

ACTUALITES 2013

ACPPHOS préparateurs 18 mars 2014

Introduction

- NACO
- Douleurs
- Antibiothérapie
- Antirétroviraux
- Autres (buccolam® , clorotekal®)
- Anticancéreux

NACO

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) regroupent deux classes médicamenteuses:

- Les inhibiteurs directs de la thrombine:
ex: Dabigatran (Pradaxa®)
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa
ex: Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban

Indications NACO

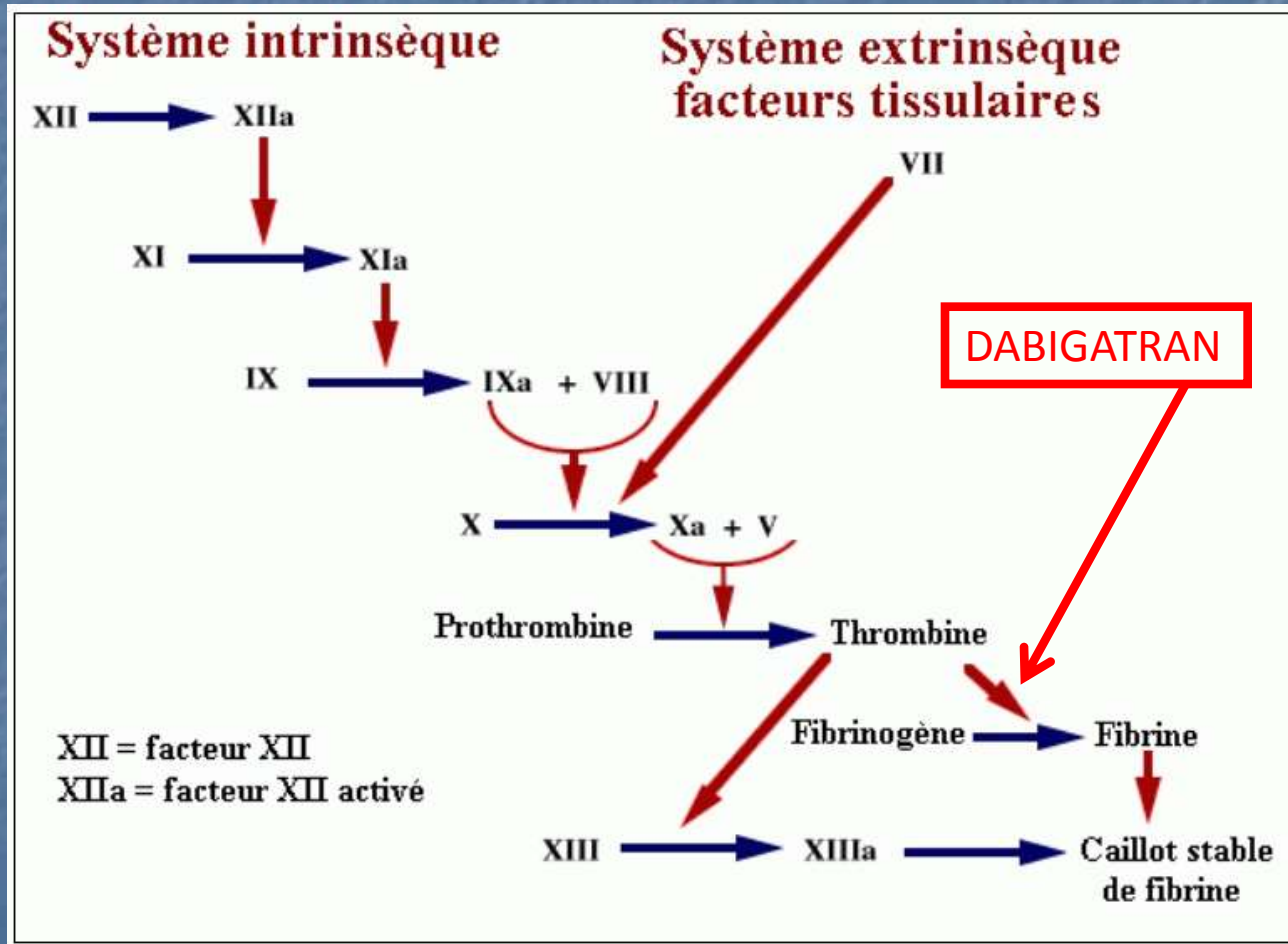
- 1^{ère} indication:Prévention des événements thromboemboliques veineux (prothèse de genou ou de hanche
- Indications actuellement reconnues dans la fibrillation atriale, la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques

MECANISMES D'ACTION

Le DABIGATRAN (Pradaxa®)

- Inhibiteur direct de la thrombine (anti IIa)
- Prodrogue (dabigatran etexilate)
- Elimination rénale: 80%
- Demie- vie: 12-17h
- Biodisponibilité: 3-7 %
- Pic plasmatique: 2 h après ingestion

MECANISMES D'ACTION

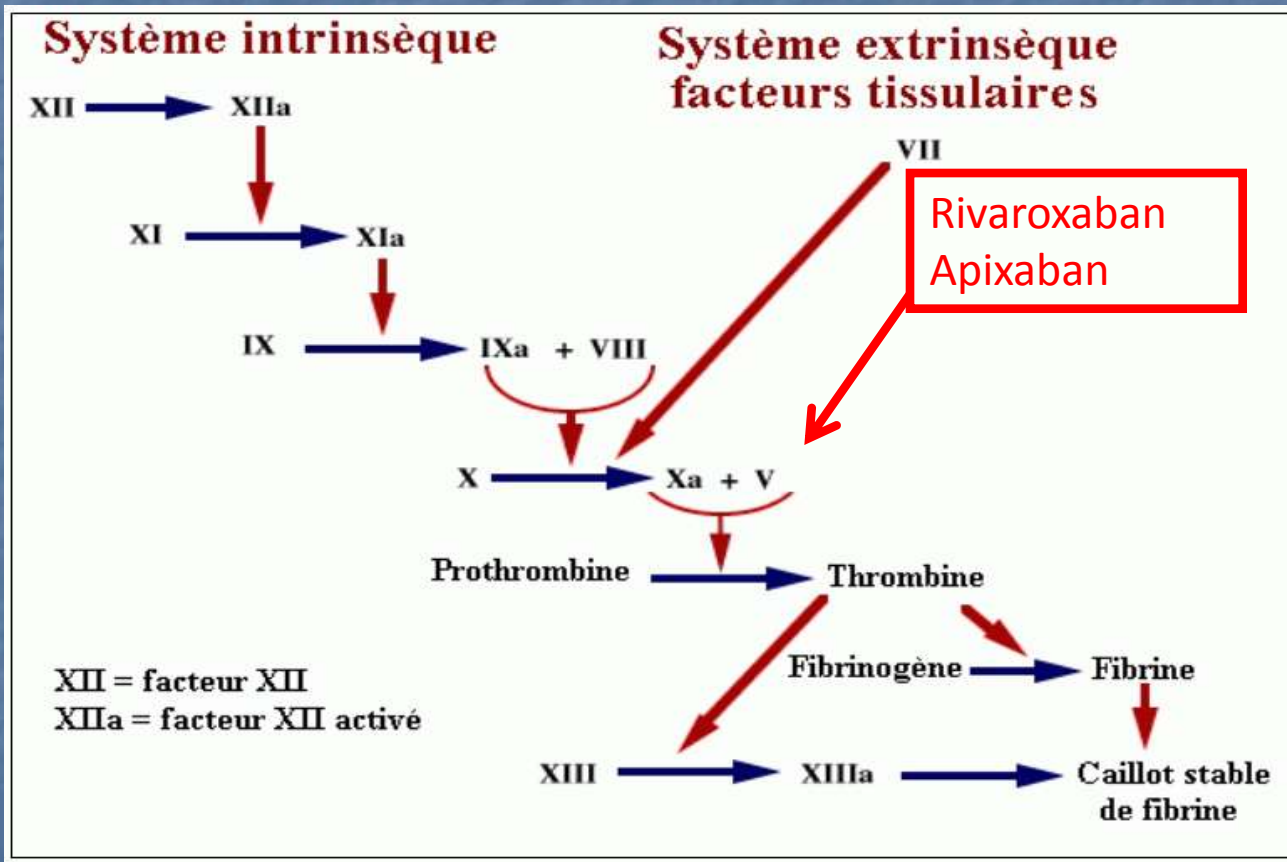


MECANISMES D'ACTION

RIVAROXABAN (Xarelto®) et Apixaban

- Inhibiteurs directs du facteur Xa
- Prodrogues: NON
- Elimi rénale: Rivaroxaban 35% Apixaban 27 %
- Biodispo: Rivaroxaban 66% Apixaban 50%
- Demi-vie: Rivaroxaban 5-9h Apixaban 12h
- Pic plasma: Rivaroxaban 2-4h Apixaban 1-4h

MECANISMES D'ACTION

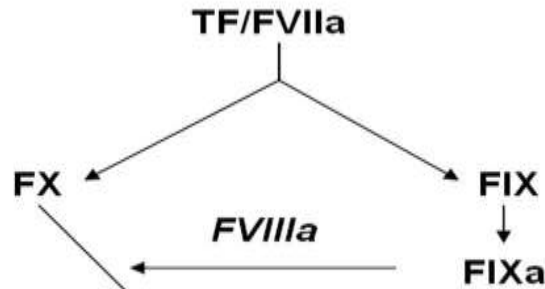


INDICATIONS

	RIVAROXABAN (Xarelto®)	DABIGATRAN (Pradaxa®)	APIXABAN (Eliquis®)
PREVENTION MVTE EN ORTHOPEDIE	OUI	OUI	OUI
PREVENTION AVC DANS LA FA	OUI	OUI	OUI
TRAITEMENT MVTE	OUI		
TRAITEMENT EMBOLIE PULMONAIRE	OUI		

INDICATIONS

Anticoagulants oraux directs



Anti-Xa directs

- rivaroxaban (Xarelto®)

Prophylaxie ETEV, chirurgie orthopédique
Prévention des AVC, FA
Traitement TVP et EP

- apixaban (Eliquis®)

Prophylaxie ETEV en chirurgie orthopédique
Prévention des AVC dans la FA



Anti-IIa directs

- dabigatran (Pradaxa®)

Prophylaxie ETEV, chirurgie orthopédique
Prévention des AVC, FA

FII

FIIIa

Fibrinogène

Fibrine

	RIVAROXABAN (Xarelto®)	DABIGATRAN (Pradaxa®)	APIXABAN (Eliquis®)
PREVENTION MVTE EN ORTHOPEDIE	10mg/j une prise Genou: 2 sem Hanche: 5 sem	220mg/j une prise Genou: 10 jrs Hanche: 28-35 jrs	2,5 mg x 2 /j Genou: 10-14 jrs Hanches: 32-38 jrs
PREVENTION AVC DANS LA FA	20 mg/j en une prise	150mg x 2/j	5 mg x 2 /j
TRAITEMENT MVTE	15mg x 2 /j 3 sem Puis 20 mg/j en une prise		
TRAITEMENT EMBOLIE PULMONAIRE	15mg x 2 /j 3 sem Puis 20 mg/j en une prise		

REDUCTION DES DOSES

MEDICAMENTS	PLEINE DOSE	DOSE REDUITE	PATIENTS
RIVAROXABAN	20 mg/j une prise	15 mg/j une prise	<ul style="list-style-type: none">- Cl cr < 50 ml/min- Age > 80 ans
DABIGATRAN	150 mg x 2/j	110 mg x 2 /j	<ul style="list-style-type: none">- Age > 80 ans- Vérapamil- Patients fragiles- Cl cr 30-50 ml/min
APIXABAN	5 mg x 2 /j	2,5 mg x 2 /j	<ul style="list-style-type: none">- Age > 80 ans- Poids < 60 kgs- Creat > 24 mg/l

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

■ MESURE DE L'ACTION ANTICOAGULANTE

- Les NACO perturbent les tests de coagulation de routine (allongement TCA, augmentation de l'INR) sans que cela soit le reflet de leur activité anticoagulante
- Tests de coagulation de routine non nécessaire

■ SUIVI BIOLOGIQUE

- Une fois par an: Hémoglobine, Créatinine, Fonction hépatique
- Tous les 6 mois: créatinine (si Clcr entre 30-60 ml/min ou patient de plus de 75 ans sous Dabigatran)

(European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation **Europace (2013) 15, 625–651**)

ASPECTS PRATIQUES

- Switch entre anticoagulants
- Erreur de dosage par le patient
- Gestion des complications hémorragiques
- Intervention chirurgicale programmée
- Intervention chirurgicale en urgence

COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES

- Pas d'antidote spécifique pour tous les NACO à ce jour
- Feiba (Facteur VII + II,IX,X) ou novoseven
- Essai en cours d'un anticorps monoclonal qui se fixe sur le dabigatran
- Essai sur une protéine recombinante qui se fixe sur le site d'activation du facteur X pour les xaban

Nouveau xaban

- Endoxaban
- Non inférieur à la warfarine
- Moins d'évènements hémorragique

Douleur



■ Breakyl® (film orodispersible fentanyl)

Spécialité	Indications	SMR	ASMR
ABSTRAL , comprimé sublingual 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg	« Traitement des ADP chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	Important	ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide (01/04/2009)
ACTIQ , comprimé avec applicateur buccal 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg et 1600 µg	« Traitement des ADP chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	Important	ASMR III par rapport à la prise en charge habituelle des accès douloureux paroxystiques chez des patients souffrant de douleurs chroniques d'origine cancéreuse (11/02/2004)
EFFENTORA , comprimé gingival 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg	« Traitement des ADP chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	Important	ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide (22/07/2009)
INSTANYL , 50 µg/dose, 100 µg/dose et 200 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale	« Traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	important	ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide (13/01/2010)
PECFENT 100 µg/dose, 400 µg/dose et 200 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale	« Traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	important	ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide (16/02/2011)



o Spécialités à base de fentanyl administrées par voie transdermique :

Spécialité	Indications	Niveaux des SMR
DUROGESIC , dispositif transdermique 12 µg/heure, 25 µg/heure, 50 µg/heure, 75 µg/heure, 100 µg/heure Et ses GÉNÉRIQUES	« Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes ».	Important dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. Insuffisant dans les douleurs non cancéreuses.
MATRIFEN (médicament essentiellement similaire au DUROGESIC), dispositif transdermique 12 µg/heure, 25 µg/heure, 50 µg/heure, 75 µg/heure, 100 µg/heure	« Traitement transdermique des douleurs chroniques intenses, en relais des opioïdes forts, après que leur efficacité ait été établie ».	Idem DUROGESIC

Figure 7
Bon usage du médicament

Abstral
Le comprimé sublingual de fentanyl

breakyl®

- Film à coller au niveau de la joue
- Différents dosage 200, 400, 600, 800, 1200 mcg
- Dissolution 15-30min
- Ne doit pas être maché
- Posologie: phase de titration à partir de 200 mcg puis augmentation en fonction de la douleur
- Espacement des doses de 4h

Breakyl®

- Mode d'action: agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur les récepteurs opioïdes μ du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses
- EI: somnolence, vertiges, céphalées, sédation, nausée, constipation, vomissements, sécheresse buccale

Antibiothérapie

■ Zinforo® (ceftaroline)

⇒ 1^{ère} céphalo active sur le staph methi-R

⇒ Spectre:

Cocci à Gram+ : Staphylococcus aureus (y compris les souches résistantes à la méticilline), Streptococcus pneumoniae,

Bacilles à Gram- : Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae

Aucune activité sur Pseudomonas aeruginosa ou entérobactéries productrices de BLSE

⇒ Indications:

➤ Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)

➤ Pneumonies communautaires

⇒ Posologie : 600 mg x 2 / jour - perf de 60 min

⇒ Adaptation en cas d'insuffisance rénale modérée

⇒ EI: diarrhée, nausées, céphalé, prurit, choc anaphylactique

Antirétroviraux

① Nouvelles formulations

Intelence 100 mg \Rightarrow Intelence 200 mg

Viramune 200 mg \Rightarrow Viramune LP 400 mg

② Nouvelles molécules

Rilpivirine

elvitegravir/cobicistat

Rilpivirine

① Monodrogue: EDURANT® 25 mg

② Association: EVIPLERA® (Truvada + Ril)

Indications: Patient naif

Poso: 1cp/j au cours d'un repas

EI: nausées, vertiges, rêves anormaux...

Stribild®

- ☑ = Truvada® + cobicistat + elvitegravir
- ☑ Cobicistat : booster non actif sur le VIH
- ☑ Elvitegravir: nouvelle inhibiteur intégrase

Indications: patients naïfs

Posologie: 1 cp/j pendant le repas

CI chez le patient en insuffisance rénale

Stribild®

Tableau 3 : résultats à 48 et 96 semaines des études 102 et 103 (analyse ITT)

n (%)	Etude 102		Etude 103	
	STRIBILD (N=353)	ATRIPLA (N=354)	STRIBILD (N=357)	Atazanavir/ritonavir + TRUVADA (N=358)
Réponse virologique à 48 semaines (ARN-VIH < 50 copies/mL)	87,6%	84,1%	89,5%	86,8%
Différence [IC95%]	3,6% [-1,6% ; 8,8%]		3,0% [-1,9% ; 7,8%]	
Echec virologique à 48 semaines	7,2%	7,1%	5,4%	5,4%
Réponse virologique à 96 semaines (ARN-VIH < 50 copies/mL)	84,2%	81,5%	83,3%	82,3%
Différence [IC95%]	2,7% [-2,9% ; 8,3%]		1,1% [-4,5% ; 6,7%]	
Echec virologique à 96 semaines	6,3%	7,7%	6,8%	7,3%
Réponse immunologique (augmentation des CD4+ (cellules/µl) à 96 semaines)				
Moyenne (SD)	295 (213,3)	273 (189,7)	256 (167,1)	261 (188,0)
Différence [IC95%]	22 [-10 ; 54]		-8 [-35 ; 19]	

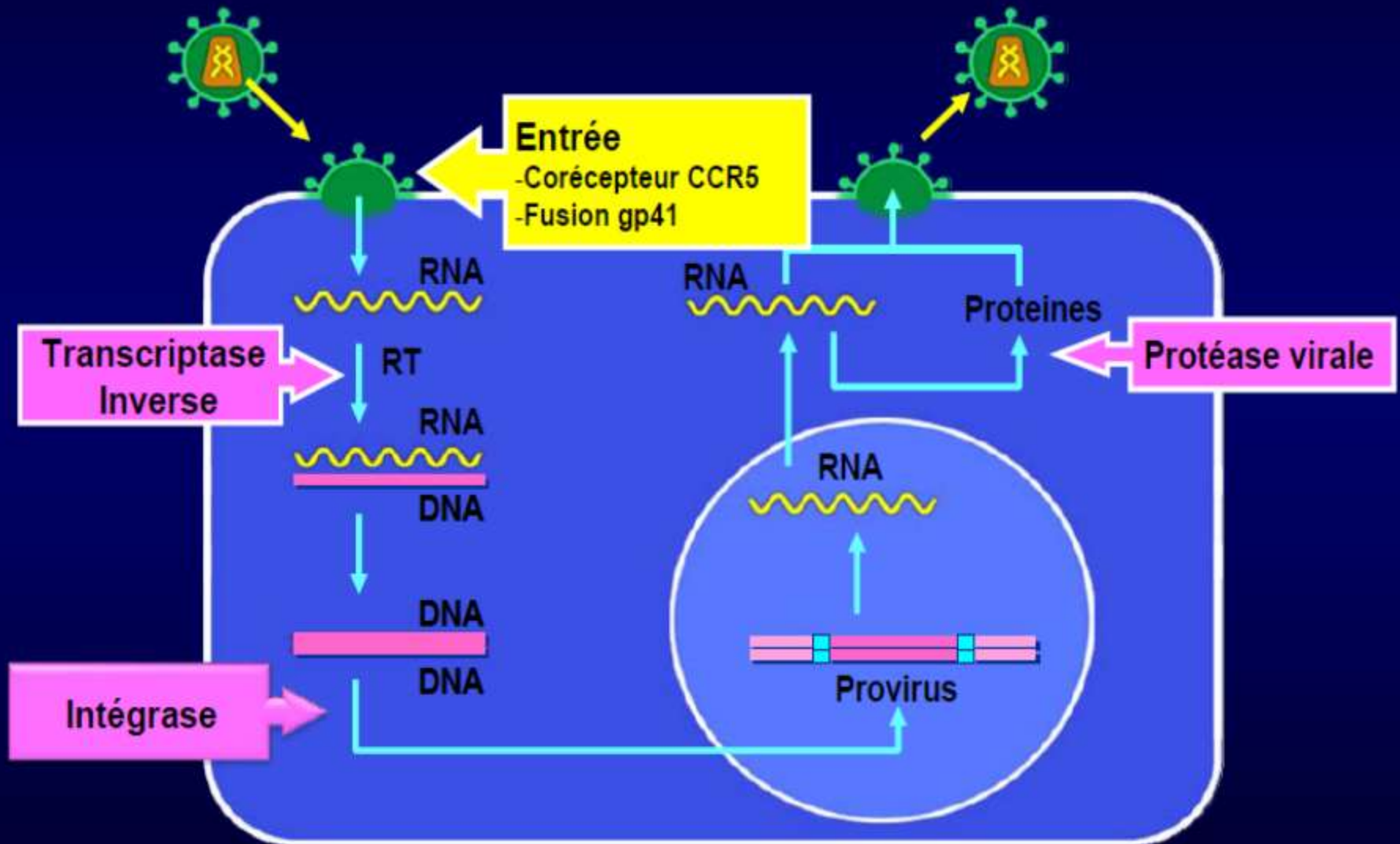
Non infériorité / Atripla®

Tableau 5: Evénements indésirables considérés comme potentiellement liés au traitement (incidence > 5%) dans les études 102, 103 et 104 (Analyse groupée, population d'analyse de la tolérance)

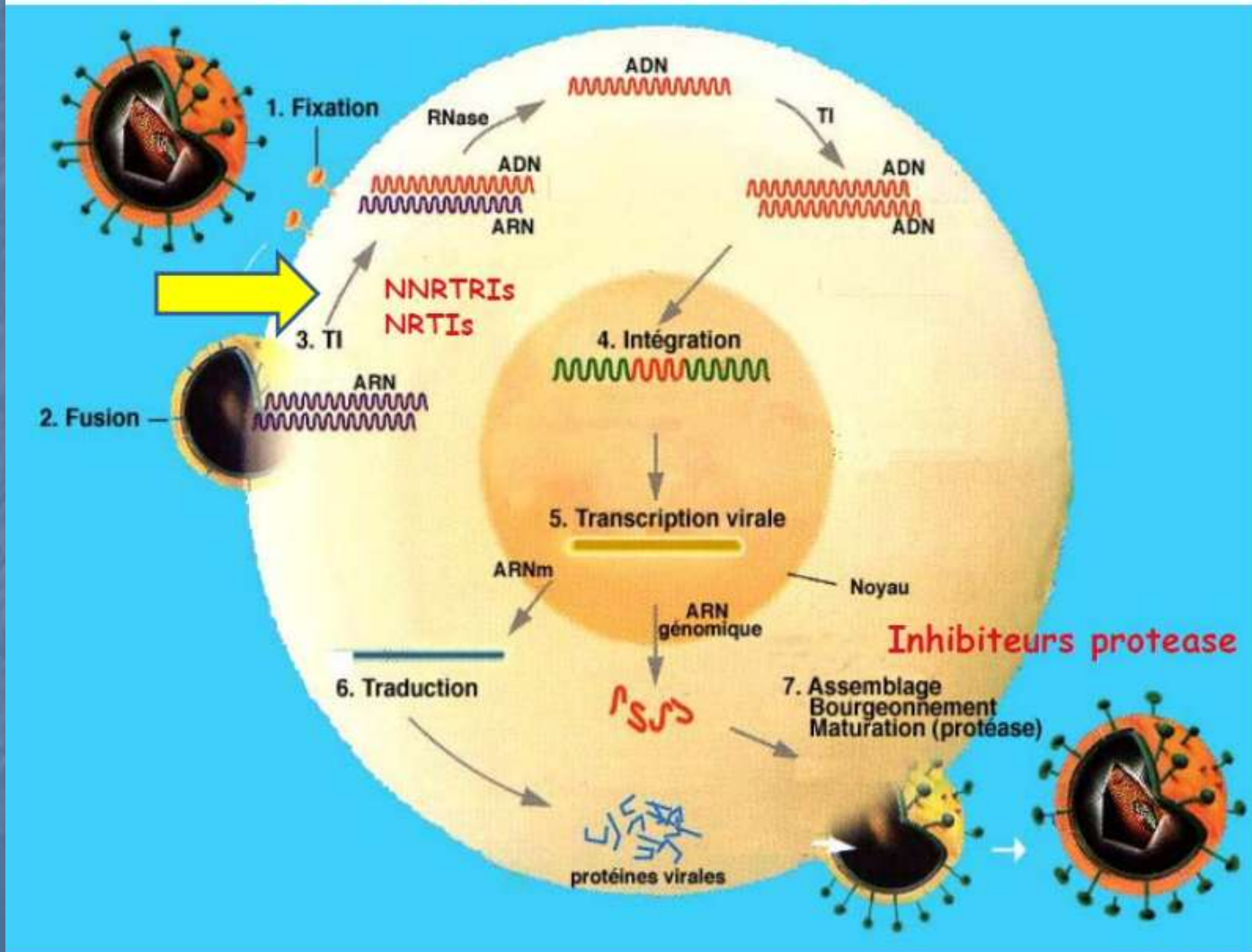
El tous grades confondus reliés au traitement, (%)	STRIBILD 102, 103, 104 (N=749)	ATRIPLA 102, 104 (N=375)	Atazanavir/r + TRUVADA 103 (N=355)
% patients ayant présenté un EI (tous grades, toute incidence), considéré comme lié au traitement	45,8%	66,7%	57,2%
Affections oculaires	0,7%	1,9%	14,4%
Ictère oculaire	0,3%	-	13,2%
Affections gastro-intestinales	27,4%	24,0%	31,2%
Diarrhées	11,5%	10,7%	16,1%
Flatulences	2,0%	0,3%	7,3%
Nausées	15,1%	8,3%	13,2%
Troubles généraux	7,5%	12,0%	9,0%
Asthénie	4,9%	7,7%	5,6%
Affections hépatobiliaires	0,1%	0,5%	9,6%
Ictère	-	0,3%	8,5%
Affections du système nerveux	12,1%	29,6%	12,1%
Vertiges	2,8%	20,0%	4,2%
Céphalées	7,1%	4,0%	6,2%
Somnolence	1,2%	6,9%	1,1%
Affections psychiatriques	14,0%	36,3%	8,2%
Rêves anormaux	8,7%	26,1%	3,4%
Insomnie	2,9%	7,7%	1,4%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5,2%	16,3%	9,3%
Rash	1,9%	7,5%	2,8%

Troubles gastro-intestinaux:
Diarrhée
Nausée
Rêve anormaux

Cycle VIH et cibles des antirétroviraux



REPLICATION DU VIH



Sovaldi®

- ☑ Sofosbuvir
- ☑ Indiqué en association pour le ttt de l'hépatite C chronique (12 à 24 semaines)

Ribavirine
Interféron peg

Tableau 1 : Médicament(s) co-administré(s) et durée de traitement recommandés pour le traitement combiné avec Sovaldi

Population de patients*	Traitement	Durée
Patients atteints d'une HCC de génotype 1, 4, 5 ou 6	Sovaldi + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirine Uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au peginterféron alfa (voir rubrique 4.4)	24 semaines
Patients atteints d'une HCC de génotype 2	Sovaldi + ribavirine	12 semaines ^b
Patients atteints d'une HCC de génotype 3	Sovaldi + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines ^b
	Sovaldi + ribavirine	24 semaines
Patients atteints d'une HCC en attente de transplantation hépatique	Sovaldi + ribavirine	Jusqu'à la transplantation hépatique ^c

* Comprend les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

a. L'association de Sovaldi, de la ribavirine et du peginterféron alfa n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et préalablement

- inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus

Sovaldi®

Tableau 3. Interactions entre Sovaldi et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{ns}	Recommandation concernant la co-administration avec Sovaldi
ANTIÉPILEPTIQUES		
Modafinil	Interaction non étudiée. Préviable : ↓ Sofosbuvir [GS-331007	La co-administration de Sovaldi avec le modafinil devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée.
ANTICOAGULANTS		
Carbamazépine Phénytoïne Phénocharbinal Oxcarbazépine	Interaction non étudiée. Préviable : ↓ Sofosbuvir [GS-331007	La co-administration de Sovaldi avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénocharbinal ou l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée. Sovaldi ne doit pas être utilisé avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénocharbinal ou l'oxcarbazépine, qui sont de puissants inducteurs de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.4).
ANTIHYPERLIPÉMIQUES		
Rifabutine Rifampicine Rifapentine	Interaction non étudiée. Préviable : ↓ Sofosbuvir [GS-331007	La co-administration de Sovaldi avec la rifabutine ou la rifampicine devrait diminuer la concentration du sofosbuvir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de Sovaldi. Une telle co-administration est déconseillée. Sovaldi ne doit pas être utilisé avec la rifampicine, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.4).
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction non étudiée. Préviable : ↓ Sofosbuvir [GS-331007	Sovaldi ne doit pas être utilisé avec le millepertuis, qui est un puissant inducteur de la P-gp intestinale (voir rubrique 4.4).
AGENTS ANTI-VHC : INHIBITEURS DE PROTÉASE DU VHC		
Bocoprévir (BOC) Telaprévir (TPV)	Interaction non étudiée. Préviable : ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ou BOC)	Il n'existe pas de données d'interactions médicamenteuses concernant la co-administration de Sovaldi et de bocoprévir ou de telaprévir.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C _{max} et la C _{min} ^{ns}	Recommandation concernant la co-administration avec Sovaldi
ANALGÉSiques NARCOTIQUES		
Méthadone ^{ns} (Traitement d'entretien par méthadone) (30-120 mg/jour)	Réduction : ↔ C _{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C _{min} 0,90 (0,77-1,14)	En cas de co-administration de sofosbuvir et de méthadone, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Séméthadone	Réduction : ↔ C _{max} 0,95 (0,79-1,13) ↔ ASC 0,95 (0,75-1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74-1,22)	
Apfésbavir	↑ C _{max} 0,87 (0,68-1,11) ↑ ASC 1,30 (1,06-1,59) C _{min} (ND) (NS)	En cas de co-administration de sofosbuvir et de cyclosporine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
GS-331007 ↓ C _{max} 0,77 (0,65-0,91) ↔ ASC 1,04 (0,86-1,23) C _{min} (ND) (NS)		
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Cyclosporine ^{ns} (500 mg deux fois par jour)	↑ Cyclosporine ↔ C _{max} 1,06 (0,94-1,18) ↔ ASC 1,06 (0,85-1,31) C _{min} (ND) (NS)	En cas de co-administration de sofosbuvir et de cyclosporine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Apfésbavir	↑ C _{max} 2,34 (1,87-3,01) ↑ ASC 4,33 (3,26-6,30) C _{min} (ND) (NS)	
GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,51-0,69) ↔ ASC 1,04 (0,86-1,20) C _{min} (ND) (NS)		
Tacrolimus ^{ns} (5 mg deux fois par jour)	↑ Tacrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59-0,90) ↔ ASC 1,09 (0,84-1,40) C _{min} (ND) (NS)	En cas de co-administration de sofosbuvir et de tacrolimus, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Apfésbavir		

Pb avec les médicaments inhibiteurs ou inducteurs enzymatique

Solvadi en pratique

- 1 cp/j (400 mg/j) pendant le repas

- EI:

Anémie

Vertiges

Insomnie

Diarrhée nausée

Tableau 4 : Effets indésirables observés sous sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le peginterféron alpha et la ribavirine

Fréquence	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infections et infestations :</i>		
Fréquent	rhinopharyngite	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>		
Très fréquent	diminution de l'hémoglobine	anémie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie
Fréquent	anémie	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>		
Très fréquent		diminution de l'appétit
Fréquent		perte de poids
<i>Affections psychiatriques :</i>		
Très fréquent	insomnie	insomnie
Fréquent	dépression	dépression, anxiété, agitation
<i>Affections du système nerveux :</i>		
Très fréquent	maux de tête	sensations vertigineuses, maux de tête
Fréquent	troubles de l'attention	migraine, troubles de la mémoire, troubles de l'attention
<i>Affections oculaires :</i>		
Fréquent		vision floue
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>		
Très fréquent		dyspnée, toux
Fréquent	dyspnée, dyspnée d'effort, toux	dyspnée d'effort
<i>Affections gastro-intestinales :</i>		
Très fréquent	nausées	diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	gêne abdominale, constipation, dyspepsie	constipation, bouche sèche, reflux gastro-œsophagien
<i>Affections hépatobiliaires :</i>		
Très fréquent	augmentation de la bilirubine sérique	augmentation de la bilirubine sérique
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>		
Très fréquent		rash, prurit
Fréquent	alopécie, peau sèche, prurit	alopécie, peau sèche
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>		
Très fréquent		arthralgies, myalgies
Fréquent	arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, myalgies	dorsalgies, spasmes musculaires
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>		
Très fréquent	fatigue, irritabilité	frissons, fatigue, syndrome pseudo-grippal, irritabilité, douleur, fièvre
Fréquent	fièvre, asthénie	douleur de poitrine, asthénie

a. SOF = sofosbuvir ; b. RBV = ribavirine ; c. PEG = peginterféron alfa.

Buccolam®

Crise convulsive

Différents dosages
2.5 mg ⇒ 10 mg

Autre voie d'abord /
valium intra rectal

Crise doit cesser au
bout de 10 min

Comment administrer BUCCOLAM® (midazolam, solution buccale)

A propos de BUCCOLAM® :

- ▲ BUCCOLAM® est utilisé pour arrêter une crise convulsive prolongée chez les nourrissons, les jeunes enfants, les enfants et les adolescents (âgés de 3 mois à moins de 18 ans).
- ▲ Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, BUCCOLAM® ne doit être administré qu'en milieu hospitalier.
- ▲ Ne jamais administrer une autre dose pour la même crise sans avis médical. Si la crise se prolonge après l'administration de BUCCOLAM®, appelez immédiatement un service d'urgences (15, 18 ou 112).

- ▲ BUCCOLAM® est présenté en boîte de 4 seringues pour administration orale préremplies sans aiguille, spécifiques à l'âge.
- ▲ BUCCOLAM® solution pour administration buccale est un liquide incolore limpide.
- ▲ Chaque seringue pour administration orale est contenue dans un tube en plastique de protection.
- ▲ Le médecin a prescrit la dose la plus appropriée de BUCCOLAM®. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin.



Couleur de l'étiquette	Tranche d'âge	Dose de midazolam
Jaune	3 mois à < 1 an*	2,5 mg
Bleu	1 an à < 5 ans	5 mg
Mauve	5 ans à < 10 ans	7,5 mg
Orange	10 ans à < 18 ans	10 mg

* Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier, afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation.

Buccolam®

L'injection de Valium® en intra-rectal

2010 VALIDATION PAR LE SAMU RÉGIONAL ET LE SAMU DE BELFORT

Sortir le kit Valium®

En cas de doute appeler le 15 ou le 112

Casser l'ampoule : point bleu face à vous

Prélever la dose selon prescription soit 5% suspendue ou 1 ampoule avec le seringue et l'aiguille

Laisser de l'air dans la seringue

Insérer la cartouche sur la seringue

ATTENTION

Si la cartouche s'est arrêtée : ne pas injecter le Valium®

Introduire la cartouche dans l'anus de votre enfant. Si persistance des mouvements appeler le 15 ou le 112



Etape 1

En cas de crise convulsive, il est important de laisser le corps de l'enfant bouger librement ; ne tentez pas d'empêcher ses mouvements. Sauf en cas de danger immédiat, ne déplacez pas l'enfant pendant la crise. En présence d'autres personnes, préservez le calme et l'espace autour de l'enfant. Expliquez qu'il présente une crise convulsive.



Etape 2

Prenez un tube en plastique, brisez la bague d'invulnérabilité et sortez la seringue de BUCCOLAM®.



Etape 3

Avant utilisation, retirez et éliminez le capuchon rouge de la seringue pour éviter tout risque d'étouffement. Ne fixez pas d'aiguille sur la seringue pour l'administration orale. BUCCOLAM® ne doit pas être injecté par voie intraveineuse. Chaque seringue pour administration orale préremplie contient la dose exacte que vous devez administrer pour UN traitement.



Etape 4

Pour administrer BUCCOLAM®, protégez la tête de l'enfant en la reposant sur un objet souple. Si l'enfant est assis, vous pouvez poser sa tête contre vous ; les mains libres, l'administration de BUCCOLAM® est plus facile.



Etape 5

Tirez doucement la joue de l'enfant. Insérez l'extrémité de la seringue sur le côté de sa bouche, entre la gencive et la joue (dans la cavité buccale). Inclinez la seringue pour garantir l'insertion de son extrémité à l'intérieur de la cavité buccale.



Etape 6

Appuyez lentement sur le piston de la seringue pour délivrer lentement la dose complète de médicament dans l'espace entre la gencive et la joue. BUCCOLAM® doit rester entre la gencive et la joue et veillez à ce que le produit ne ressorte pas de la bouche. Si nécessaire, administrez lentement la moitié de la dose d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.



Etape 7

Conservez la seringue vide dans le tube en plastique, car vous pourriez avoir besoin de la montrer à un professionnel de santé afin qu'il sache quelle dose le patient a reçu. Notez l'heure d'administration de BUCCOLAM® et la durée de la crise convulsive dans le carnet patient. Surveillez les symptômes spécifiques, comme par exemple, une modification du rythme respiratoire. Après l'administration de BUCCOLAM®, afin d'éviter tout risque d'étouffement, il est important de ne pas toucher la bouche de l'enfant, et de ne rien y introduire (y compris de l'eau ou un médicament antiépileptique).



Etape 8

Installez l'enfant en position confortable. Si ce n'est déjà fait, desserrez les vêtements au niveau de la ceinture et du col. Restez calmement auprès de l'enfant jusqu'à l'arrêt total de la crise. Il est possible qu'il se sente fatigué, confus ou gêné. Rassurez le pendant son temps de repos.

Clorotekal®



- chloroprocaine
- Autre anesthésique local / bupivacaine, ropivacaine
- Posologie: 40 à 50 mg
- Indication: Anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes
- EI: bradycardie, hypotension

SMR	Le service médical rendu par CLOROTEKAL est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	CLOROTEKAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistante) par rapport aux autres anesthésiques locaux administrables par voie intrathécale.
Place dans la stratégie thérapeutique	CLOROTEKAL représente une alternative aux autres anesthésiques locaux chez les patients adultes avant une intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes et pouvant bénéficier d'une anesthésie intrathécale.
Recommandations	La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Clorotekal®

- Différence:

Délai du bloc sensitif 8 min vs 9 min (bupi)

Durée d'action : 1h versus 3h (ropi-bupi)

Anticancéreux

- Héмато : imnovid® , bosulif® , iclusig®
- Rein: votrient® , inlyta®
- Prostate: jevtana® , xtandi®
- Poumon: xalkori®
- Colon: zaltrap®
- Sein: perjeta®
- Mélanome: zelboraf®

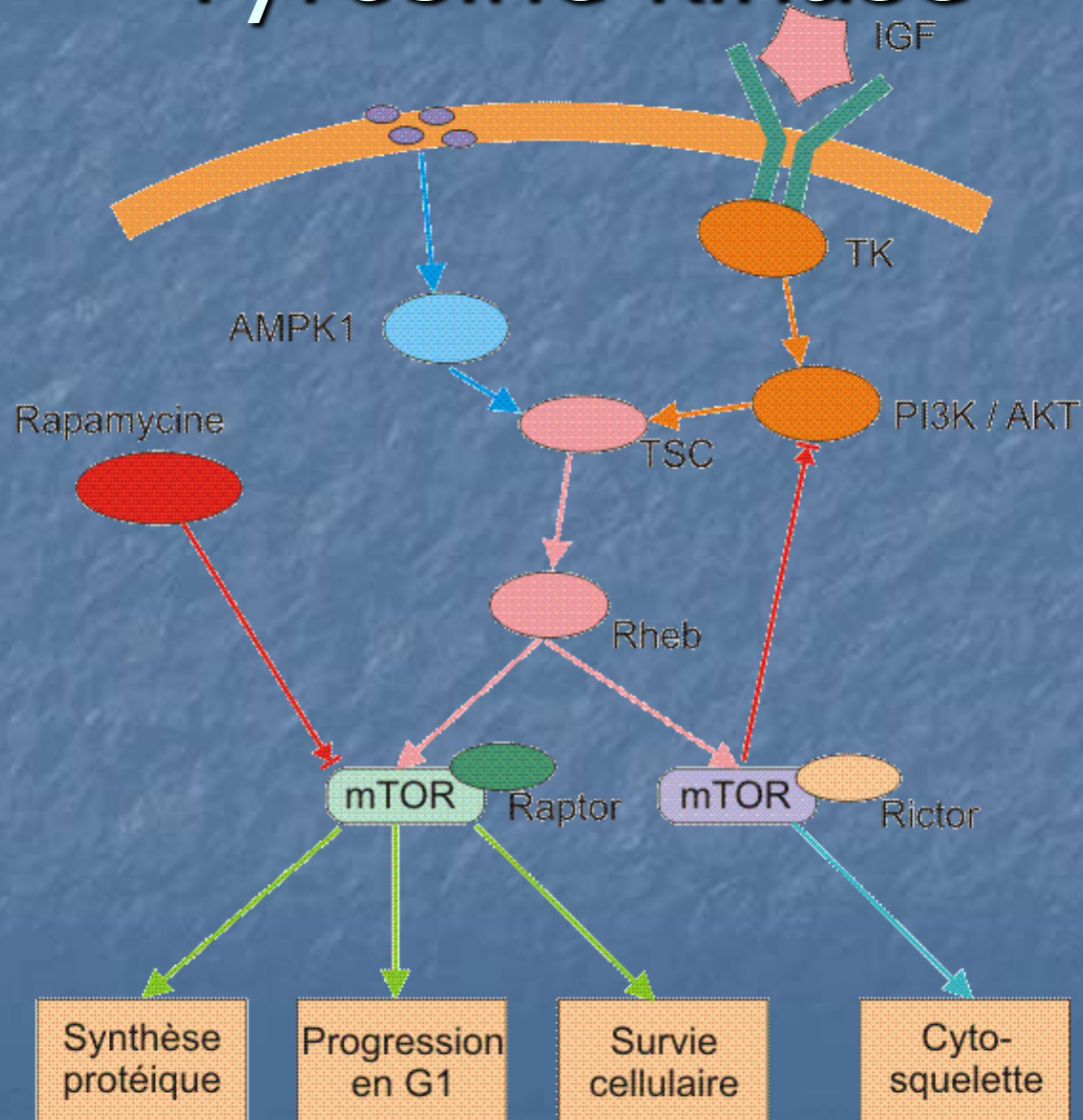
Hemato

- Imnovid® pomalidomide
- Myélome multiple en échec au velcade® et au revlimid®
- **ASMR III**
- Posologie: 4 mg/ j en assoc dexta 40 mg/sem
- Adaptation poso en fct efficacité/EI
- Efficacité: étude de non infériorité / haute dose dex
SSP 15.7 mois vs 8 mois
- EI: neutropénie fébrile, pneumonie, altération de l'état général

Hémato (LMC)

- Bosulif® Bosutinib
- inhibe la protéine kinase anormale Bcr-Abl à l'origine de la LMC
- Poso: 500 mg/j au moment du repas
- Adaptation poso en fct réponse + EI
- EI: Trouble hémato (anémie, neutro, thrombo)
Diarrhée, vomissements, nausée
Élévation transa
AEG

Tyrosine kinase



Hémato (LMC)

- Iclusig® ponatinib
- Poso: 45 mg /j
- Stratégie dans la LMC

Glivec® - Sprycel® - Tasigna®

Rein

- Votrient® pazopanib
- 1^{ère} ligne du cancer du rein
- Inhibiteur tyrosine kinase
- Poso: 800 mg/j
- Efficacité: 9.2 mois vs 4.2 mois (placebo)
- EI: diarrhée
- Autres stratégie: avastin®, sutent®, nexavar®, torisel®, afinitor®



Rein

- Inlyta® axitinib
- Tt après échec sutent
- Poso: 5 à 7 mg x 2 /j
- Efficacité: 6.7 m vs 4.7 (sutent)
- EI: diarrhée, hypertension, AEG



En deuxième ligne de traitement du cancer du rein avancé :

NOM (DCI) Laboratoire	AFINITOR (évérolimus) Novartis	NEXAVAR (sorafénib) Bayer	SUTENT (sunitinib) Pfizer
CPT? Identifié en France	Non	Oui	Oui
Indication	Cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF	Carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont inadaptés	Cancer du rein avancé sévère métastatique (1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne)
Date de l'avis	13/01/10	06/09/06	20/09/06 (2 ^{ème} ligne)
SMS	Important	Important	Important
AMM (classe)	IV dans la stratégie thérapeutique (2 ^{ème} ou 3 ^{ème} ligne)	II dans la prise en charge du carcinome rénal	III dans la prise en charge (2 ^{ème} ligne)
Principaux résultats des études pivots (depuis des avis CT)	Étude en double-aveugle randomisée versus placebo Analyse intermédiaire : PFS (critère principal) : 4,9 mois versus 1,9 mois (p<0.001)	Étude en double-aveugle randomisée versus placebo Analyse intermédiaire : PFS (critère principal) : 5,6 mois versus 2,8 mois (p=10 ⁻⁷) OS (critère principal) : non atteint vs 14,7 mois	Études de phase II non comparatives après échec d'une tyrosine Taux de réponse objective (critère principal) : 34-36,5%
	AMM : 03/08/2009	AMM : 19/07/2006	AMM conditionnelle : 19/07/2006

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- NEXAVAR (sorafénib) chez les patients en échec à un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2.
- AFINITOR (évérolimus) chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

Prostate

- Jevtana® (cabazitaxel)
- en association à la prednisone ou à la prednisolone dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormonorésistant, précédemment traités par un traitement à base de docétaxel
- Poso: 25 mg/m²toutes les 3 semaines
- Efficacité: 15.1 m vs 12.7 m (mitoxantrone)
- EI: neutropénie, anémie, thrombopénie, toux dyspnée, nausée, diarrhée,

Prostate

- Xtandi® enzalutamide
- 160 mg par jour (4 capsules)
- Inhibiteur des récepteurs aux androgènes
- indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel
- Efficacité: 8.3 m vs 3 m (placebo)
- EI: Céphalée, bouffée de chaleur, hypertension



Poumon

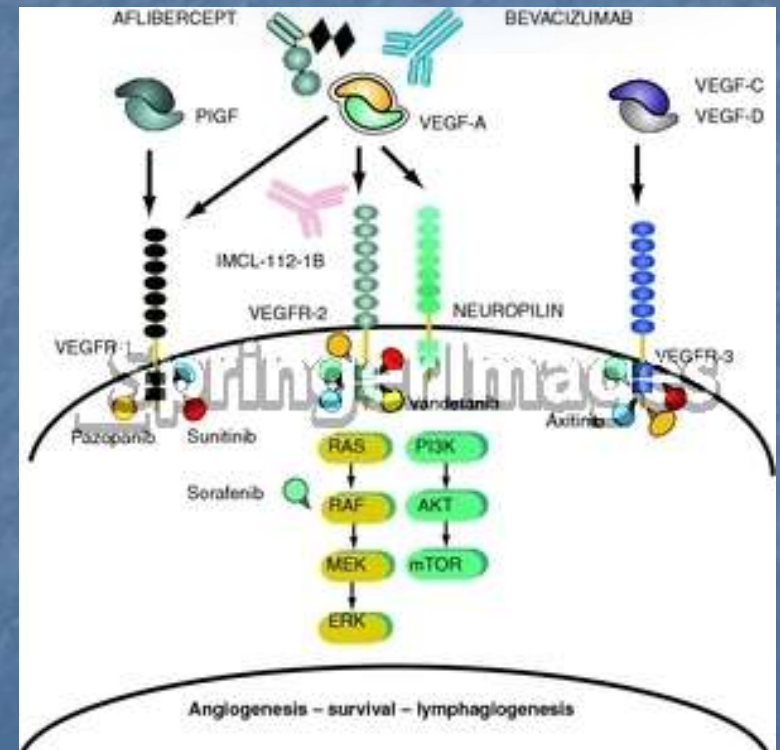
- Xalkori® crizotinib
 - CBNPC ALK positif (4.6% des patients)
 - Inhibiteur tyrosine kinase
 - 2^{ème} ligne métastatique CBNPC
 - Poso: 250 mg/j
 - Efficacité: 8.5 m (7.7 -9.9m)
- SSP 7 m vs 3 m(docetaxel ou perimetrexed)
- EI: hépatotoxicité, pneumopathie, troubles visuels, bradycardie, allongement du QT



Colon



- Zaltrap® Aflibercept
- VEGF trap
- Protéine de fusion
- ⇒ se lie au VEGF A et B



Colon

- en association à la chimiothérapie irinotécan/5 fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI) chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine
- Posologie: 4 mg/kg ts les 15 j
- Efficacité: 3.9 mois versus 6.7 mois SSP
- EI: Diarrhée, hypertension, asthénie

Nomenclature des « MABs »

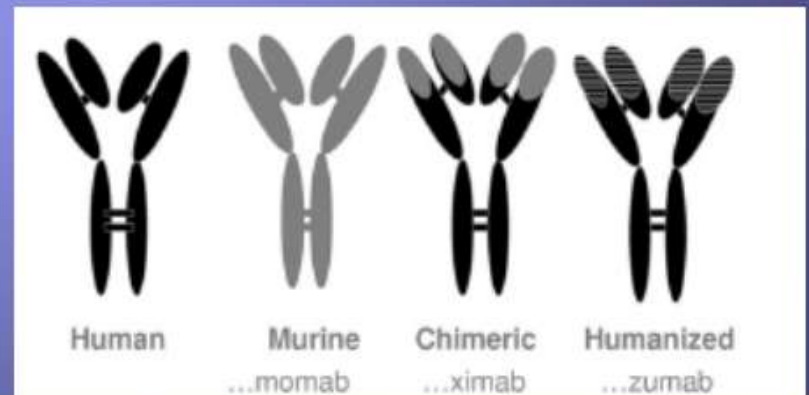
Le suffixe « MAB » pour Monoclonal AntiBody

« Momab » = Ac murins **!HAMA!**

« Ximab » = Ac chimériques

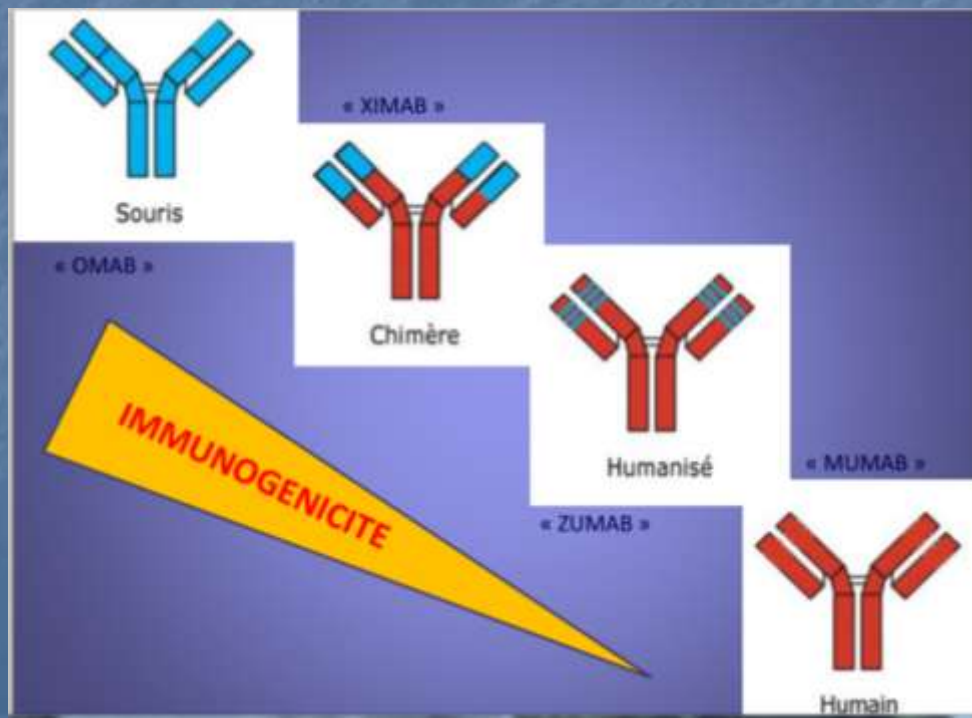
« Zumab » = Ac humanisés

« Mumab » = Ac humains



Nomenclature des « MABs »

<u>Préfixe</u>	<u>Cible</u>	<u>Exemple</u>
-ci-	Cardiovasculaire	Abciximab
-li-	Immunité	Omalizumab ; tocilizumab
-ki-	Interleukine	Ustekinumab
-vi-	Virus	Palivizumab



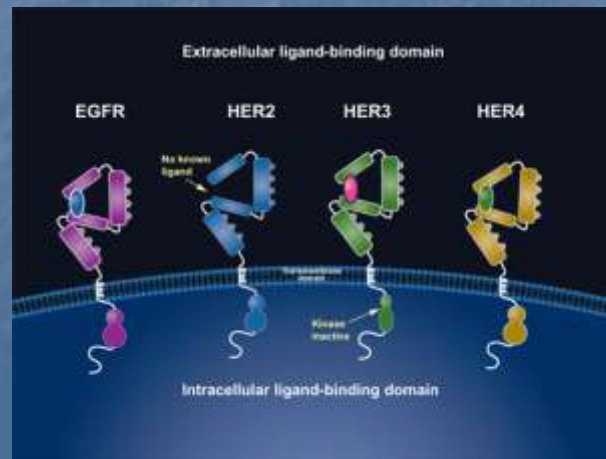
Sein

- Perjeta® pertuzumab
- Assoc trastu + docé
- Mode d'action

SMR:	Le Service Médical Rendu par PERJETA, en association à Herceptin et au docétaxel dans son indication AMM est important.
ASMR	PERJETA en association au trastuzumab et au docétaxel présente une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable HER2 positif, non prétraité par anti-HER2 ou par chimiothérapie pour le stade métastatique.
Place dans la stratégie thérapeutique	PERJETA en association au trastuzumab et au docétaxel constitue une nouvelle modalité de prise du cancer du sein métastatique HER2+ en première ligne de traitement.
Intérêt de santé publique	Faible
Population cible	2 000 patientes

Inhibe la dimérisation Her2 et Her 3

ASMR III



Sein

- Dose de charge 840 mg (3sem)

Dose entretien 420 mg (3sem)

- Efficacité: qualité de réponse objective
37.5 mois dans le groupe trastu + docé
non atteint pour perjeta
- EI: neutropénie, diarrhée

Mélanome

- ZELBORAF® Vémurafenib 240mg
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
- Posologie: 960 mg x 2/j
- Efficacité: médiane de survie 13.2 m vs 9.6 m (dacarbazine)
- EI: nausée, arthralgie, éruptions cutanées

Arrêt de com

- Tétrazépam (Myolastan®)
- Rohypnol® (flunitrazépam)
- Dihydroergotamine (fibrose + ergotisme)
- Nicergoline (Sermion®)
- Dihydroergocryptine-caféine (VASOBRAL®)
- Dihydroergocristine (ISKEDYL®)