimés.

(4) divers (suspension) : suspension gastroentérale, pour inhalation par nébuliseur, vaginale.

2% des PH déclarées correspondent à des formes pharmaceutiques non prévues dans la liste des « standard terms » (la plupart de ces PH sont destinées à être appliquées sur les muqueuses vaginales).

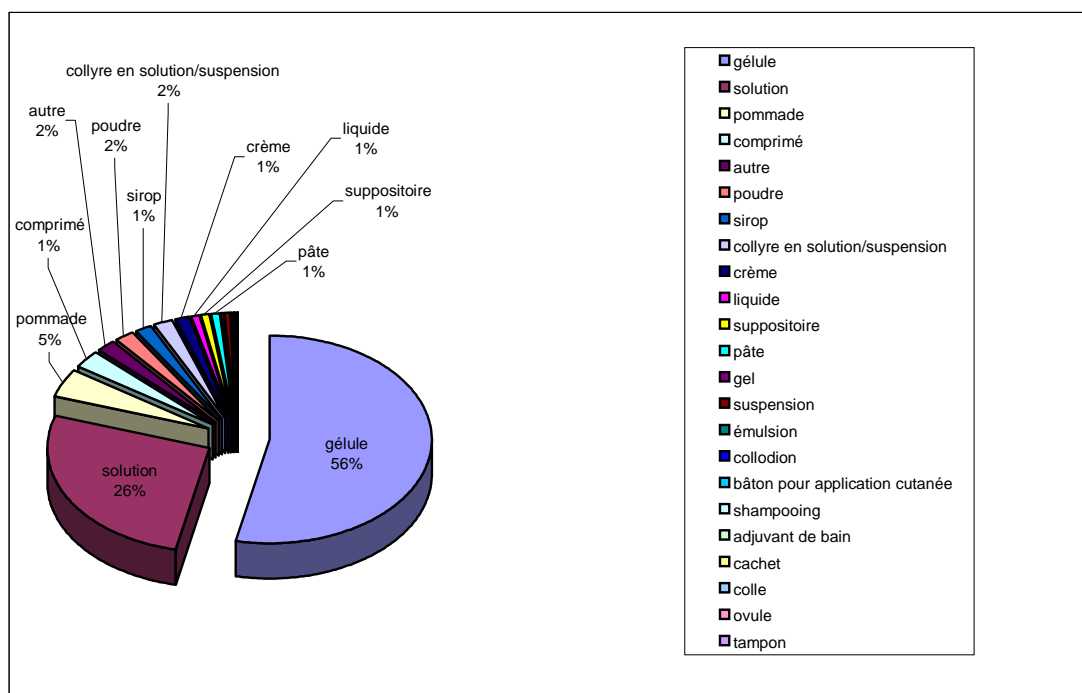


Figure n°2 : Répartition par forme pharmaceutique (Les formes pharmaceutiques représentant moins de 1% des PH n'apparaissent pas sur cette figure).

56% des PH sont présentées sous forme de gélules, 26% des PH sont des solutions.

I.4.2.2.2 Nombre de formes pharmaceutiques / Nombre de PUI et EP/ES

Nombre de formes pharmaceutiques	Nombre de PUI	Nombre d'EP/ES
1	22	-
2	12	-
3	16	-
4	16	-
5	12	-
6	11	-
7	9	-
8	5	-
9	7	-
10	5	-
11	3	-
plus de 11	8	2
TOTAL	126	2

Tableau n°3 : Nombre de formes pharmaceutiques / Nombre de PUI et EP/ES

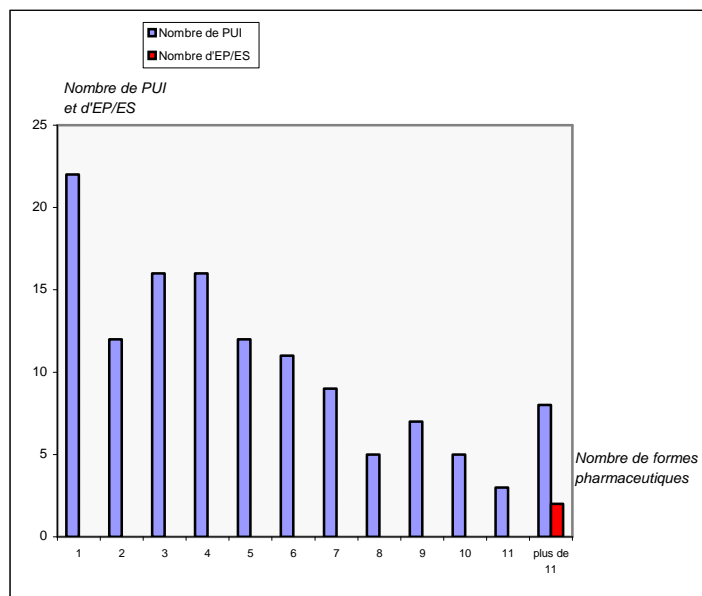


Figure n°3 : Répartition des PUI et EP/ES selon le nombre de formes pharmaceutiques

17% des PUI ne réalisent qu'une seule forme pharmaceutique, 53% préparent 2 à 6 formes différentes et 7% des PUI réalisent au moins 11 formes différentes.

I.4.2.3 Voie d'administration (mai 2006)

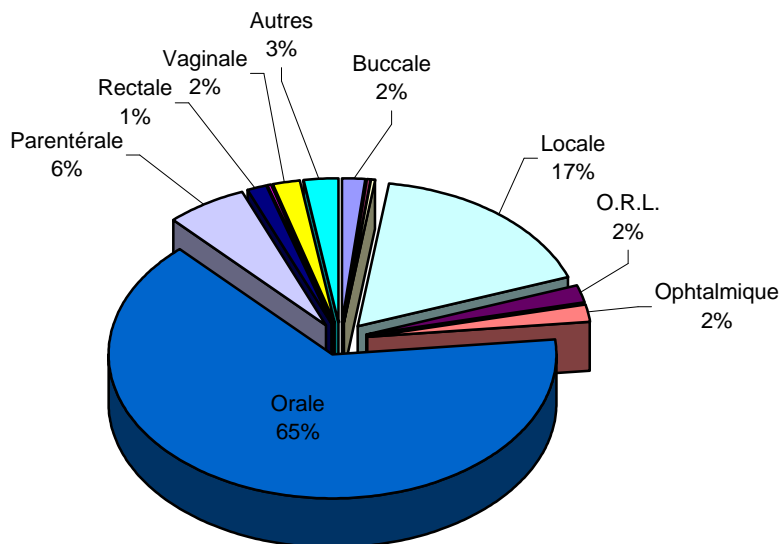


Figure n°4 : Nombre de PH / Voie d'administration

Voie d'administration	Nombre de PH
Orale	2046
Locale	544
Parentérale	184
Autres*	80
O.R.L.	62
Vaginale	60
Ophtalmique	55
Buccale	54
Rectale	38
Urinaire	12
Dentaire	8
Extracorporelle	8

Tableau n° 4 : Nombre de PH/Voie d'administration

*Autres : Solution pour irrigation, Collodion, Shampooing, Adjuvant de bain, Colle et Solution pour dialyse péritonéale
Les voies d'administration représentant moins de 1% des PH n'apparaissent pas sur la figure (dentaire, extracorporelle, urinaire).

La voie orale est la voie d'administration prédominante.

I.4.2.4 Domaines thérapeutiques (janvier 2007)

Afin de faciliter et d'harmoniser la télédéclaration, le premier niveau de la classification internationale des maladies (CIM10) est mis à disposition dans l'application de télédéclaration sous forme de liste déroulante.

Domaines thérapeutiques (CIM 10)	Indications principales	Nombre de PH déclarés	Nombre de PUI
Maladies de l'appareil circulatoire	Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque	487	42
Maladies de la peau et du tissu cellulaire	Antiseptique, kératolytique, émollient	357	61
Maladie endocrinienne, nutritionnelle et métabolique	Insuffisance surrénalienne, nutrition parentérale	331	65
Maladies de l'appareil digestif	Reflux gastro-oesophagien, diagnostic du transit intestinal	234	78
Maladies du système nerveux	Epilepsie, fatigabilité de la sclérose en plaques	159	42
Maladies du sang et des organes	Myélomes, lymphomes, leucémies, anémie en néo-natologie, décontamination digestive en onco-hématologie	143	36
Maladies infectieuses	Tuberculose, toxoplasmose, infection à germes sensibles	133	26
Maladies de l'appareil génito-urinaire	Diagnostic des dysplasies du col utérin (colposcopie), condylomes génitaux	113	48
Troubles mentaux et du comportement	Sédation des enfants avant IRM et scanner, troubles anxieux	80	20
Maladies de l'œil et de ses annexes	Kératites bactériennes et fongiques	72	14
Maladies de l'appareil respiratoire	Toux chez les diabétiques, apnée du nouveau-né	52	28
Symptômes, signes et résultats anormaux	Analgésie du nouveau-né	52	28
Affections dont origine période périnatale	Carence en fer et acide folique du nouveau-né, nutrition parentérale	44	20
Tumeurs	Myélomes, lymphomes	36	14
Lésions traumatiques	Brûlure à l'acide fluorhydrique, émétique, antalgique	31	20
Causes externes de morbidité et de mortalité	Test de réintroduction médicamenteuse	30	7
Maladies de l'oreille et apophyse mastoïde	Lavement du conduit auditif, anesthésie	16	12
Facteurs influent sur état de santé	Pas d'indications principales *	16	7
Maladies du système ostéo-articulaire	Pas d'indications principales *	13	8
Malformations congénitales et anomalies	Pas d'indications principales *	4	4
Grossesse, accouchement et puerpéralité	Pas d'indications principales *	4	3
Autres	Pas d'indications principales *	739	78

Tableau n°5 : Répartition des PH par domaine thérapeutique

* nombreuses indications, ne permettant pas de retenir une indication principale

Le plus grand nombre de PH est réalisée dans le cadre des maladies de l'appareil circulatoire (487 soit 15%) et de la dermatologie (357 soit 11%).

62 % des PUI réalisent des PH pour les maladies de l'appareil digestif.

I.4.2.5 PH réalisées le plus fréquemment et/ou en plus grand nombre d'unités

Figurent ci-dessous les listes :

- des 20 premières PH préparées par le plus grand nombre de PUI (cf. tableau n°6)
 - des 20 premières PH réalisées en plus grand nombre d'unités par les PUI (cf. tableau n°7)
- et spécifiquement pour la pédiatrie, les listes :
- des 20 premières PH pédiatriques préparées par le plus grand nombre de PUI (cf. tableau n°8)
 - des 20 premières PH pédiatriques réalisées en plus grand nombre d'unités (cf. tableau n°9)

I.4.2.5.1. Les 20 premières PH réalisées par le plus grand nombre de PUI (octobre 2006)

Dénomination de la PH	Nombre de PUI la réalisant
Gélule de Carmin de cochenille	54
Gélule de Bicarbonate de sodium	48
Solution d'Acide acétique	47
Soluté de Lugol	46
Gélule de Dexaméthasone	41
Solution de Nitrate d'argent	33
Gélule de Captopril	27
Solution de Fluoresceine (aqueuse ou alcoolique)	26
Eau boriquée	26
Vaseline salicylée	25
Gélule de Spironolactone	24
Gélule et comprimé de 3,4-diaminopyridine	19
Sirop d'Ipécacuanha	16
Sirop et solution rectale d'Hydrate de chloral	14
Gélule d'Amiodarone	14
Solution d'Acide trichloracétique	14
Gélule d'Hydrocortisone	13
Gélule d'Acide ursodésoxycholique	12
Gélules décontaminantes	11
Gélules de Propranolol	10

Tableau n°6 : PH réalisées par le plus grand nombre de PUI

1.4.2.5.2. Les 20 premières PH réalisées en plus grand nombre d'unités par les PUI (Juillet 2006)

Substance active	Forme pharmaceutique de la PH	Nombre d'unités réalisées
Aciclovir *	Solution injectable	461 000
3,4-Diaminopyridine	Gélule	212 339
Captopril	Gélule	159 740
Colistine (Sulfate de) ; Gentamicine (Sulfate de)	Gélule	152 480
Sodium (Bicarbonate de)	Gélule	148 445
Vancomycine (Chlorhydrate de) *	Solution injectable	140 000
Hydrocortisone	Gélule	114 701
Sodium (Chlorure de)	Gélule	97 384
Dexaméthasone (Acétate de)	Gélule	82 783
Morphine (Chlorhydrate de)	Gélule	79 393
Pipéracilline sodique *	Solution injectable	59 500
Spirolactone	Gélule	59 224
Oxazepam	Gélule	58 155
Saccharose	Solution buvable	54 435
Nadolol	Gélule	52 937
Folique (Acide)	Gélule	50 228
Ursodésoxycholique (Acide)	Gélule	47 941
Mercaptopurine	Gélule	47 845
Colistine (Sulfate de); Gentamicine (Sulfate de); Vancomycine (Chlorhydrate de)	Gélule	47 400
Colistine (Sulfate de) ; Gentamicine (Sulfate de) ; Kanamycine (Monosulfate de)	Gélule	45 854

Tableau n°7 : PH réalisées par les PUI en plus grand nombre d'unités

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

1.4.2.5.3 Les 20 premières PH pédiatriques réalisées par le plus grand nombre de PUI (mars 2007)

Dénomination de la PH	Nombre de PUI la réalisant
Gélule de Captopril	25
Gélule de Spirolactone	22
Gélule d'Hydrocortisone	14
Suppositoire de Pentobarbital	11
Gélule de Sulfate et fumarate de Fer	11
Solution de saccharose	10
Gélule de Propranolol	10
Gélule d'Acide folique	9
Sirop et solution rectale d'Hydrate de chloral	9
Gélule d'Acide ursodésoxycholique	9
Gélule d'Amiodarone	9
Gélule et Solution buvable de Ranitidine	9
Gélule de Bétaxolol	9
Gélule de Bicarbonate de sodium	8

Gélule d'Oméprazole	8
Sirop d'Ipécacuanha	7
Gélule de Phénytoïne	7
Gélule d'Hydrochlorothiazide	7
Gélule et Solution buvable de Morphine	7
Gélule de Nadolol	6
Gélule de Nicardipine	6

Tableau n°8 : PH pédiatriques réalisées par le plus grand nombre de PUI

I.4.2.5.4 Les 20 premières PH pédiatriques réalisées en plus grand nombre d'unités (mars 2007)

Substance active et forme pharmaceutique	Forme pharmaceutique de la PH	Nombre d'unités réalisées
Fludrocortisone	comprimé et gélule	10 394 918
Béthanéchol (chlorure)	comprimé et gélule	1 175 315
Diphémanil (méthylsulfate)	comprimé et solution buvable	742 107
Sulfate ferreux et fumarate ferreux	gélule	311 844
Oligo-éléments prématurés	solution injectable	202 000
Captopril	gélule	197 828
Citrulline	gélule	197 640
Glycine	gélule	186 700
Spironolactone	gélule	182 306
Morphine (chlorhydrate de)	solution buvable et gélule	171439
Acide folique	gélule	147 720
Hydrocortisone	gélule	145 384
Oligo-éléments RDR	solution buvable	143 460
Coli-tobra enfants	gélule	92 100
Valine	gélule	80 542
Mercaptopurine	gélule	74 912
Saccharose	solution buvable	66 993
Ursodésoxycholique (acide)	gélule	51 414
Colistine (Sulfate de) ; Gentamicine (Sulfate de) ; Vancomycine (Chlorhydrate de)	gélule	47 400
Sodium (bicarbonate de)	gélule	35 970

Tableau n°9 : PH pédiatriques réalisées en plus grand nombre d'unités

I.4.2.6 PH communes aux PUI et aux EP/ES (octobre 2006)

35 PH sont à la fois préparées par l'un des 2 EP/ES (AGEPS ou UFCH) et par une ou plusieurs PUI.

Substance active et forme pharmaceutique
ACIDE ACETIQUE (solution)
ACIDE BORIQUE (solution pour application cutanée)
ADRENALINE (solution pour perfusion)
ALCOOL ETHYLIQUE DENATURE 70%
BLEU EVANS (solution injectable)
CALCIUM (GLUCONATE DE) (gel)
CITRULLINE (gélules)
CODEINE (sirop)
ETHANOL à 96 pour cent
FERREUX (SULFATE) (gélules)
FLUORESCINE SODIQUE (solution pour application cutanée)
FOLIQUE (ACIDE) (gélule)
GLUCOSE MONOHYDRATE (solution pour perfusion)
HYDRATE DE CHLORAL (solution rectale)
ISOLEUCINE (gélules)
MANNITOL (solution pour perfusion)
METHACHOLINE (CHLORURE DE) (solution pour inhalation)
MORPHINE (CHLORHYDRATE DE) (gélules)
MORPHINE (CHLORHYDRATE DE) (solution buvable)
NITRATE D'ARGENT (solution injectable)
NITRATE D'ARGENT (solution pour application cutanée)
PHENOL AQUEUX (solution injectable)
PHENOL GLYCERINE (solution injectable)
POTASSIUM (BICARBONATE DE) (gélules)
POTASSIUM (CHLORURE) (solution injectable)
POTASSIUM (CITRATE DE) (gélules)
POTASSIUM (PERCHLORATE DE) (gélules)
PYRIMETHAMINE (gélules)
SACCHAROSE (solution buvable)
SODIUM (BENZOATE DE) (solution injectable)
SODIUM (BICARBONATE DE) (solution buccale)
SODIUM (CHLORURE DE) (solution injectable)
SODIUM (THIOSULFATE DE) (solution injectable)
SPIRONOLACTONE (gélules)
VALINE (gélules)

Tableau n°10 : PH communes aux PUI et aux EP/ES

I.4.2.7 Liste des PH de nutrition parentérale (mars 2007)

Des PH de nutrition parentérale sont fabriquées par les 2 EP/ES et par 7 PUI. Ces PH sont soit des mélanges ternaires, soit binaires ou encore des solutions d'un ou plusieurs électrolytes destinées à être ajoutées dans des poches de nutrition parentérale (cf. annexe n°1).

I.5 Déclaration des bilans biannuels

I.5.1 Exigences réglementaires

Le premier bilan biannuel devait être établi par chaque déclarant pour la période 24 janvier 2004 – 24 janvier 2006.

A la demande de nombreuses PUI disposant d'une comptabilité annuelle des préparations réalisées, l'Afssaps a accordé par courrier le 20 janvier 2007, une dérogation en acceptant de considérer la période du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2005 à la place de la période suscitée imposée par l'arrêté.

Le bilan biennuel doit comporter :

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

1.5.2 Difficultés rencontrées

Le bilan biennuel peut être établi automatiquement à l'aide de l'application PrHosper (cf. paragraphe 1.2.3) par le déclarant, sous réserve qu'il exécute la demande en indiquant les dates de début et de fin de période considérée pour le bilan et qu'il ait renseigné, pour chaque PH, le nombre d'unités préparées et le nombre de patients traités ainsi que le cas échéant la date et le motif de cessation de la PH.

Les PUI ont souligné leur difficulté à renseigner l'item « nombre de patients » pour les PH présentées en forme multidose liquide et pâteuse.

Les EP/ES, n'étant pas en contact direct avec les patients, ont également rencontré ces mêmes difficultés pour l'ensemble de leurs préparations et n'ont donc pas déclaré le nombre de patients concernés.

L'Afssaps a, quant à elle, rencontré des difficultés d'interprétation du « nombre d'unités » lorsqu'il s'agit de formes liquides ou pâteuses. En effet, de nombreux déclarants indiquent un nombre d'unité sans en préciser le volume dans le champ « commentaire » prévu à cet effet. Des réserves peuvent également être énoncées quant au nombre de patients déclaré par les PUI, qui peut être majoré dans le cas d'une cohorte de patients régulièrement traités.

1.5.3 Suivi de la déclaration biennale des bilans par les PUI et les EP/ES

Fin janvier 2006 (date limite d'envoi du premier bilan), seuls environ 20% des déclarants avaient transmis leur bilan à l'Afssaps.

En mars 2006, l'Afssaps a adressé un courrier à tous les déclarants leur rappelant notamment leurs obligations.

En juillet 2006, seuls 30% des déclarants s'étaient conformés à cette obligation ; l'Afssaps a donc procédé en juillet 2006 et en février 2007 à deux relances supplémentaires.

En mars 2007 (soit 1 an et demi après la date limite), seuls 70% des PUI avaient déclaré ce premier bilan (janvier 2004-janvier 2006).

1.5.4 Analyse des bilans

1.5.4.1. PH réalisées et patients traités

Pendant les 2 années considérées, en tenant compte des réserves émises ci-dessus :

- au moins 23 000 000 d'unités de PH ont été réalisées, dont environ 70% par un EP/ES.
- au moins 340 000 patients ont été traités par des préparations hospitalières, soit au moins 170 000 patients par an. Notons que ce nombre est largement sous-estimé, compte tenu de l'impossibilité pour les EP/ES et certaines PUI de renseigner cet item. Ce nombre de patients correspond donc exclusivement aux 6 000 000 d'unités réalisées par des PUI.

1.5.4.2. PH cessées (septembre 2006)

64 PUI ont déclaré avoir cessé 297 PH pendant la période considérée (soit environ 9% des PH déclarées).

Les raisons les plus fréquemment invoquées sont :

- Arrêt des demandes, changement d'attitude thérapeutique ;
- Remplacement par une spécialité disponible dans le cadre d'une AMM ou d'une ATU ;
*Ex : gélules d'isoniazide 10, 20 mg remplacées par Isotamine® sirop 10 mg/ml (ATU)
Solution d'hydrate de chloral 250 mg/ml remplacée par Chloralhydrat-rectiole® 600 mg et Nervifène® 100mg/ml (ATU), gélules d'acide ursodésoxycholique remplacées par Ursofalk®, 50 mg/ml, suspension buvable (ATU).*
- Remplacement de la PH de la PUI par une PH d'un EP/ES ;
Ex : Dexaméthasone 40 mg gélules, solution de chlorure de méthacholine, spironolactone 2,5-10 mg, gélules
- Remplacement par des préparations magistrales suite à une diminution des demandes ;

- Relais de la fabrication par des officines de pharmacie ;
Ex : mélatonine, 3,4-diaminopyridine
- Approvisionnement auprès de laboratoires pharmaceutiques de divers produits considérés par les PUI comme des produits officinaux divisés (POD), exemples : vaseline salicylée, liniment oléocalcaire, solution de lugol, gélule de placebo, gélule de bicarbonate de sodium et chlorure de sodium, solution de millian.

II – EVALUATION DU CARACTERE « INDISPENSABLE » DES PH DECLAREES AU REGARD DE LA DEFINITION DE LA PH

L'Afssaps s'attache dans un premier temps à évaluer le caractère « indispensable » au regard de la définition de la préparation hospitalière selon la méthodologie décrite ci-dessous. Il ne s'agit pas d'une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la préparation hospitalière ; l'évaluation du caractère « indispensable » de la PH ne correspond donc pas à une évaluation du rapport bénéfice/risque de cette PH.

II. 1 Méthodologie

Compte tenu du nombre important de PH déclarées, l'évaluation du caractère « indispensable » des PH est réalisée prioritairement sur les listes des 20 premières PH (cf. chapitre I.4.2.5). L'Afssaps a également été amenée à évaluer le caractère indispensable de certaines PH réalisées par les EP/ES.

Pour chaque PH, les 3 questions suivantes sont posées :

- a) Existe-t-il, en France, une alternative thérapeutique à la PH déclarée (recherche de spécialité autorisée dans le cadre d'une AMM en France) ? L'alternative doit être exploitable en termes de présentation galénique et raisonnable en termes d'équivalence thérapeutique. Si une alternative existe, au regard de sa définition, la PH est alors jugée « non indispensable ».
- b) Si non, le médicament (substance active) est-il jugé « indispensable » dans au moins une indication déclarée ? Pour ce faire, l'Afssaps s'entoure de l'avis d'experts internes et externes.
- c) Si le médicament est jugé « indispensable », la recherche de spécialité autorisée à l'étranger (notamment Union Européenne, USA, Suisse, Canada, Australie, etc.) est effectuée. S'il existe une spécialité à l'étranger, celle-ci est, dans la mesure du possible, mise à disposition en France par le biais d'une ATU, et la PH est de ce fait considérée comme « non indispensable ».

A ce titre, la liste des PH pouvant être remplacées par des spécialités disponibles dans le cadre d'une AMM ou d'une ATU, régulièrement actualisée, est consultable sur le site Internet (cf. annexe n° 2) de l'Afssaps.

Au total, une PH est jugée « indispensable » lorsqu'aucune alternative n'a été identifiée en France ou à l'étranger et que l'indication thérapeutique déclarée est reconnue par des experts (accord professionnel).

Dans le cas où plusieurs indications sont déclarées pour une même PH, celle-ci est considérée comme « indispensable » dès l'instant où elle a été jugée indispensable dans au moins une indication déclarée.

II. 2 Résultats (cf. annexe n°3)

Au total, sur les 50 PH qui ont fait l'objet de l'évaluation suscitée :

- 34 PH ont été jugées « indispensables » dont 32 en pédiatrie ;
- 3 PH (Alcool, Captopril, Hydrate de Chloral) ont pu être jugées à la fois « indispensables » dans certaines indications ou populations et « non indispensables » dans d'autres situations (cf. annexe n°3).
- 13 PH ont été jugées « non indispensables ».

II.2.1. Liste des PH jugées « indispensables » en juillet 2007

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

- Acide acétique (solution)
- Acide borique (solution)
- **Acide cholique** (gélule)
- **Acide folique** (gélule)
- **Amiodarone** (gélule)
- **Béthanéchol** (gélule, comprimé, solution buvable)
- **Bétaxolol** (gélule)
- **Bicarbonate de sodium** (gélule)
- **Captopril** (gélule) : « indispensable » chez les prématurés et les nouveaux nés de moins de 8 semaines
- Chlorure de sodium (solution)
- **Citrulline** (gélule)
- **Décontamination digestive** (Coli Genta) (gélule)
- **Dexaméthasone** (gélule)
- Ethanol (solution)
- **Fer** (sulfate ferreux ou fumarate ferreux) (gélule)
- **Fludrocortisone** (gélule et comprimé)
- **Gluconate de calcium** (gel)
- **Glycine** (gélule)
- **Hydrate de chloral** (solution rectale) : « indispensable » chez les enfants de moins de 12 kg
- **Hydrochlorothiazide** (gélule)
- **Hydrocortisone** (gélule)
- **Isoleucine** (gélule)
- **Kreb's Hepes A et B stérile** (solution)
- Lactate de sodium (solution)
- Lugol (solution)
- **Mercaptopurine** (gélule)
- **Méthacholine** (solution pour inhalation)
- **Morphine** (gélule/Solution buvable)
- **Nadolol** (gélule)
- **Nicardipine** (gélule)
- Nitrate d'argent (solution)
- **Oméprazole** (gélule)
- Phénol aqueux (solution)
- Phénol glycérimé (solution)
- Potassium perchlorate (gélule)
- **Spironolactone** (gélule)
- **Valine** (gélule)

II.2.2. Actions futures

a) Pour les PH qu'elle aura jugées « indispensables », l'objectif de l'Afssaps est, dans la mesure du possible, d'inciter des laboratoires pharmaceutiques et/ou des EP/ES à déposer des demandes d'AMM. Dans l'intervalle ou en cas d'impossibilité, l'Agence souhaite :

- inciter les industriels à mettre à disposition des PUI, des matières premières de qualité ;
- favoriser la réalisation et le contrôle des PH dans le respect d'une qualité optimale et pour ce faire, proposer l'inscription de ces formules au formulaire national (cf. Chapitre III.9) ;
- promouvoir la mutualisation de leur fabrication si possible notamment pour les PH communes aux PUI et EP/ES.

Les actions qu'envisage de mener l'Afssaps suite à l'évaluation du caractère « indispensable », peuvent se résumer dans le tableau ci-dessous :

PH	PH « non indispensables » (car spécialité avec AMM en France ou PH non indispensable dans l'indication)	PH « non indispensables » (spécialité disponible en ATU)	PH « indispensables »
Action envisagées de l'Afssaps	Informers les partenaires concernés	1 - Rendre la spécialité disponible par ATU 2 - Informer les partenaires concernés 3 - Inciter le laboratoire titulaire de la spécialité étrangère à déposer une demande d'AMM en France : . Contacts firmes étrangères . Projet d'AMM « sui generis » (article L5121-9-1 du CSP)	1 - Optimiser leur fabrication . Formulaire national . Mutualisation . Mise à disposition de matières premières de qualité 2 - Inciter de potentiels laboratoires à déposer une demande d'AMM

Tableau n°11 : Conclusion de l'évaluation du caractère « indispensable »

b) La poursuite de l'évaluation du caractère « indispensable » des PH déclarées et non encore évaluées (par tranche de 20 PH) est évidemment une activité pérenne de l'Afssaps.

III – AUTRES ACTIONS DE L'AFSSAPS

III.1 Traitement des données informatiques

Malgré la mise à disposition de la liste déroulante comportant la dénomination des substances actives (Codex) certains PUI ont saisi manuellement ces dénominations : au total 7% d'erreur sur la saisie des substances actives ont été mises en évidence. Or la dénomination de la substance active d'une PH est un élément fondamental, point d'entrée de nombreuses requêtes.

Une correction régulière des données informatiques saisies par les PUI dans l'application informatique PrHosper et en particulier la dénomination de la substance active a été mise en place.

III.2 Recherche d'alternatives en cas de rupture de stock et de cessation de PH

Au cours de la période 2004-2006, l'Afssaps, informée de façon ponctuelle de la rupture de stock de certaines PH réalisées par des EP/ES et potentiellement indispensables, a participé à la recherche de solutions alternatives, notamment la recherche de spécialités à l'étranger.

III.3 Evaluation de la sécurité virale des produits biologiques

L'annexe n°1 de l'arrêté du 29 décembre 2003 prévoit notamment que les déclarants précisent l'origine biologique ou non des matières premières (substances actives, excipients, adjuvants) qui entrent dans la composition de la préparation hospitalière, ainsi que le nom et coordonnées du fournisseur, le cas échéant.

De novembre 2004 à décembre 2006, 234 matières premières différentes ont été déclarées comme étant d'origine biologique.

L'évaluation de leur sécurité virale a été mise en place et s'est déroulée en 3 étapes :

- Sélection des matières premières à évaluer ;
- Envoi d'un courrier en février 2007 à chaque fournisseur concerné leur demandant de préciser le mode d'obtention de la matière première et de remplir, en cas de confirmation d'une origine biologique, une fiche de renseignement élaborée par l'Afssaps ;
- Evaluation des matières premières confirmées comme étant d'origine biologique.

17 fournisseurs ont été contactés pour un total de 86 matières premières.

Les résultats de cette évaluation seront disponibles lors du prochain rapport d'analyse.

III. 4 Evaluation des PH « potentiellement à risque »

III.4.1 PH dont la substance active n'est pas inscrite à la pharmacopée

La liste des PH comportant des substances non inscrites à la pharmacopée a été établie et fera l'objet d'une évaluation par l'Afssaps.

III.4.2 Cas de la 3,4-diaminopyridine

La 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) est une des PH les plus fabriquées en France. En parallèle, une spécialité pharmaceutique contenant une forme sel de 3.4 DAP (phosphate de 3-4 DAP) est en cours de développement.

L'Afssaps a évalué le rapport bénéfice/risque de la spécialité de 3.4 DAP dans les situations suivantes : traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert Eaton et traitement de la fatigabilité associée à la sclérose en plaques.

Les conclusions sont les suivantes :

- dans le traitement du syndrome myasthénique de Lambert Eaton, la 3,4-DAP présente un intérêt clinique et il n'existe pas d'alternative thérapeutique. L'Afssaps délivre désormais des ATU nominatives pour la spécialité assorties d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations permettant le suivi organisé des patients traités ;
- dans le traitement de la fatigabilité associée à la sclérose en plaques, compte tenu des données précliniques insuffisantes, de l'absence de preuve et de présomption d'efficacité clinique dans cette situation, l'Afssaps recommande de ne pas utiliser la 3,4- Diaminopyridine en préparation magistrale ou hospitalière et de favoriser la réalisation d'essais cliniques et notamment l'inclusion dans l'essai clinique MINOSEP en cours en France.

Une lettre aux neurologues d'hôpitaux et de ville et pharmaciens d'hôpitaux et d'officine reprenant notamment ces éléments a été adressée par l'Afssaps en décembre 2006 (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp061206.pdf>).

III.4.3 Cas de l'acide osmique

L'acide osmique est prescrit en rhumatologie pour la réalisation de synoviorthèses dans le traitement des arthropathies et polyarthrites. Il s'agit de solutions à 1% préparées soit au sein de la PUI, soit directement dans le service clinique, à partir d'une solution de réactif de laboratoire à 2%, non destinée à une utilisation humaine. Il est à noter qu'aucune PH n'a été déclarée à ce jour.

Une évaluation du bénéfice/risque a été menée par l'Afssaps :

Compte tenu :

- du bénéfice non démontré des synoviorthèses à l'acide osmique ;
- de l'existence de thérapeutiques efficaces dans le traitement des rhumatismes inflammatoires (biothérapies notamment) et d'alternatives au traitement local des arthrites persistantes (Hexatrione®, radiopharmaceutiques) ;
- des risques potentiels liés à l'absence de qualité pharmaceutique du produit ;
- des données non cliniques (mutagénicité avérée de l'acide osmique, absence de données sur la cancérogénèse et sur la toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction) ;
- et de la toxicité pour le patient et le préparateur,

l'Afssaps considère que le bénéfice/risque des synoviorthèses à l'acide osmique est négatif. Une lettre aux professionnels de santé faisant état des connaissances actuelles sur le produit et recommandant ne pas l'utiliser dans les synoviorthèses est en cours de finalisation et devrait être diffusée courant 2007.

III.5 Autres évaluations en cours : décontamination digestive sélective

Les gélules de décontamination digestive font partie de la liste des 20 PH préparées par le plus grand nombre de PUI. Elles sont utilisées en onco-hématologie et en réanimation chez les polytraumatisés.

Après avis du groupe de travail anti-infectieux du 16 octobre 2006 de l'Afssaps, les PH utilisées en décontamination digestive apparaissent indispensables en onco-hématologie.

Un groupe ad hoc a été mis en place à l'Afssaps dans le but d'établir une mise au point sur cette thématique en vue d'informer les professionnels concernés. Cette mise au point leur sera adressée courant 2007.

III.6 Enquêtes auprès des PUI

Durant ces deux années, l'Afssaps a mené deux enquêtes auprès des PUI, l'une portant sur les contrôles effectués sur les PH, et l'autre sur les PH injectables présentées en ampoules dites « pointes fines ».

III.6.1 Enquête sur les contrôles des PH réalisées au sein des PUI

Dans le cadre de la mise en place d'une stratégie de contrôle des PH réalisées par les PUI et dans le but de développer un référentiel des méthodes d'identification et de dosage, la Direction des Laboratoires et de Contrôles (DLC) de l'Afssaps a souhaité établir l'inventaire des méthodes de contrôles disponibles ou mises à l'essai dans les différentes PUI.

A ce titre, un questionnaire concernant les 20 PH réalisées par le plus grand nombre de PUI a été adressé à tous les déclarants, portant notamment sur :

- l'identification et le dosage de la substance active ;
- l'existence d'étude de stabilité et la détermination d'une durée de conservation ;
- la réalisation d'analyses microbiologiques pour les PH liquides ;
- lorsqu'il existe une spécialité correspondante, il a été demandé si la PH est obtenue par déconditionnement de cette spécialité.

Sur l'ensemble des PUI contactées, seules 48 réponses sont interprétables.

En moyenne, 36% des PUI effectuent des dosages de la substance active.

Les pratiques sont très différentes selon les PUI, certaines se limitant au contrôle de la matière première et d'autres effectuant les essais d'uniformité de masse et de teneur ainsi que des études de stabilité sur le produit fini.

Cette enquête a permis de référencer les méthodes d'analyse utilisées par les PUI pour le contrôle de leurs préparations hospitalières. Certaines de ces méthodes devraient être testées par un réseau constitué de laboratoires de contrôle de certaines PUI et de l'Afssaps. Les méthodes ainsi éprouvées pourraient être proposées pour inscription au Formulaire National.

III.6.2 Enquête sur les PH injectables présentées en ampoules dites « pointes fines »

Par souci d'amélioration de la qualité des ampoules injectables, l'Afssaps a demandé aux laboratoires pharmaceutiques d'arrêter la fabrication des ampoules dites « pointes fines » des spécialités disposant d'AMM.

En effet, les procédés de fabrication, de remplissage collectif par le vide puis de fermeture de ces ampoules possédant une ou deux pointes fines étirées induisent un risque de contamination particulaire et physico-chimique (pyrogènes) des médicaments présentés dans ces ampoules et ne sont plus compatibles avec les exigences des bonnes pratiques de fabrication.

Avant d'envisager une éventuelle application (progressive) de cette mesure aux PH, l'Afssaps a souhaité engager une réflexion en concertation avec les pharmaciens hospitaliers. Au vu des éléments transmis par les PUI dans le cadre d'une enquête réalisée à cet effet, l'Afssaps devrait prendre prochainement une décision.

III.7. Facilitation de l'usage des matières premières

Conformément à l'avis de la commission d'AMM du 14 juin 2001, l'Afssaps recommande de réaliser les PH à partir de la matière première lorsque celle-ci est disponible et de qualité pharmaceutique démontrée plutôt que de déconditionner des spécialités.

- Mutualisation de l'information

L'examen des déclarations a permis de mettre en évidence que pour une même substance active, certaines PUI déconditionnent des spécialités alors que d'autres utilisent la matière première, prouvant ainsi leur disponibilité.

Afin de faciliter l'usage de matières premières conformément à sa recommandation, l'Afssaps a diffusé aux PUI des exemples de matières premières ainsi disponibles, en précisant le nom des PUI les utilisant

(cf. III.8.2 Informations délivrées aux PUI) afin de favoriser les échanges d'information entre PUI. Il leur a été rappelé que l'utilisation de la matière première devait être privilégiée.

- Sensibilisation des industriels

Les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les spécialités faisant l'objet de déconditionnement sont parfois réticents à fournir leurs matières premières alors qu'ils sont les seuls à pouvoir le faire. Pour les PH obtenues par déconditionnement et jugées « indispensables » (cf. Chapitre II.2.1), l'Afssaps souhaite inciter les industriels à mettre à disposition des PUI, leur matière première entrant dans la fabrication de leur spécialité.

III.8 Information des PUI

III.8.1. Informations délivrées aux PUI

- L'Afssaps a la volonté de communiquer régulièrement aux PUI et EP/ES l'état d'avancement de son action en matière de PH.
A ce titre, un courrier de l'Afssaps sur l'exploitation des PH a été adressé à tous les déclarants en mars 2006, puis mis sur le site Internet de l'Afssaps à la rubrique Préparations Hospitalières.
- Une liste de questions-réponses reflétant les principales interrogations soumises à l'Afssaps et régulièrement actualisée a été mise en place sur le site Internet.
- L'Afssaps diffuse également sur son site Internet des points d'information sur l'utilisation de certaines PH [Ex : 3,4-DAP, (décembre 2006), gélules de décontamination digestive en onco-hématologie et en réanimation (à paraître), acide osmique dans les synoviorthèses en rhumatologie (à paraître)].

La rubrique « Préparations Hospitalières » accessible en « liens directs » est régulièrement mise à jour et comporte également les textes réglementaires, et le guide explicitant la déclaration des PH (cf. chapitre I.2.2.).

- L'Afssaps peut également être amenée à participer à des colloques lorsqu'elle est sollicitée par des regroupements de pharmaciens hospitaliers.
- L'adresse électronique « preparations-hospitalieres@afssaps.sante.fr » est régulièrement utilisée par les pharmaciens hospitaliers, par les pharmaciens inspecteurs, par des étudiants en pharmacie, pour interroger l'Afssaps. Environ 300 messages en 2005 et 2006, dont 58% concernent des questions informatiques, 32% des questions réglementaires et 5% des questions scientifiques. Par ailleurs, dans l'attente d'une prochaine version de l'application PrHosper, certaines PUI (5% des messages) demandent à l'Afssaps de leur indiquer pour une PH donnée quelles sont les autres PUI qui la réalisent. L'Afssaps les informe volontiers, sous réserve que ces PUI ne s'y soient pas opposées dans leurs déclarations initiales.

III.8.2 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

Dans le cadre de la mise en place du dispositif de télédéclaration des PH par les PUI, l'Afssaps a souhaité disposer de la liste nationale des PUI autorisées à réaliser des PH et des préparations rendues nécessaires par les expérimentations ou essais de médicaments. Or, aucun organisme central ne disposait d'une telle liste.

Dans ce contexte, les différentes ARH ont été contactées en 2004 puis en novembre 2006, pour une mise à jour.

Selon les informations disponibles à l'Afssaps, en juillet 2007, au moins 191 PUI sont autorisées à réaliser des PH et au moins 127 sont autorisées à réaliser des préparations rendues nécessaires par les expérimentations ou essais de médicaments. Il est intéressant de noter que sur ces 191 PUI autorisées à réaliser des PH, seules 129 ont télédéclaré des PH à l'Afssaps.

En vue d'une mutualisation de l'information, l'Afssaps envisage prochainement de diffuser cette liste sur son site Internet.

III.9 Formulaire national

La pharmacopée française est complétée par un Formulaire National qui est un recueil de formules utilisé par les pharmaciens officinaux et hospitaliers. Sa première publication date de 1974.

Depuis 2002, son actualisation a été entreprise par l'Afssaps visant à supprimer les formules dont l'intérêt n'était plus établi, à réviser les autres formules et à en inscrire de nouvelles.

66 formules ont ainsi été abrogées, 12 formules révisées et 8 nouvelles formules ont été élaborées, dont certaines comprennent des gammes de concentration (ex : pommade camphrée à 10 % ou à 20 %, gélules de chlorure de sodium à 0,5 ou à 1g etc.).

Parmi ces nouvelles formules, figurent des PH déclarées par les PUI à l'Afssaps, telles que les gélules de bicarbonate de sodium, les gélules de chlorure de sodium, les gélules, comprimés et sirop de placebo à usage thérapeutique.

Le programme d'actualisation du formulaire national est directement lié à l'évaluation par l'Afssaps du caractère «indispensable» des PH qui lui sont déclarées.

Lorsqu'une formule aura été inscrite au Formulaire National, les méthodes d'identification et de dosage y seront notamment précisées et le pharmacien hospitalier sera tenu de les appliquer.

Ce travail du Formulaire National permettra à terme de parfaire la qualité des formules et de garantir une homogénéité des préparations hospitalières et officinales sur le territoire national.

III.10 Guide des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)

Le projet de guide de bonnes pratiques de préparation s'appliquant à l'ensemble des préparations, notamment magistrales, officinales et hospitalières, réalisées dans les établissements disposant d'une PUI dûment autorisée ou dans les officines de pharmacie a fait l'objet d'une enquête publique et devrait prochainement être publié.

V - CONCLUSION

Pendant la période considérée (24 janvier 2004 – 24 janvier 2006), l'Afssaps a reçu plusieurs milliers de déclarations de préparations hospitalières dont 44% concernent des médicaments pédiatriques.

Elle a entrepris un travail sur l'évaluation du caractère indispensable de ces PH, sans pour autant mettre en œuvre, sauf exception, une évaluation systématique du bénéfice et des risques.

Depuis juillet 2007, date à laquelle le rapport d'analyse a été établi et transmis à la DGS et à la DHOS, ont été mis en ligne sur le site de l'Afssaps :

- la lettre aux professionnels de santé portant sur l'utilisation de l'acide osmique,
- la mise au point, portant sur l'utilisation des PH en décontamination digestive sélective,
- la liste des PUI autorisées à réaliser des PH et des préparations rendues nécessaires par les expérimentations ou essais de médicaments, établie sur la base des informations transmises par les ARH.
- le guide des BPP.

L'Afssaps souhaite régulièrement partager avec l'ensemble des professionnels concernés, ses travaux d'évaluation en matière de PH et préconise fortement la mutualisation de fabrication de PH par un EP/ES lorsque celles-ci sont fabriquées par plusieurs PUI.

PH de nutrition parentérale

Nom PUI	Dénomination PH	Indication thérapeutique	Commentaires
PUI n°1	Solution de Nutrition Parentérale Prématurés	Nutrition parentérale pour enfant prématuré Mélange nutritif pédiatrique	
PUI n°2	mélange parentéral binaire standard 1000 kcal 1000 ml	nutrition parentérale sans lipide par voie périphérique	
	mélange parentéral tertiaire standard 1000 kcal 1000 ml	nutrition parentérale par voie périphérique	
PUI n°3	mélange standard de nutrition parentérale N3	mélange de nutrition parentérale pour la néonatalogie	
PUI n°4	Formule prématuré standard	poche de nutrition parentérale	
	Poche formule standard 1 MARETTE	poche de nutrition parentérale	
	Poche nutrition parentérale formule réa. médicale	poche de nutrition parentérale	
EP/ES n°1	chlorure de magnésium 10 % (m/V) solution à diluer pour perfusion réservée à la nutrition parentérale 250 ml	Apports magnésiens lors de la nutrition parentérale.	
	chlorure de potassium 7,46 % (m/V) solution à diluer pour perfusion réservée à la nutrition parentérale 250 ml	Apport de potassium en nutrition parentérale.	
	CHLORURE DE SODIUM 7,5 % (m/V) solution à diluer pour perfusion réservée à la nutrition parentérale 500 ml	Utilisé en nutrition parentérale.	
	GLUCONATE-GLUCOHEPTONATE DE CALCIUM 10 % (m/V) solution à diluer pour perfusion réservée à la nutrition parentérale 250 ml	Apport de calcium en nutrition parentérale	Cessée le 16 février 2007
	GLUCONATE-GLUCOHEPTONATE DE CALCIUM 5 % (m/V) solution à diluer pour perfusion réservée à la nutrition parentérale 500 ml	Apport de calcium en nutrition parentérale.	Cessée le 16 février 2007
	LACTATE DE POTASSIUM 1,28 g/10 ml solution à diluer pour perfusion	Apport de potassium en nutrition parentérale chez les prématurés sans apport concomitant de chlore et de phosphore.	
	NP100 PREMATURES solution pour perfusion 500 ml	Nutrition parentérale du prématuré et du nouveau- né .	
	NP2 ENFANTS solution pour perfusion 500 ml	Solution binaire de nutrition parentérale de l'enfant (+apport d'électrolytes).	
	OLIGO-ELEMENTS FORMULE B solution à diluer pour perfusion 10 ml	Complément de nutrition parentérale.	
	OLIGO-ELEMENTS PREMATURES solution injectable 1 ml	Complément de nutrition parentérale du prématuré.	
PUI n°5	PHOSPHATES MONOPOTASSIQUE ET DIPOTASSIQUE solution à diluer pour perfusion réservée à la nutrition parentérale 250 ml	Apport de phosphore en nutrition parentérale.	
	Mélange binaire pour nutrition parentérale adulte type NP12	Apport amino glucidique et électrolytique quand l'alimentation orale ou entérale est impossible ou insuffisante	
PUI n°6	Acétate de sodium 3mmol/mL Ampoule de 10mL	apport d'acétate en nutrition parentérale	
	Acétate de sodium 3mmol/mL Flaçon 125 mL	Apport d'acétate en nutrition parentérale	
	Chlorure de potassium 10% Flaçon de 500ml	Apport de potassium en nutrition parentérale	
	Chlorure de sodium 20% Flaçon de 500ml	Apport de sodium en nutrition parentérale	
	Gluconate de calcium à 2,242 % Flaçon de 1000 ml	Apport de calcium en nutrition parentérale. Pré-solution pour préparation hospitalière	
	Nutrine 2 - flaçon de 200 ml	Nutrition des nouveau-nés prématurés	
PUI n°7	Solution saline pour Nutrine	Pré-solution pour la fabrication du standard de nutrition Nutrine 2 pour prématurés	
	Soluté G2.5% pas salé	Mélange nutritif pédiatrique	
	Soluté G2.5% Salé	Mélange nutritif pédiatrique	
	Soluté G2.5% très salé	Mélange nutritif pédiatrique	
	Soluté J0	Mélange nutritif pédiatrique	
PUI n°7	Soluté Parentéral Périphérique	Mélange nutritif pédiatrique	
	Soluté parentéral standard	Mélange nutritif pédiatrique	

Nom PUI	Dénomination PH	Indication thérapeutique	Commentaires
EP/ES n°2	825 G	Mélange nutritif pédiatrique	
	chlorure de magnésium 10%	Apport de chlorure de magnésium en nutrition parentérale	
	chlorure de potassium 10%	Source de chlorure de potassium en nutrition parentérale	
	chlorure de potassium 7,46%	Source de chlorure de potassium en nutrition parentérale	
	chlorure de sodium 5,85 %	Nutrition parentérale	
	gluconate-glucoheptonate de calcium (10%)	Apport de calcium en nutrition parentérale	
	gluconate-glucoheptonate de calcium (5%)	Apport de calcium en nutrition parentérale.	
	glucose 10%	Solution pour préparation de mélange nutritif pour prématurés.	
	lactate de potassium 1 mmol/l	Apport de potassium pour la nutrition parentérale pédiatrique.	
	nutribase	Mélange nutritif complet avec électrolytes et oligo-éléments (mélange ternaire)	
	nutribiner 12,5	Mélange nutritif complet avec des électrolytes et des oligo-éléments, sans lipides (mélange binaire)	
	phosphate monopotassique 6,59%	Apport de potassium pour la nutrition parentérale.	
	RI 101	Apport calorique glucidique et équilibre hydro-électrolytique. Mélange nutritif pédiatrique	
	solution de phosphates potassiques	Matière première pour fabrication de poches pour nutrition parentérale.	
	sulfate de magnésium 10%	Apport de sulfate de magnésium en nutrition parentérale.	
TPS 29	Mélange nutritif pédiatrique		


**PREPARATIONS HOSPITALIERES POUVANT ETRE REMPLACEES PAR DES SPECIALITES DISPONIBLES
AVEC 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 pouvant répondre au besoin thérapeutique (cf. tableau ci dessous) sont disponibles dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

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, l'Afssaps ne délivre pas d'ATU et préconise de réaliser une préparation magistrale, à partir de la matière première à usage pharmaceutique lorsque cette dernière est disponible.

Substance active de la préparation hospitalière	Spécialités avec AMM pouvant remplacer la préparation hospitalière (substance active)	Spécialités en ATU (nominative ou cohorte) pouvant remplacer la préparation hospitalière	Commentaires
3.4 diaminopyridine		NELSYN 10 mg, comprimé sécable	lettre aux professionnels de santé⁽³⁾ diffusée par l'Afssaps
acide ursodésoxycholique		URSOFALK 50 mg/ml, suspension buvable ⁽¹⁾	Contient de l'acide benzoïque ⁽¹⁾ . Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
baclofène		LIORESAL 5 mg/5 ml, solution buvable	Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
busulfan	BUSILVEX 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion		Extension d'indication en pédiatrie
capsaïcine		ZOSTRIX 0.025% crème ZOSTRIX HP 0.075% crème	
captopril		CAPOTEN 5 mg/ml, solution buvable ⁽¹⁾	Contient de l'acide benzoïque ⁽¹⁾ .
ciclosporine		RESTASIS 0,05%, collyre	
diazoxide		PROGLYCEM 50 mg/ml, solution buvable ⁽¹⁾	Contient de l'acide benzoïque ⁽¹⁾ .
fer (sulfate ferreux)	Fer AP-HP 0.5 mg, gélule		
hydrate de chloral		WELLDORM 28.6 mg/ml, solution buvable	Arrêt de mise à disposition en ATU par le laboratoire en 2005.
		CHLORALHYDRAT-Rectiole 600 mg, solution rectale	Disponible avec 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⁽²⁾ diffusée par l'Afssaps . Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
isoniazide		ISOTAMINE 10 mg/ml, sirop	
lévétiracétam	KEPPRA 100 mg/ml, solution buvable		

mélatonine		CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée	
nifédipine		ADALATE 5 mg, capsule molle APRICAL LOSUNG 20 mg/ml, solution buvable	
nitrofurantoïne		FURADANTIN 25 mg/5 ml, suspension orale	Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
phénytoïne		EPANUTIN 6 mg/ml, suspension buvable	Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
propranolol		SYPROL 5 mg/5ml, solution buvable SYPROL 10 mg/5ml, solution buvable SYPROL 50 mg/5ml, solution buvable	
pyrazinamide		PZA-Ciba 250 mg/5ml, suspension buvable	Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
trientine		TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE 300 mg, gélule	
vitamine E		VITAMINE E 100 mg/ml, suspension buvable ⁽¹⁾	Contient de l'acide benzoïque ⁽¹⁾ . Prévoir un système doseur adapté à l'enfant. Disponible en ATU nominative (laboratoires Cambridge) suite à l'arrêt de l'ATU cohorte à la demande du titulaire (Orphan Europe).
zinc (sulfate)	WILZIN 25 mg, gélule WILZIN 50 mg, gélule (acétate de zinc)		Anciennement mis à disposition en ATU nominative sous la dénomination GALZIN.

 (1) Ces spécialités contiennent de l'acide benzoïque. Or, chez les prématurés et les nouveaux-nés de moins de 8 semaines, en raison de l'immaturité 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. Ces spécialités ne sont donc pas recommandées chez les prématurés et les nouveaux-nés de moins de 8 semaines.

(2) lettre aux prescripteurs concernant les [conditions d'utilisation de l'hydrate de chloral](#), sept 2001

(3) [lettre aux professionnels de santé sur l'utilisation de la 3,4 diaminopyridine](#), 18/12/ 2006

**EVALUATION PAR L'AFSSAPS DU CARACTERE « INDISPENSABLE »
AU REGARD DE LA DEFINITION DE LA PREPARATION HOSPITALIERE**

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Acide acétique	Solution à 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6% et 50%	<ul style="list-style-type: none"> . Dépistage des néoplasies, dysplasies et métaplasies du col utérin par examen colposcopique . Condylomes . Diagnostic des HPV sur col utérin . Peniscopie . Agent antibactérien et antipycocyanique . Développement angiographie . Caustique local contre les verrues et les cors . Traitement des petits carcinomes hépatocellulaires 	<ul style="list-style-type: none"> . Dépistage des lésions précancéreuses du col utérin par examen colposcopique 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Acide borique (ou eau boriquée)	Solution à 1%, 2%, 3%, 4% et à saturation 70 g/l	<ul style="list-style-type: none"> . Lavage de plaies pour les affections pyocyaniques . Bactériostatique et fongistatique . Traitement des plaies profondes avec perte de substance . Usage externe sur escarres ou ulcères infectés par <i>Pseudomonas sp</i> . Déterision des tissus morts . Antiseptique mineur (bactériostatique, à spectre étroit) non irritant, utilisé dans le traitement des muqueuses, du nez, des voies urinaires . Antiseptique dermique lors d'affections cutanées . Utilisé aussi pour le lavage des muqueuses irritables (angines, stomatites, aphtes), des dermatoses enflammées et lors des affections gynécologiques 	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement des plaies colonisées par le bacille pyocyanique 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Acide cholique	Gélule de 50 mg et 250 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement des sujets atteints d'un déficit congénital de synthèse des acides biliaires primaires 	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement des sujets atteints d'un déficit congénital de synthèse des acides biliaires primaires 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Acide folique	Gélule de 0,1 mg, 1 mg, 1,25 mg, 2 mg et 2,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement préventif et curatif de l'anémie macrocytaire par carence en acide folique du nourrisson . Carences chez le prématuré, le nouveau né, le nourrisson et l'enfant . Prévention des carences chez le prématuré 	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement préventif et curatif de l'anémie macrocytaire par carence en acide folique du nourrisson . Carences chez le prématuré, le nouveau né, le nourrisson et l'enfant . Prévention des carences chez le prématuré 	« Indispensable » dans les indications évaluées en l'attente de la disponibilité dans le cadre d'ATU des spécialités Lexpec® et Folicare®
Acide ursodésoxycholique	Gélule de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg et 100 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance sels biliaires . Atteinte hépatique de la mucoviscidose . Hépatopathie de nutrition parentérale . Cholestases diverses . Prévention de la toxicité hépatique du méthotrexate . Cholestase et ictère du prématuré et du nouveau né . Cirrhose biliaire primitive et atteinte hépatique de la mucoviscidose 	<ul style="list-style-type: none"> . Complications hépatobiliaires de la mucoviscidose . Cholestase liée à la nutrition parentérale 	« Non indispensable » dans les indications évaluées compte tenu de la disponibilité dans le cadre d'ATU de la spécialité Ursosalk®, 50 mg/ml, suspension buvable

(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 au § II.1. 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 ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Alcool (ou Ethanol)	Solution à 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 95% et 100%	<ul style="list-style-type: none"> . Alternative à l'exérèse hépatique chirurgicale, par injection échoguidée intra-tumorale d'éthanol absolu . Traitement des tumeurs kystiques par injection intra-kystique . Sympatholyse chimique . Antidote des intoxications au méthanol, aux glycols et aux éthers mono alkylés . Dé-occlusion des cathéters centraux bouchés . Utilisation en ophtalmologie dans le cas d'hypertension oculaire . Solution permettant une désepthélisation de la cornée avant de réaliser une intervention de chirurgie réfractive . Désinfection dermatologique . Utilisée pour désinfecter le conduit auditif avant une myringotomie . Solution servant à la fabrication de préparations telles que le Millian solution alcoolique et l'alcool salicylé dosé à 1% m/v . Antisepsie du cordon ombilical . En chirurgie enfant et consultations externes pour les cytologies urinaires . Antisepsie de la peau saine . Antiseptique majeur bactéricide à large spectre (antisepsie de la peau saine et muqueuse avant actes de petite chirurgie en urologie et pédiatrie) . Alcoolisation du nerf n°5 dans les névralgies faciales . Chirurgie de l'épithélium cornéen . Alcoolisation de kystes hépatiques et neurolyses 	<ul style="list-style-type: none"> . Sympatholyse chimique en neurologie . Traitement des tumeurs kystiques par injection intra-kystique . Injection intra-tumorale . Antidote des intoxications au méthanol, aux glycols et aux éthers mono alkylés 	<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>
Amiodarone	Gélule de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg et 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance cardiaque . Tachycardie paroxystique du nourrisson . Troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire syndrome du QT long congénital . Prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires, supraventriculaires et des fibrillations ventriculaires . Antiarythmique 	<ul style="list-style-type: none"> . Troubles du rythme 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Béthanéchol	Comprimé de 1 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Reflux gastro-œsophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles 	<ul style="list-style-type: none"> . Reflux gastro-œsophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles 	« Indispensable » dans l'indication évaluée

(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 au § II.1. 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 ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Bétaxolol	Gélule de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 6,25 mg, 6,5 mg, 6,66 mg, 7,25 mg, 7,5 mg et 8,75 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Hypertension artérielle et traitement préventif des crises d'angine de poitrine survenant à l'effort . Test au betaxolol (test de stimulation endocrinien) permettant de connaître la réponse de l'antéhypophyse pour la sécrétion d'hormone de croissance 	<ul style="list-style-type: none"> . Exploration de l'axe somatotrope chez l'enfant 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Bicarbonate de sodium	Gélule de 125 mg, 250 mg, 500 mg et 1 g	<ul style="list-style-type: none"> . Correction des troubles ioniques avec acidose . En association avec le méthotrexate (risque d'acidose) dans des protocoles de chimiothérapie . Correction d'une hyponatrémie par voie orale . Alcalinisant . Corrections des acidoses métaboliques aiguës et chroniques . Insuffisance rénale chronique . Acidose métabolique (dysfonctionnement rénal, dialyse) . Tubulopathie : perte de sodium et/ou bicarbonate 	<ul style="list-style-type: none"> . Corrections des acidoses métaboliques chroniques 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Captopril	Gélule de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 8 mg et 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance cardiaque et cardiopathie congénitale . Hypertension artérielle, . Insuffisance cardiaque congestive. . Shunts, myocardiopathies dilatées . Insuffisance cardiaque sur malformation congénitale . Vasodilatateur . Diurétique . Communication interventriculaire opérée . Hypertension artérielle pulmonaire . Myocardiopathies congestives . Cardiopathie 	<ul style="list-style-type: none"> . Hypertension artérielle . Insuffisance cardiaque 	<p>« Non indispensable » dans l'indication évaluée compte tenu de la disponibilité dans le cadre d'ATU de Capoten®, 5mg/ml, solution buvable</p> <p>« Indispensable » dans les indications évaluées chez les prématurés et les nouveau-nés de moins de 8 semaines, en raison de la présence d'acide benzoïque dans le Capoten®, solution buvable</p>
Carbamoylcholine Chlorhydrate	Solution à 0,01%	<ul style="list-style-type: none"> . Solution stérile pour usage ophtalmique (obtention d'un myosis lors d'une intervention chirurgicale) 	<ul style="list-style-type: none"> . Solution stérile pour usage ophtalmique (obtention d'un myosis lors d'une intervention chirurgicale) 	« Non indispensable » dans l'indication évaluée compte tenu de la disponibilité dans le cadre d'AMM de Miochole® (acétylcholine) 20 mg/2 ml, solution intraoculaire, Miostat® (carbachol) 100 µg/ml, solution injectable pour voie intraoculaire.
Chlorure de sodium	Solution à 30%	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement antiparasitaire contre les douves (kystes) 	<ul style="list-style-type: none"> . Exérèse du kyste hydatique 	« Indispensable » dans l'indication évaluée

(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 au § II.1. 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 ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Citrates de Potassium	Gélule de 1 g	. Agent alcalinisant, notamment pour le traitement et la prévention des lithiases uriques et cystiniques, de l'acidose métabolique lors d'acidose tubulaire rénale et au cours des traitements uricosuriques et uricolytiques	. Agent alcalinisant, notamment pour le traitement et la prévention des lithiases uriques et cystiniques, de l'acidose métabolique lors d'acidose tubulaire rénale et au cours des traitements uricosuriques et uricolytiques	« Non indispensable » dans l'indication évaluée compte tenu de la disponibilité dans le cadre d'ATU de la spécialité Urocit-K®, 5 mEq, comprimé et 10 mEq, comprimé
Citrulline	Gélule de 100 mg et 500 mg	. Traitement des déficits des enzymes du cycle de l'urée	. Traitement des déficits des enzymes du cycle de l'urée	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Décontamination digestive : *ColiTobra : Colistine + Tobramycine *Coli Genta Vanco : Colistine + Gentamycine + Vancomycine * Coli Genta Kana Colistine + Gentamycine + Kanamycine	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	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Dexaméthasone	Comprimé sécable de 40 mg Gélule de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg	. Chez l'adulte : . Myélome multiple en association avec des agents cytotoxiques ou le thalidomide . Leucémie lymphoïde chronique . Lymphome non hodgkinien . Chez l'enfant : . Corticothérapie pédiatrique, notamment, au cours des cures de chimiothérapies anticancéreuses (LAL) . Traitement de l'hypertension . prévention ou réduction des troubles du rythme . En association aux chimiothérapies anticancéreuses (glucocorticoïde puissant) . Anti-inflammatoire stéroïdien . En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes . Indications dans les pathologies allergiques, immunologiques, hématologiques, infectieuses, néoplasiques et rhumatologiques	. Myélome multiple	« Indispensable » dans l'indication évaluée

(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 au § II.1. 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 ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
3,4-Diaminopyridine	Gélule de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg et 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement du syndrome Lambert-Eaton . Traitement de la fatigue dans la sclérose en plaque 	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement du syndrome Lambert-Eaton, . Traitement de la fatigue dans la sclérose en plaque 	« Non Indispensable » : - dans traitement du syndrome de Lambert Eaton du fait de la disponibilité dans le cadre d'ATU de 3,4-Diaminopyridine 10 mg, comprimé - dans le traitement de la fatigabilité de la sclérose en plaques : Rapport bénéfique/risque jugé défavorable
Fer (sulfate ferreux ou fumarate ferreux)	Gélule de 0,33 mg, 0,5 mg, 0,66 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, en fer élément (provenant du sulfate ou du fumarate)	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement préventif ou curatif de l'anémie par carence martiale du prématuré, du nouveau-né, du nourrisson ou de l'enfant 	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement préventif ou curatif de l'anémie par carence martiale du prématuré, du nouveau-né, du nourrisson ou de l'enfant. 	« Indispensable » dans l'indication évaluée pour certains dosages lorsque les spécialités disposant de l'AMM ne sont pas adaptées.
Fludrocortisone (Gélule et Comprimé)	* Comprimé de 10µg et 50µg * Gélule de 5 mg, 12,5 mg, 15 mg, 25 mg, 32 mg, 35 mg, 37,5 mg et 45 µg	<ul style="list-style-type: none"> . 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 	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement substitutif de l'insuffisance cortico-surrénalienne primaire ou secondaire 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Fluorescéine	Solution à 0,1%, 0,2%, 0,25%, 1% et 2,5%	<ul style="list-style-type: none"> . Antiseptique et cicatrisant cutané . Traitement des irritations cutanées . Traitement des érysipèles . Antisepsie du pied diabétique . asséchant dermatologie . Antisepsie des lésions cutanées, utilisé en cas de réaction cutanée ou de problèmes d'allergie. . Utilisée pour ces propriétés asséchantes et tannantes . Révélation des lésions de papillomavirus et des dysplasies du col utérin . Syndrome de Lyell . Utilisation externe dans les problèmes d'eczéma suintant 	<ul style="list-style-type: none"> . Eczéma suintant 	« Non indispensable » dans l'indication évaluée du fait de la disponibilité dans le cadre de l'AMM de spécialités d'éosine aqueuse.
Gluconate de Calcium	Gel à 2,5%	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement des brûlures par l'acide fluorhydrique 	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement des brûlures par l'acide fluorhydrique 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Gluconate de Potassium	Sirap à 15 % (m/V) (flacon de 15 ml)	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement de l'hypokaliémie en particulier médicamenteuse 	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement de l'hypokaliémie en particulier médicamenteuse 	« Non indispensable » dans l'indication évaluée du fait de l'existence de spécialités sous formes multidoses de gluconate de potassium disponibles dans le cadre d'une AMM

(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 au § II.1. 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 ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Glycine	Gélule de 500 mg	. Traitement de l'acidémie isovalérique	. Traitement de l'acidémie isovalérique	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Hydrate de chloral	Solution rectale	. Sédation de l'enfant avant examen de radiologie	. Sédation de l'enfant avant examen de radiologie	« Non indispensable » chez les enfants de plus de 12 kg dans l'indication évaluée compte tenu de la disponibilité via une autorisation d'importation de la spécialité Chloralhydrat-rectiole® 600 mg, solution rectale. « Indispensable » dans l'indication évaluée chez les enfants de moins de 12 kg car la spécialité Chloralhydrat-rectiole® 600 mg, solution rectale, est contre-indiquée dans cette population
	Solution buvable	. Sédation de l'enfant avant examen de radiologie	. Sédation de l'enfant avant examen de radiologie	« Non indispensable » dans l'indication évaluée compte tenu de la disponibilité dans le cadre d'ATU du Nervifène 100 mg/ml, solution buvable.
Hydrochlorothiazide	Gélule de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 5 mg, 12,5 mg et 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 » dans les indications évaluées
Hydrocortisone	Gélule de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 6 mg, 7,5 mg, 8 mg et 9 mg	. Insuffisance surrénalienne . Insuffisance rénale primitive, Insuffisance surrénale d'origine hypophysaire, hyperplasie congénitale de surrénales . Insuffisance surrénalienne néonatale, primitive (maladie d'Addison) ou d'origine hypophysaire; bloc en 21 et 11 bêta-hydroxylase . Traitement de l'insuffisance surrénale chronique . Insuffisance surrénalienne, déficit en bêta 1 hydroxylase . Autres maladies de la glande surrénale . Anti-inflammatoire utilisé chez les nourrissons et les enfants . Prévention des formes sévères de dysplasie bronchopulmonaire	. Insuffisance surrénale et insuffisance surrénale fonctionnelle du prématuré	« Indispensable » dans l'indication évaluée

(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 au § II.1. 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 ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Isoleucine	Gélule de 50 mg et 100 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Leucinose . Exploration de la voie du catabolisme de l'isoleucine . Leucinose : réintroduction progressive de cet acide aminé après les phases de décompensation de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> . Leucinose . Exploration de la voie du catabolisme de l'isoleucine . Leucinose : réintroduction progressive de cet acide aminé après les phases de décompensation de la maladie 	« Indispensable » dans les indications évaluées
Kreb's Hepes A et B stérile	Solution	<ul style="list-style-type: none"> . Diagnostic de la mucoviscidose par voie intra-nasale 	<ul style="list-style-type: none"> . Diagnostic de la mucoviscidose par voie intra-nasale 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Lactate de sodium	Solution à 11,2%	<ul style="list-style-type: none"> . Intoxications et surdosages médicamenteux (aux antidépresseurs tricycliques) 	<ul style="list-style-type: none"> . Intoxications et surdosages médicamenteux (aux antidépresseurs tricycliques) 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Lugol	Solution à 1%, 2%, 3% et 5%	<ul style="list-style-type: none"> . Coloscopie . Saturation de la thyroïde avant une scintigraphie au MIBG . Test de la fonction thyroïdienne . Prise en charge préopératoire chez les patients en hyperthyroïdies . Dépistage des lésions du col utérin par coloration . Antiseptique décongestionnant résolutif pour examen du col utérin en badigeonnage . Coloration des tumeurs œsophagiennes (endoscopie digestive) 	<ul style="list-style-type: none"> . Coloscopie, dépistage des lésions précancéreuses du col utérin par coloration 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Mannitol	Solution à 10%	<ul style="list-style-type: none"> . Eviter une hypertension oculaire en chirurgie postopératoire ophtalmologique 	<ul style="list-style-type: none"> . Eviter une hypertension oculaire en chirurgie postopératoire ophtalmologique 	« Non indispensable » dans l'indication évaluée du fait de la disponibilité en France dans le cadre d'une AMM de plusieurs spécialités de Mannitol 10 %, solution pour perfusion
Mercaptopurine	Gélule de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg et 45 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement de Leucémie aiguë LAL et LAM et Leucémie Myéloïde Chronique histiocytose X 	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement de Leucémie aiguë LAL et LAM et Leucémie Myéloïde Chronique histiocytose X 	« Indispensable » dans les indications évaluées
Méthacholine (chlorure)	Solution pour inhalation par nébuliseur 100 mg/2 ml, 16 mg/ml, 8 mg/ml, 4 mg/ml, 25 mg/ml, 32 mg/ml, 50 mg/ml, 64 mg/ml, 1 mg/ml et 10 mg/ml	<ul style="list-style-type: none"> . Test de provocation bronchique en exploration fonctionnelle respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> . Test de provocation bronchique en exploration fonctionnelle respiratoire 	« Indispensable » dans l'indication évaluée

(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 au § II.1. 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 ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Morphine	Solution buvable à 1 mg/ml Gélule de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4mg et 5 mg LP	. Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	. Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	« Indispensable » dans les indications évaluées chez le nourrisson de moins de 6 mois en l'absence de spécialités avec AMM présentant un dosage adapté.
	Solution buvable à 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml et 1 mg/ml	. Prise en charge du syndrome de sevrage du nouveau-né de mère toxicomane	. Prise en charge du syndrome de sevrage du nouveau-né de mère toxicomane	
Nadolol	Gélule de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, et 50 mg	. Traitement de l'hypertension réduction ou prévention du trouble du rythme pédiatrie HTA, Insuffisance cardiaque, syndrome du QT long congénital tachycardie supraventriculaire	. Traitement de l'hypertension réduction ou prévention du trouble du rythme pédiatrie HTA, Insuffisance cardiaque, syndrome du QT long congénital tachycardie supraventriculaire	« Indispensable » dans les indications évaluées
Nicardipine	Gélule de 0,5 mg, 0,7 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 10 mg et 15 mg	. Hypertension artérielle	. Hypertension artérielle	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Nifédipine	Solution pour voie sublinguale 7,5 mg/3 ml	. Crise hypertensive de l'enfant.	. Crise hypertensive de l'enfant.	« Non indispensable » dans l'indication évaluée compte tenu de la disponibilité dans le cadre d'ATU de la spécialité Aprical® Losung 20mg/ml, solution buvable
Nitrate d'argent	Solution injectable à 25%	. Symphyse pleurale pour pneumothorax récidivant	. Symphyse pleurale pour pneumothorax récidivant . Cicatrisation des fistules broncho-pleurales post-chirurgicales	« Indispensable » dans la cicatrisation des fistules broncho-pleurales post-chirurgicales
Oméprazole	Gélule de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg et 5 mg Suspension buvable à 1 mg/ml et 2 mg/ml	. Œsophagite érosive ou ulcéraire symptomatique par reflux gastro-œsophagien . Régurgitations, RGO après échec à la ranitidine . Affection périnatale (régurgitation)	. Œsophagite par reflux gastro-œsophagien.	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Phéno Aqueux	Solution à 1/15ème	. Agent neurolytique d'action sympatholytique pour des sympathectomies chimiques	. Agent neurolytique d'action sympatholytique pour des sympathectomies chimiques.	« Indispensable » dans l'indication évaluée

(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 au § II.1. 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 ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Phénol Glycérine	Solution à 7% et 10%	<ul style="list-style-type: none"> Utilisé dans le cadre de la douleur en cancérologie : <ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - Neurolyse des blocs sympathiques - Neurolyse des blocs périphériques 	« Indispensable » dans les indications évaluées
Phénytoïne	Gélule de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg et 45 mg	<ul style="list-style-type: none"> Comitialité, état de mal convulsif, Epilepsie 	<ul style="list-style-type: none"> Comitialité, état de mal convulsif, Epilepsie 	« Non indispensable » dans les indications évaluées compte tenu de la disponibilité dans le cadre d'ATU de la spécialité Epanutin®, 6 mg/ml, suspension buvable
Pilocarpine	Solution à 0,5%	<ul style="list-style-type: none"> En intra-camérulaire pour provoquer rapidement un myosis lors d'interventions chirurgicales Traitement de la crise aiguë de glaucome par fermeture d'angle Traitement de la xérostomie Exploration scintigraphique des glandes salivaires afin d'évaluer le pot 	<ul style="list-style-type: none"> Myosis 	« Non indispensable » dans l'indication évaluée compte tenu de la disponibilité dans le cadre de l'AMM de la spécialité Miocholé® (acétylcholine) 20 mg/2 ml, solution intra-oculaire
Potassium Perchlorate	Gélule de 100 mg et 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> Hyperthyroïdie liée à la prise d'iode Exploration des troubles de l'organification Blocage de la thyroïde lors d'explorations scintigraphiques 	<ul style="list-style-type: none"> Hyperthyroïdie liée à la prise d'iode Exploration des troubles de l'organification Blocage de la thyroïde lors d'explorations scintigraphiques 	« Indispensable » dans les indications évaluées.
Propranolol	Gélule de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg et 20 mg	<ul style="list-style-type: none"> Troubles du rythme sympathicodépendants, myocardiopathie obstructive, HTA antihypertenseur, Tétralogie de Fallot Réduction ou prévention des troubles du rythme Troubles du rythme paroxystique supraventriculaire, syndrome du QT long congénital 	<ul style="list-style-type: none"> Troubles du rythme 	« Non indispensable » dans l'indication évaluée compte tenu de la disponibilité dans le cadre d'ATU de la spécialité Syprol®, solution buvable dosée à 5mg/5ml, 10 mg/5ml et 50mg/5ml
Solution de Saccharose	Poudre pour solution buvable à 25%, 30%, 70% Gélule Solution buvable Sirop	<ul style="list-style-type: none"> Analgésie du nouveau né lors des gestes invasifs Traitement de la douleur en néonatalogie 	<ul style="list-style-type: none"> Analgésie du nouveau né lors des gestes invasifs Traitement de la douleur en néonatalogie 	« Non indispensable » dans l'indication évaluée compte tenu de la disponibilité en France de spécialités équivalentes de glucose à 30%.

(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 au § II.1. 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 ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Spirolactone	Gélule de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 6 mg, 10 mg et 15 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Rétention hydrique du prématuré . Traitement diurétique . Diurétique anti-aldostérone . Hypertension maligne . Œdèmes récidivants . Hypertension artérielle . Insuffisance cardiaque . Rétention hypersodée, HTA essentielle, dysplasie bronchopulmonaire, hyperaldostéronisme primaire ou réactionnel à tout traitement diurétique efficace, états œdémateux pouvant s'accompagner d'un hyperaldostéronisme secondaire (œdème et ascite de l'insuffisance cardiaque, ascite cirrhotique, syndrome néphrotique), myasthénie (en traitement adjuvant des anticholinestérasiques). . Prise en charge de l'œdème pulmonaire secondaire à un traitement par surfactant pulmonaire chez le prématuré. . Insuffisance cardiaque sur malformation congénitale . Dysplasie bronchopulmonaire . Syndrome œdémateux du prématuré et de l'enfant . Rétention hydrosodée, hyperaldostéronisme, dysplasie bronchopulmonaire de l'enfant . Œdème, Bronchodysplasie 	<ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance cardiaque 	« Indispensable » dans l'indication évaluée
Thiosulfate de sodium	Solution à 10%	<ul style="list-style-type: none"> . Prévention et prise en charge de l'extravasation des drogues cytotoxiques. . Antidote dans les intoxications aux cyanures avec nitrite de sodium. . Traitement des calcifications tumorales des malades sous hémodialyse. . Complément d'une solution de Lugol dans la détection précoce du cancer de l'œsophage pour réduire les irritations induites par le colorant . Adjuvant de traitement dans la chimio-hyperthermie intrapéritonéale péroopératoire des carcinomes péritonéaux non ovariennes 	<ul style="list-style-type: none"> . Antidote dans les intoxications aux cyanures avec nitrite de sodium 	« Non indispensable » dans l'indication évaluée compte tenu de la disponibilité dans le cadre d'ATU de Natriumthiosulfat® 10%, solution injectable.
Valine	Gélule de 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> . Leucinose, acidoses organiques (methylmaloniques et propioniques) 	<ul style="list-style-type: none"> . Leucinose, acidoses organiques (methylmaloniques et propioniques) 	« Indispensable » dans les indications évaluées

(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 au § II.1. 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.