

Semper

LUXEMBOURG

REGULATORY
Visite guidée du RCP

3^e partie

**Cancer et personnalisation
des soins de santé**

Entretien avec le Dr Guy Berchem
et Sonia Franck (APL)

CONGRESS EASD

Influence du sexe et
d'autres déterminants

Interview

Dr Caroline Duhem

#MedSafetyWeek 2021

Une première pour Luxembourg

FOCUS



Dr Marc Schlessler
Asthme sévère à éosinophiles

FINANCES

Sécurisez votre avenir en profitant
des avantages sociaux

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Médecins et pharmaciens
«de la Cour»

CAS CLINIQUE

De banales lombalgies?

XELJANZ
[tofacitinib citrate]

DANS LA LUTTE CONTRE UN LDL-C ÉLEVÉ, AJOUTEZ POUR RÉDUIRE



Malgré le traitement par les thérapies hypolipémiantes disponibles, jusqu'à **80 % des patients** n'atteignent pas l'objectif de LDL-C recommandé par les directives de l'ESC/EAS de 2019¹⁻³

NILEMDO® et NUSTENDI® sont de nouvelles options orales qui peuvent être ajoutées aux traitements hypolipémiants oraux existants pour obtenir les réductions supplémentaires du LDL-C dont les patients non-contrôlés à (très) haut risque CV ont besoin :^{*4,5}

- NILEMDO® apporte aux patients **une réduction supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**^{**6-9}
- NUSTENDI® apporte aux patients **une réduction supplémentaire du LDL-C de 38 %**⁺¹⁰

De plus, NILEMDO® et NUSTENDI® sont généralement bien tolérés dans les études cliniques^{4,5}

Quand vous et vos patients luttez pour reprendre le contrôle du LDL-C, ajoutez NILEMDO® ou NUSTENDI®. Oral, une fois par jour.

NILEMDO®
(acide bempédoïque)

NUSTENDI®
(acide bempédoïque et ézétimibe)

Add on to take back control

 Daiichi-Sankyo

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

*L'utilisation concomitante avec la simvastatine >40 mg par jour est contre-indiquée. Lorsque NILEMDO®/NUSTENDI® est administré conjointement avec la simvastatine, la dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg (ou à 40 mg par jour pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs de traitement avec des doses plus faibles et lorsque les bénéfices sont censés être supérieurs aux risques potentiels).^{4,5}

**vs placebo en plus des statines maximale tolérées, avec ou sans autres traitements hypolipémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.¹⁰ Une réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité.^{7,9}

[†]vs placebo en plus des statines maximale tolérées.¹⁰

Références :

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020 ; 41(1) : 111-188. 2. Fox KM et al. Clin Res Cardiol. 2018 ; 107 : 380-388. 3. Kotseva K et al. Eur J Prev Cardio. 2019 ; 26(8) : 824-835. 4. NILEMDO®. Summary of Product Characteristics. 5. NUSTENDI®. Summary of Product Characteristics. 6. Goldberg AC et al. JAMA. 2019 ; 322(18) : 1780-1788. 7. Laufs U et al. J Am Heart Assoc. 2019 ; 8 : e011662. 8. Ray KK et al. N Engl J Med. 2019 ; 380 : 1022-1032. 9. Ballantyne CM et al. Atherosclerosis. 2018 ; 277 : 195-203. 10. Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardio. 2020 ; 27(6) : 593-603.

EAS : European Atherosclerosis Society ; ESC : European Society of Cardiology ; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité

De plus amples informations sont disponibles auprès de Daiichi Sankyo Grand-Duché de Luxembourg, 12 Rue du Chateau d'eau, L-3364 Leudelange ; Tél. : +352 621191483

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Dénomination du médicament : Nilemido 180 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédicoïque. **Expertises à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 28,5 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé.

Indications thérapeutiques : Nilemido est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire approprié, en association avec des statines ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée [voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP] ou - en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose recommandée de Nilemido est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque Nilemido est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels [voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP]. Population particulière : Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés [voir rubrique 5.2 du RCP]. Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nilemido est administré [voir rubrique 4.4 du RCP]. Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou classe B de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave [voir rubrique 4.4 du RCP]. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Nilemido chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec des aliments ou non. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse [voir rubrique 4.6 du RCP] - Allaitement [voir rubrique 4.6 du RCP] - Administration concomitante de simvastatine à 40 mg par jour [voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP]. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Le profil de sécurité de l'acide bempédicoïque a été étudié dans 5 études cliniques contrôlées de phase 3 (N=3 621) comprenant des patients souffrant d'hypercholestérolémie à la dose maximale tolérée de statines [2 études ; n=3 008] et des patients ne prenant pas de statines ou en prenant de faibles doses [2 études ; n=613]. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédicoïque lors des essais pivots étaient l'hyperuricémie (3,8 %), la douleur aux extrémités (3,1 %) et l'anémie (2,5 %). Davantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires [0,7 % contre 0,3 %], de diarrhées [0,5 % contre 0,1 %], de douleurs aux extrémités [0,4 % contre 0,1 %] et de nausées [0,3 % contre 0,2 %], même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables supplémentaires rapportés suite à la prise d'acide bempédicoïque et présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/100), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie : fréquent - Diminution des taux d'hémoglobine : peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte : fréquent - Hyperuricémie : fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase : fréquent - Augmentation des taux d'alanine aminotransférase : peu fréquent - Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique : peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Extrémités douloureuses : fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine : fréquent - Urée sanguine augmentée : peu fréquent - Débit de filtration glomérulaire diminué : peu fréquent. La hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation de l'acide urique sanguin.

Description de certains effets indésirables : Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été signalées avec l'acide bempédicoïque. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence des élévations (≥ 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Ces élévations des taux de transaminases n'étaient pas associées à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique [voir rubrique 4.4 du RCP]. Augmentation des taux sériques d'acide urique : Des augmentations de l'acide urique sérique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédicoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'OA2 dans les tubules rénaux [voir rubrique 4.5 du RCP]. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,8 mg/dL [47,6 micromole/L] des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux sous acide bempédicoïque à la 12e semaine. On a observé une diminution de l'acide urique sérique qui se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo [voir rubrique 4.4 du RCP]. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : Il a été démontré que l'acide bempédicoïque augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,05 mg/dL [4,4 micromole/L] des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL [0,61 mmol/L] des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux, observés sous acide bempédicoïque à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine et des taux d'azote uréique sanguin ont été observées pendant la sécrétion OA2 dépendante de créatinine dans les tubules rénaux [voir rubrique 4.5 du RCP], ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nilemido, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Diminution des taux d'hémoglobine : Des diminutions du taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédicoïque. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une diminution des taux d'hémoglobine > 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale [LIN] par rapport aux taux initiaux, observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédicoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Patients âgés : Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédicoïque dans les études contre placebo, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fms.fed.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie [BBB], CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre les Nancy CEDEX, France Tél. : +33 3 83 65 60 85 /87, e-mail : crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél. : +352 621191483 - e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu - Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. Numéros d'autorisation de mise sur le marché : EU/1/20/1425. Date de mise à jour du texte : 12/2020. Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Dénomination du médicament : Nustendi 180 mg/10 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédicoïque et 10 mg d'ezétimibe. **Expertises à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71,6 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques :** Nustendi est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ezétimibe [voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP] - en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec de l'ezétimibe seul - chez les patients restant déjà en association d'acide bempédicoïque et d'ezétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose recommandée de Nustendi est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour. Administration concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires : L'administration de Nustendi doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque Nustendi est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels [voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP]. Population particulière : Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés [voir rubrique 5.2 du RCP]. Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés dans le cadre d'un traitement par acide bempédicoïque. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nustendi est administré [voir rubrique 4.4 du RCP]. Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A de Child-Pugh). Le traitement par Nustendi n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ezétimibe [voir rubrique 4.4 du RCP]. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Nustendi chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse [voir rubrique 4.6 du RCP] - Allaitement [voir rubrique 4.6 du RCP] - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour [voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP] - L'administration conjointe de Nustendi et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques. En cas d'administration concomitante de Nustendi avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires [0,7 % contre 0,3 %], de diarrhées [0,5 % contre 0,1 %], de douleurs aux extrémités [0,4 % contre 0,1 %] et de nausées [0,3 % contre 0,2 %], même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables supplémentaires rapportés suite à la prise de Nustendi sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/100), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédicoïque ou d'ezétimibe a également été présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour Nustendi. **Effets indésirables observés sous Nustendi :** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie, Diminution des taux d'hémoglobine - Fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperuricémie, Perte d'appétit - Fréquent. Affections du système nerveux : Étourdissements, Maux de tête - Fréquent. Affections vasculaires : Hypertension - Fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux - Fréquent. Affections gastro-intestinales : Constipation, Diarrhée, Douleurs abdominales, Nausées, Sécheresse buccale, Flatulences, Gastrite - Fréquent. Affections hépatobiliaires : Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique - Fréquent. Affections musculosquelettiques et systémiques : Maux de dos, Spasmes musculaires, Myalgie, Douleur dans les extrémités, Arthralgie - Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation de la créatininémie - Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue, Asthénie - Fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédicoïque : Troubles du métabolisme et de l'anabolisme au site d'administration : Douleurs thoraciques, Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase - Fréquent. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase - Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine, Réduction du taux de filtration glomérulaire - Peu fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ezétimibe : Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Thrombocytopénie - Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke - Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques : Dépression - Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux : Paresthésie - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée - Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales : Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien - Peu fréquent, Pancréatite - Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent ; Hépatite, Cholélithiase, Cholestyctase - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Pruric - Peu fréquent, Erythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculosquelettiques et systémiques : Augmentation des taux sanguins de CPK - Fréquent ; Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire - Peu fréquent ; Myopathie/rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques, Paresthésie, Gêne au pénis - Fréquent. **Effets indésirables observés sous l'acide bempédicoïque :** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie, Diminution des taux d'hémoglobine - Fréquent. Affections du système nerveux : Paresthésie - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée - Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales : Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien - Peu fréquent, Pancréatite - Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent ; Hépatite, Cholélithiase, Cholestyctase - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Pruric - Peu fréquent, Erythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculosquelettiques et systémiques : Augmentation des taux sanguins de CPK - Fréquent ; Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire - Peu fréquent ; Myopathie/rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques, Paresthésie, Gêne au pénis - Fréquent. **Effets indésirables observés sous ezétimibe :** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie, Diminution des taux d'hémoglobine - Fréquent. Affections du système nerveux : Paresthésie - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée - Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales : Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien - Peu fréquent, Pancréatite - Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent ; Hépatite, Cholélithiase, Cholestyctase - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Pruric - Peu fréquent, Erythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculosquelettiques et systémiques : Augmentation des taux sanguins de CPK - Fréquent ; Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire - Peu fréquent ; Myopathie/rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques, Paresthésie, Gêne au pénis - Fréquent. **Description de certains effets indésirables :** Augmentation des taux sériques d'acide urique : Nustendi augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OA2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédicoïque [voir rubrique 4.5 du RCP]. Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL [35,7 micromole/L] des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous Nustendi à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Augmentation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin : Nustendi augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL [1,9 micromole/L] des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL [0,61 mmol/L] des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observés sous Nustendi à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédicoïque de la sécrétion OA2 dépendante de créatinine dans les tubules rénaux [voir rubrique 4.5 du RCP], ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nustendi, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par Nustendi, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlées portant sur l'acide bempédicoïque, l'incidence des élévations (≥ 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ezétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élevation consecutive (≥ 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,1 % chez les patients traités par ezétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élevation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédicoïque ou par ezétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique [voir rubrique 4.4 du RCP]. Diminution des taux d'hémoglobine : Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine > 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale [LIN] par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédicoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fms.fed.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie [BBB], CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre les Nancy CEDEX, France Tél. : +33 3 83 65 60 85 /87, e-mail : crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél. : +352 621191483 - e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu - Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. Numéros d'autorisation de mise sur le marché : EU/1/20/1424. Date de mise à jour du texte : 02/2021. Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>



	Prix public (TVA incl.)
Depo-Eligard Inj. 7,5mg	90,55 €
Depo-Eligard Inj. 22,5mg	182,71 €
Depo-Eligard Inj. 45mg	355,90 €

VOTRE PARTENAIRE POUR LE CANCER DE LA PROSTATE*

- Efficacité prouvée: diminution du PSA >94% et de la testostérone sous 20ng/dL¹⁻⁶
- Aiguille fine et volume d'injection faible^{1,8,12}
- Mécanisme de diffusion innovant^{9,11}
- Un profil de sécurité comparable aux autres agonistes-LHRH^{1,7,10}



*Depo-Eligard est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à risque élevé et localement avancé en combinaison avec la radiothérapie.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DEPO-ELIGARD 7,5 mg poudre et solvant pour solution injectable DEPO-ELIGARD 22,5 mg poudre et solvant pour solution injectable DEPO-ELIGARD 45 mg poudre et solvant pour solution injectable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** DEPO-ELIGARD 7,5 mg: Une seringue préremplie de poudre pour solution injectable contient 7,5 mg d'acétate de leuproréline, équivalent à 6,96 mg de leuproréline. DEPO-ELIGARD 22,5 mg: Une seringue préremplie de poudre pour solution injectable contient 22,5 mg d'acétate de leuproréline, équivalent à 20,87 mg de leuproréline. DEPO-ELIGARD 45 mg: Une seringue préremplie de poudre pour solution injectable contient 45 mg d'acétate de leuproréline, équivalent à 41,7 mg de leuproréline. **FORME PHARMACEUTIQUE** DEPO-ELIGARD 7,5 mg: Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre (seringue B): Seringue préremplie contenant une poudre blanche à blanc cassé. Solvant (seringue A): Seringue préremplie contenant une solution limpide, incolore à jaune/brun pâle. DEPO-ELIGARD 22,5 mg: Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre (seringue B): Seringue préremplie contenant une poudre blanche à blanc cassé. Solvant (seringue A): Seringue préremplie contenant une solution limpide, incolore à jaune pâle. DEPO-ELIGARD 45 mg: Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre (seringue B): Seringue préremplie contenant une poudre blanche à blanc cassé. Solvant (seringue A): Seringue préremplie contenant une solution limpide, incolore à jaune pâle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à risque élevé et localement avancé en combinaison avec la radiothérapie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DEPO-ELIGARD 7,5 mg: Posologie *Hommes adultes* DEPO-ELIGARD 7,5 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 7,5 mg est administré tous les mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant un mois. DEPO-ELIGARD 22,5 mg: Posologie *Hommes adultes* DEPO-ELIGARD 22,5 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 22,5 mg est administré tous les trois mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant trois mois. DEPO-ELIGARD 45 mg: Posologie *Hommes adultes* DEPO-ELIGARD 45 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 45 mg est administré tous les six mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant six mois. En règle générale, le traitement du cancer de la prostate avancé par DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg impose un traitement à long terme, lequel ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration. DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg peut être utilisé comme traitement néoadjuvant ou adjuvant en combinaison avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à risque élevé et localement avancé. La réponse à DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg doit être surveillée en procédant à des examens cliniques et en mesurant les taux sériques de PSA (antigène prostatique spécifique). Les études cliniques ont montré que la testostéronémie augmentait au cours des 3 premiers jours de traitement chez la plupart des patients non orchidectomisés et diminuait ensuite en l'espace de 3 - 4 semaines pour atteindre des valeurs inférieures aux taux de castration médicale. Une fois atteints, ces taux de castration se maintiennent aussi longtemps que le traitement était poursuivi (< 1 % d'augmentation de la testostéronémie). Si la réponse d'un patient se révèle sous-optimale, il faut s'assurer que la testostéronémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux. Étant donné qu'un manque d'efficacité peut résulter d'une préparation, reconstitution ou administration incorrecte du produit, les taux de testostérone doivent être évalués si des erreurs de manipulation sont suspectées ou avérées. Chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, qui n'ont pas été castrés par chirurgie et qui sont traités par un agoniste de la GnRH, tel que la leuproréline, et qui sont éligibles pour un traitement par inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes ou par inhibiteurs des récepteurs des androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH peut être poursuivi. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. **Populations spécifiques de patients** Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. **Mode d'administration** DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg doit être préparé, reconstitué et administré uniquement par des professionnels de la santé habitués à ces procédures. Les instructions de reconstitution et d'administration doivent être strictement respectées. Ne pas administrer le produit s'il n'a pas été préparé correctement. Le contenu de deux seringues stériles préremplies doit être mélangé juste avant l'administration de DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg en injection sous-cutanée. Au vu des données recueillies dans les expérimentations animales, l'injection intra-artérielle ou intraveineuse doit être absolument évitée. Comme pour tous les médicaments administrés par voie sous-cutanée, il faut modifier périodiquement le site d'injection. **CONTRE-INDICATIONS** DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg est contre-indiqué chez les femmes et les patients pédiatriques. Hypersensibilité à l'acétate de leuproréline, aux autres agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients. Patients orchidectomisés (comme avec d'autres agonistes de la GnRH, DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg n'entraîne pas de diminution supplémentaire de la testostéronémie en cas de castration chirurgicale). Comme traitement unique d'un cancer de la prostate chez les patients souffrant d'une compression médullaire ou de métastases spinales. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables observés avec DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg sont principalement dus à l'action pharmacologique spécifique de l'acétate de leuproréline, à savoir élévations et diminutions de certaines concentrations hormonales. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les bouffées de chaleur, les nausées, malaise et la fatigue ainsi qu'une irritation locale transitoire au site d'injection. Des bouffées de chaleur légères ou modérées se produisent chez quelque 58 % des patients. **Liste récapitulative des effets indésirables** Les événements indésirables suivants ont été rapportés pendant les essais cliniques menés avec DEPO-ELIGARD chez des patients atteints d'un carcinome prostatique avancé. Les événements indésirables sont classés selon les fréquences suivantes: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10000, < 1/1000) et très rare (< 1/10000, non connu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles)). **Infections et infestations** fréquent: nasopharyngite; peu fréquent: infection urinaire, infection cutanée locale. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** peu fréquent: aggravation d'un diabète. **Affections psychiatriques** peu fréquent: rêves anormaux, dépression, baisse de la libido. **Affections du système nerveux** peu fréquent: vertiges, céphalées, insomnie, trouble du goût, trouble de l'odorat, hyposthésie, sensation de vertiges; rare: mouvements involontaires anormaux. **Affections cardiaques** fréquence indéterminée: allongement de l'intervalle QT. **Affections vasculaires** très fréquent: bouffées de chaleur; peu fréquent: hypertension, hypotension; rare: syncope, collapsus. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** peu fréquent: rhinorrhée, dyspnée; fréquence indéterminée: pneumopathie interstitielle. **Affections gastro-intestinales** fréquent: nausées, diarrhée, gastro-entérite/colite; peu fréquent: constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, vomissements; rare: flatulence, érection. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** très fréquent: ecchymoses, érythème; fréquent: prurit, sudation nocturne; peu fréquent: moiteur, hyperhidrose; rare: alopecie, éruption cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** fréquent: arthralgie, douleur aux membres, myalgie, raideur, faiblesse; peu fréquent: dorsalgie, crampes musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires** fréquent: mictions rares, difficultés de miction, dysurie, nycturie, oligurie; peu fréquent: spasmes de la vessie, hématurie, augmentation de la fréquence urinaire, rétention urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein** fréquent: sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur dans les testicules, stérilité, hypertrophie mammaire, dysérection, microcaurie; peu fréquent: gynécomastie, impuissance, troubles testiculaires; rare: douleur mammaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** très fréquent: fatigue, brûlure au site d'injection, prurit, parésie au site d'injection; fréquent: Malaise, douleur au site d'injection, hématoème au site d'injection, sensation urticante au site d'injection; peu fréquent: prurit au site d'injection, induration au site d'injection, léthargie, douleur, pyrexie; très rare: ulcération au site d'injection; très rare: nécrose au site d'injection. **Affections hématologiques et du système lymphatique** fréquent: modifications hématologiques, anémie. **Investigations** fréquent: augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, augmentation du temps de coagulation; peu fréquent: augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du temps de prothrombine, prise de poids. D'autres événements indésirables qui ont été rapportés en général avec le traitement par l'acétate de leuproréline incluent œdème périphérique, embolie pulmonaire, palpitations, myalgie, faiblesse musculaire, changement dans la sensation de la peau, frissons, éruption cutanée, amnésie et troubles visuels. Une atrophie musculaire a été observée lors de l'utilisation à long terme de produits de cette classe. De rares cas d'apoplexie hypophysaire secondaire à un infarctus ont été rapportés après l'administration d'agonistes de la GnRH de courte et de longue durée d'action. Des cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été rapportés rarement. Des modifications de la tolérance au glucose ont été rapportées. Des convulsions ont été rapportées après l'administration d'analogues agonistes de la GnRH. Les événements indésirables locaux rapportés après injection de DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg sont semblables à ceux associés aux produits similaires injectés par voie sous-cutanée. Généralement, ces événements indésirables localisés consécutifs à l'injection sous-cutanée sont légers et décrits comme étant de courte durée. Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportées après l'administration d'analogues agonistes de la GnRH. **Modifications de la densité osseuse** Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez des hommes qui ont subi une orchidectomie ou qui ont été traités par un analogue de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par leuproréline révèle des signes croissants d'ostéopénie. **Exacerbation des signes et des symptômes de la maladie** Le traitement par leuproréline peut entraîner une exacerbation des signes et des symptômes de la maladie pendant les premières semaines de traitement. Une aggravation d'affections telles que métastases vertébrales et/ou obstruction urinaire ou hématurie peut faire apparaître des problèmes neurologiques tels que faiblesse et/ou parésie des membres inférieurs ou une accentuation des symptômes urinaires. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifieunefetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Via Matteotti Cavalli, 1, I-20148 Milano, Italie **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DEPO-ELIGARD 7,5 mg: BE274032 DEPO-ELIGARD 22,5 mg: BE274023 DEPO-ELIGARD 45 mg: BE314973. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2021.

Références: 1. RCP Depo-Eligard, dernière version 2. Shore ND et al. BJU Int. 2017 Feb; 119(2):239-244 3. Pieczonka CM et al. Rev Urol. 2018;20(2):63-68. 4. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002; 24: 1902-14. 5. Chu FM, et al. J Urol 2002; 168: 1199-203 6. Crawford ED, et al. J Urol 2006; 175: 533-6 7. RCP Decapeptil, dernière version. 8. Meani D et al. Ther Adv Urol. 2018; 10(2): 51-63. 9. Tombal B. European Urology Supplements 6; 2007: 754-760. 10. RCP Zoladex, dernière version. 11. Sali S, et al. Int J Curr Pharm Res 2018, Vol 10, Issue 2, 38-42. 12. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021731s000_Eligard_AdminCores.pdf, Dernière vérification 09/2021.

Cette documentation est destinée uniquement aux professionnels de la santé.

Recordati SRL - Avenue du Bourgmeester Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2021/104/RecBE - Septembre - Date d'approbation du matériel 09/2021

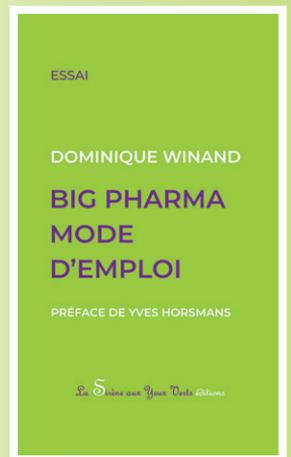


Lu pour vous: «Big Pharma mode d'emploi»



Big Pharma... la formule est entrée dans les médias et les réseaux sociaux depuis deux ans. Et si on l'explorait de l'intérieur? C'est ce que nous propose Dominique WINAND, à travers son ouvrage récemment sorti de presse. Et l'auteur sait de quoi il parle.

Dominique WINAND, je l'ai croisé. Vous aussi peut-être. Comme beaucoup de médecins, pharmaciens ou acteurs de la santé, car l'auteur a fait toute sa carrière dans l'industrie pharmaceutique. Si l'auteur a pris la plume, c'est pour rétablir la vérité face aux nombreuses attaques à l'encontre de l'industrie pharmaceutique et des personnes qui y travaillent au cours de la période COVID. Son but premier: transmettre ce qu'il a appris durant sa longue carrière en Belgique, au Grand-Duché de Luxembourg et en France, mais aussi donner son avis personnel au sujet de l'univers du médicament et des soins de santé ainsi que des changements futurs que l'on peut prévoir dans ces domaines.



On y parle bien sûr des processus d'enregistrement ou de remboursement des médicaments sous prescription, avec une approche européenne, qui comble une lacune dans la littérature disponible. Mais aussi des différents interlocuteurs que nous pouvons rencontrer au quotidien dans les cabinets médicaux ou à l'hôpital - délégués médicaux, MSL (ou Medical Science Liaison), de la place des génériques, du «business hospitalier» ou encore des marchés publics.

Enfin, les questions d'actualité sont évidemment au coeur de la réflexion, avec près de cent pages consacrées aux ruptures de stock, à la crise COVID et aux vaccins. L'auteur aborde par exemple les débats sur le financement des hôpitaux et leur structuration, qui devront être revus en s'appuyant sur ce que la pandémie nous aura appris. Ira-t-on vers une simplification du système de financement et vers un système plus transparent ? La question doit être posée.

...

...

Saluons aussi l'excellente idée de l'auteur, de nous proposer un petit lexique du jargon utilisé dans le domaine. Grâce à Dominique WINAND, vous ne pourrez plus dire que vous ignorez ce qu'est un «cluster de référence», l'usage compassionnel ou le «spill over effect», par exemple.

Ce livre, bien des personnes devraient le lire. Et notamment tous ceux qui aiment à dire que la communication entre l'industrie et les professionnels de la santé n'aurait qu'une finalité purement économique, à qui il est bon de rappeler quelques vérités fondamentales.

Nous n'en citerons que deux, extraites de la conclusion de l'auteur, tant elles sont vraies:

«Un médicament actif qui guérit sans effets secondaires est un médicament inefficace.»

«Il est fondamental qu'une vision «santé» au niveau européen soit clairement établie, et apporte la réponse aux questions suivantes: que voulons-nous et à quel prix ?»

Au terme de la lecture de l'essai, on se remémore ce passage de l'évidemment excellente préface du Pr Yves Horsmans (UCL): *«Puisse cet ouvrage aider les aspirant(e)s aux métiers de délégué médical, directeur pharma, et professionnels de la santé, etc., à mieux comprendre le fonctionnement et les actuelles mutations de cette industrie qui, certes, représente de forts enjeux économiques, mais demeure très encadrée par les législations nationales et européennes.»*

Pour moi, cet objectif est atteint.

Dr Eric Mertens

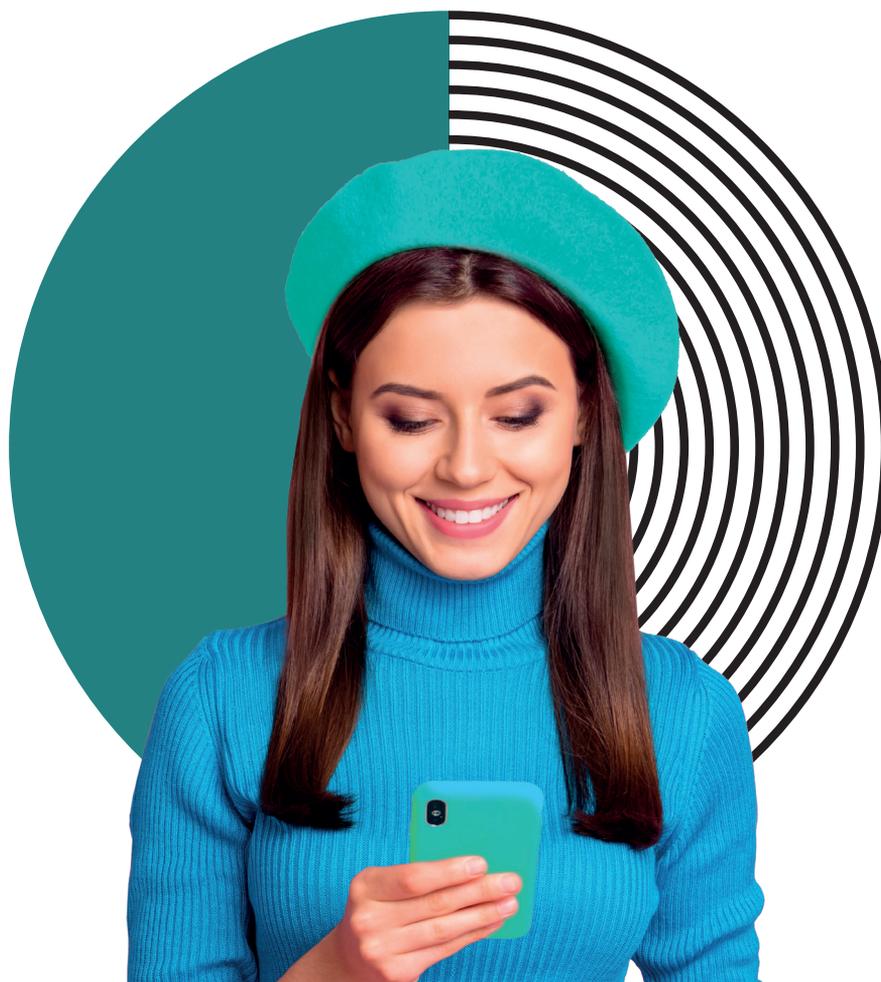
L'essai *Big Pharma mode d'emploi* est publié chez La Sirène aux Yeux Verts éditions
ISBN: 978-2-38296-004-2

Dominique Winand est Ingénieur Chimiste (Université de Liège), Diplômé en Marketing (ICHEC) et en Management (UCL). Il a acquis une large expertise dans le domaine pharmaceutique à des fonctions de haut niveau, plus spécialement dans des domaines tels que l'oncologie, la rhumatologie, les maladies rares et les vaccins.



**Letz be healthy à disposition de vos patients,
dans votre salle d'attente?**
Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?
Un service offert gratuitement au corps médical,
sur simple mail à: info@connexims.lu





Nouvelle identité, même priorité : conserver votre confiance au quotidien.

Découvrez le nouveau Worldline sur worldline.com/merchant-services

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Reagila 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg, gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalant à 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg de cariprazine **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie:** La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5 mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5 mg, jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la posologie. **Re-lais d'un autre antipsychotique par la cariprazine:** Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine. **Re-lais de cariprazine par un autre antipsychotique:** Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ. **Population spéciale. Insuffisance rénale:** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Cl_{cr}] ≥ 30 ml/min et < 89 ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique:** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Personnes âgées:** Les données disponibles chez les personnes âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes. Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de la cariprazine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture

CONTRE-INDICATIONS Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6 mg) étaient une akathisie (19 %) et un syndrome parkinsonien (17,5 %). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée. **Liste des effets indésirables:** Les effets indésirables sont issus de données regroupées provenant d'études portant sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présentés par Système Organe Classe et par terme préférentiel. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. **Effets indésirables survenus chez des patients atteints de schizophrénie. Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Anémie, Eosinophilie. Rare: Neutropénie. **Affections du système immunitaire:** Rare: Hypersensibilité. **Affections endocriniennes:** Peu fréquent: TSH (thyroestimuline) sanguine diminuée. Rare: Hypothyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent: Prise de poids, Perte de l'appétit, Augmentation de l'appétit, Dyslipidémie. Peu fréquent: Natriémie anormale, élévation de la glycémie, Diabète. **Affections psychiatriques:** Fréquent: Troubles du sommeil¹, Anxiété. Peu fréquent: Comportement suicidaire, Délire, Dépression, Baisse de la libido, Augmentation de la libido, Dysfonction érectile. **Affec-**

REAGILA® GELUL. 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • 1x21

€ 70.31

REAGILA® GELUL. 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • 1x98

€ 293.23

tions du système nerveux: Très fréquent: Akathisie², Parkinsonisme³. Fréquent: Sédation, Sensation vertigineuse, Dystonie⁴, Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux⁵. Peu fréquent: Léthargie, Dysesthésie, Dyskinésie tardive. Rare: Crises d'épilepsie/Convulsions, Amnésie, Aphasie. Fréquence indéterminée: Syndrome des neuroleptiques. **Affections oculaires:** Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: Irritation oculaire, élévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle. Rare: Photophobie, Cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Vertige. **Affections cardiaques:** Fréquent: Tachyarythmie. Peu fréquent: Troubles de la conduction cardiaque, Bradyarythmie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, Onde T anormale sur l'électrocardiogramme. **Affections vasculaires:** Fréquent: Hypertension. Peu fréquent: Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Hoquet. **Affections gastrointestinales:** Fréquent: Nausées, Constipation, Vomissements. Peu fréquent: Reflux gastroœsophagien. Rare: Dysphagie. **Affections hépatobiliaires:** Fréquent: élévation des enzymes hépatiques. Peu fréquent: élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée: Hépatite toxique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Prurit, Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Fréquent: élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Rare: Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: Dysurie, Pollakiurie. **Affections au cours de la grossesse, postnatales et périnatales:** Fréquence indéterminée: Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. **Troubles du sommeil:** insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin. **Akathisie:** akathisie, hyperactivité psychomotrice, impatiences. **Parkinsonisme:** akinésie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme. **Dystonie:** blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus. **Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux:** trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la gabelle anormal, hyporéflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue. **Dyskinésie:** choroathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogyre, protrusion de la langue. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance : Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be, Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-1210 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

NOUVEAU AU LUXEMBOURG

REMBOURSÉ À 80%



REAGILA®

CARIPRAZINE

REAGILA® offre pour les patients adultes souffrant de schizophrénie.⁶:

- Une efficacité prouvée pour le traitement des symptômes positifs et négatifs.¹⁻⁴
- Une amélioration clinique significative du fonctionnement comparé à la risperidone.⁵
- Un bon profil de sécurité⁶



21 gélules : disponible en 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

98 gélules : disponible en 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

CHÉ Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/1209/001-040 **MODÉ DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 06/2018

Références : 1. Kane JM et al. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-73 2. Earley W et al. Schizophr Res. 2018 Feb;204:282-288 3. Durgam S et al. Schizophr Res. 2014;152:450-457 4. Durgam S et al. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-e1582 5. Nemeth G et al. Lancet 2017; 389:1103-13 6. RCP Reagila®, dernière version

E.R.: Recordati SRL - Av. du Bourgmestre Etienne Demunter 5 - 1090 Jette - 2021/026/RecBE- janvier - Date d'approbation du matériel: 01/2021

 RECORDATI

Sommaire

12

ACTU

- #MedSafetyWeek 2021
Une semaine mondiale pour sensibiliser à la pharmacovigilance
- Sites de référence testés pour vous

16



INNOVATION

Dr Guy Berchem

Cancer et personnalisation des soins de santé

Sonia Franck

Prévenir ce qui peut être évité, se concentrer sur l'innovation

20



INTERVIEW

Dr Caroline Duhem

Cancer du sein, traitements et impact sur la qualité de vie

24



FOCUS

Dr Marc Schlessler

Asthme sévère à éosinophiles: des missions complémentaires pour le généraliste et le pneumologue

29



CAS CLINIQUE

De banales lombalgies ?

36



REGULATORY

Visite guidée du RCP **3^e partie**

Tout ce qu'il faut savoir sur le Résumé des Caractéristiques du Produit: gros plan sur la section 4 du RCP, consacrée aux données cliniques

Testez vos connaissances



www.semper.lu/2109-regulatory/



CONGRESS EASD

- Effets sexo-dépendants de deux régimes chez des patients prédiabétiques à haut risque
- Effets des inhibiteurs du SGLT en fonction de la présence d'un DT2, d'une insuffisance cardiaque ou d'une maladie rénale chronique
- Association entre l'obésité centrale et le déclin rapide du DFGe dans le DT1

54



HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Médecins et pharmaciens
«de la Cour»

60



SORTIES

Grand Corps Malade,
Isamu Noguchi/Danh Vo,
Natur- & Geopark Mëllerdall

61



FINANCES

Sécurisez votre avenir tout
en profitant des avantages
fiscaux !

62



CARTOON

mediQuality
from Medscape

Retrouvez sur www.mediquality.lu

- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Jyseleca 100 / 200 mg comprimés pelliculés**: Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique**: Comprimé pelliculé. **Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés**: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. **Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés**: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication**: Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). **Posologie et mode d'administration**: Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. **Posologie** La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg une fois par jour. **Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement** Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP). **Tableau 1: Paramètres biologiques et recommandations de surveillance:**

Paramètre biologique: Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Paramètre biologique:** Nombre absolu des lymphocytes (NAL). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Paramètre biologique:** Hémoglobine (Hb). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/dL. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance:** Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique:** Paramètres lipidiques. **Action:** Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Recommandation de surveillance:** 12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie.

Populations particulières Personnes âgées Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 mL/min). Une dose de 100 mg de filgotinib une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr 15 à < 60 mL/min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, ou modérée (Child-Pugh A ou B) ou sévère (Child-Pugh C). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été évaluées. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie orale. Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (< 1/1000, < 1/100). **Tableau 2: Infections et infections:** Fréquence: Effet indésirable: Infection des voies respiratoires supérieures. Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Neutropénie. Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Hypersensibilité. Fréquence: Fréquent. Effet indésirable: Sensations vertigineuses. Fréquence: Fréquent. Effet indésirable: Nausées. Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang. * Fréquence basée sur la période pré-sécurité contrôlée contre placebo (Semaine 12) cumulée sur les études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients ayant reçu filgotinib 200 mg. **Modification des paramètres biologiques** Créatinine Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine

MAINTENANT REMBOURSÉ DANS LA PR

LA PUISSANCE DOMPTÉE*

JYSELECA® EST UN INHIBITEUR PRÉFÉRENTIEL DE JAK1, PRIS PAR VOIE ORALE UNE FOIS PAR JOUR, QUI COMBINE UNE EFFICACITÉ RAPIDE ET DURABLE AVEC UN PROFIL DE SÉCURITÉ PROUVÉ¹⁻³

*Réponse ACR20/50/70 significative chez les patients MTX-IR et biologic-IR atteints de PR active modérée à sévère à la semaine 12 (FINCH 1 & 2) par rapport au MTX seul^{1,3}. Effets indésirables les plus fréquemment signalés: nausées (3,5 %), infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), infection des voies urinaires (1,7 %) et sensations vertigineuses (1,2 %)¹⁻³.

Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).

indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-10210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: ad@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos Ireland, U.K., Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irlande. **Représentant local:** Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan 111 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché:** EU/1/20/1480 (001-002-003-004). **Mode de délivrance:** Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 04/2021. Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **BeneLux.safety@galapagos.com**. **Références:** 1. Jyseleca SmPC, Avril 2021; 2. Combe et al, Ann Rheum Dis, Janvier 2021; 3. Genovese M, et al. JAMA. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055. **Abréviation: PR:** polyarthrite rhumatoïde.

24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. **Lipides** Le traitement par le filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite. **Description de certains effets indésirables** Infections Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2 % et de 23,1 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4 % et de 1,0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 1,0 % dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7 par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections après 12 semaines pour filgotinib 200 mg comparée au placebo était: infection des voies respiratoires supérieures (3,3 % versus 1,8 %), infection des voies urinaires (1,7 % versus 0,9 %), pneumonie (0,6 % versus 0,4 %) et zona (0,1 % versus 0,3 %). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves. Infections opportunistes (hors TB) Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0 % de 0,2 % et de 0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 0,1 % par 100 PAE. Nausées Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le filgotinib. Créatine phosphokinase Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de la CPK était respectivement de 16 (449), de 61 (260) et de 33 (60) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. **Expérience de sécurité à long terme** L'expérience de sécurité du filgotinib était similaire à celle des études de phase II et III. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets

30 x 100 mg € 994,13 • 90 x 100 mg € 2 571,42
30 x 200 mg € 994,13 • 90 x 200 mg € 2 571,42



indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-10210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: ad@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos Ireland, U.K., Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irlande. **Représentant local:** Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan 111 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché:** EU/1/20/1480 (001-002-003-004). **Mode de délivrance:** Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 04/2021. Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **BeneLux.safety@galapagos.com**. **Références:** 1. Jyseleca SmPC, Avril 2021; 2. Combe et al, Ann Rheum Dis, Janvier 2021; 3. Genovese M, et al. JAMA. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055. **Abréviation: PR:** polyarthrite rhumatoïde.



#MedSafetyWeek 2021

Une semaine mondiale pour sensibiliser à la pharmacovigilance

Du 01 au 07 novembre 2021 s'est déroulée la «Medsafetyweek», une campagne organisée mondialement avec pour but de sensibiliser à la pharmacovigilance. Cette année, le thème était focalisé sur la vaccination et, dans le contexte actuel COVID-19, le but était d'encourager les professionnels de santé ou le grand public à signaler les éventuels problèmes rencontrés avec les vaccins, et bien sûr les vaccins de la COVID-19.

Au Luxembourg, rappelons que les effets indésirables suspectés peuvent être notifiés à La Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la santé, ou au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy.

Chaque déclaration compte, il est donc conseillé à chacun de ne pas retarder la déclaration.

Les professionnels de la santé qui administrent les vaccins sont particulièrement encouragés à discuter des effets indésirables avec les patients et à être vigilants quant aux effets indésirables

inattendus ou rares suspectés avec les vaccins.

Une première pour Luxembourg

Le Luxembourg participait pour la première fois cette année à cette campagne, initiée par l'Uppsala Monitoring Centre, qui est l'agence de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans le domaine de la pharmacovigilance. La campagne sur les réseaux sociaux a été relayée par le Ministère de la Santé et la Direction de la santé à l'occasion de la Medsafetyweek.

Pour autant, le Luxembourg est évidemment déjà activement engagé dans l'évaluation et la prévention des risques liés à l'usage des médicaments.

Notamment, depuis le début de la vaccination contre la COVID-19, la sécurité des vaccins autorisés au Luxembourg est surveillée de manière renforcée par la Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la santé, en étroite collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. Régulièrement, des rapports décrivant les effets indésirables enregistrés au Luxembourg sont publiés.

Ces rapports sont accessibles sur le site [Covid19.lu](https://www.covid19.lu).

Comment déclarer des effets indésirables ?

Au Luxembourg, pour signaler un événement indésirable suspecté d'être lié à un médicament, il faut contacter:

La Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la santé

pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél.: (+352) 247-85592
20, Rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm

Ou

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

crpv@chru-nancy.fr
Tél.: +33 3 83 65 60 85 / 87
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy
Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandoeuvre les Nancy CEDEX, France

Des formulaires de notification d'effet indésirables sont également disponibles sur [Guichet.lu](https://www.guichet.lu) pour rédiger la déclaration ■

«Chaque déclaration compte, il est donc conseillé à chacun de ne pas retarder la déclaration.»

Sites de référence testés pour vous

Toujours en matière de vaccinations et de maladies infectieuses, connaissez-vous les différents portails d'information officiels européens et la mine d'informations que vous pouvez y trouver? Petit tour d'horizon des sites à enregistrer dans les favoris de vos navigateurs.



ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control (en anglais)
www.ecdc.europa.eu/en

A connaître et à explorer. Pour toutes infos sur la pandémie COVID-19, bien en vue, bien sûr, mais aussi pour une newsroom sur les principales maladies infectieuses, avec les dernières informations pertinentes et validées.

Exemple, sur la grippe

Ainsi, au moment de mettre ce numéro sous presse, on peut y apprendre que les premiers cas de grippe indiquent la possibilité d'une saison prochaine sévère pour les sujets âgés.

«Les détectations précoces du sous-type A (H3N2) indiquent que la prochaine

saison de grippe pourrait être sévère, même si nous ne pouvons pas savoir avec certitude à quoi elle ressemblera», selon Pasi Penttinen, responsable

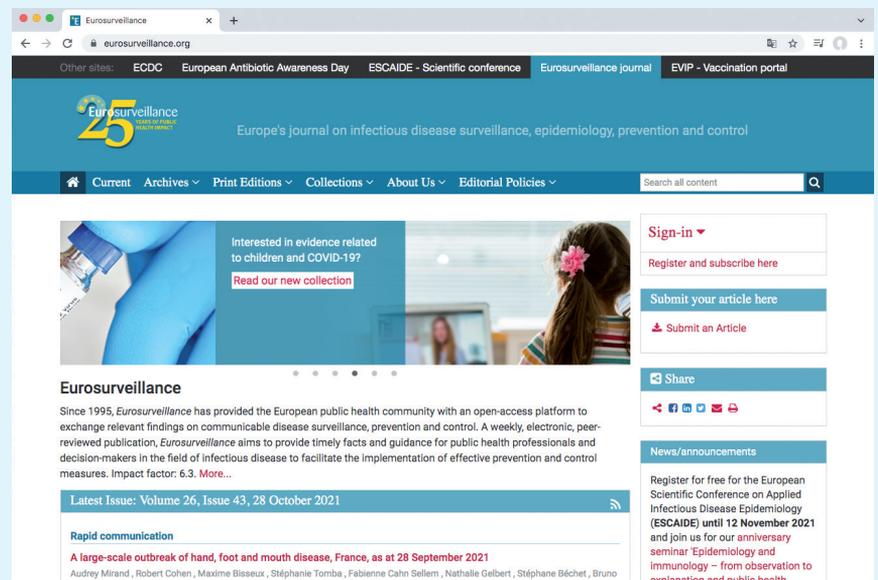
du programme de lutte contre la grippe de l'ECDC.

«Une forte augmentation des infections grippales au cours de la pandémie de COVID-19 en cours pourrait avoir de graves conséquences pour les sujets âgés ou dont le système immunitaire est affaibli et pourrait faire peser une charge supplémentaire sur les systèmes de santé déjà mis à rude épreuve par la COVID-19. Il est donc important de prendre les précautions nécessaires et de protéger les personnes les plus exposées».

Eurosurveillance - Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control (en anglais)
www.eurosurveillance.org

Accessible en un clic grâce à la barre de navigation du haut de page, Eurosurveillance offre depuis plus de 25 ans une plateforme à accès libre pour échanger des résultats pertinents sur la surveillance, la prévention et le contrôle des maladies transmissibles.

Publication hebdomadaire, électronique et évaluée par des pairs, Eurosurveillance vise à fournir des faits et des conseils opportuns aux profession-



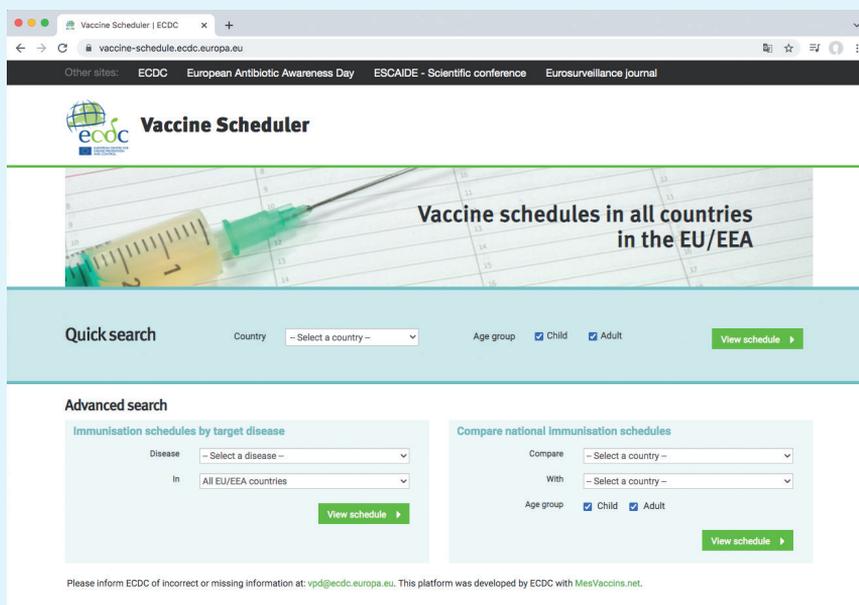
nels de la santé publique et aux décideurs dans le domaine des maladies infectieuses afin de faciliter la mise en œuvre de mesures de prévention et de contrôle efficaces. Facteur d'impact: 6,3.

Fin octobre, on pouvait ainsi y trouver comme informations une poussée de 3.403 cas de maladie main, pied, bouche survenue en France fin septembre, ou encore des études sur la séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 six mois après la vaccination, sur la durée des symptômes dans l'évolution de la COVID-19.

Portail Européen d'information sur la Vaccination (disponible dans toutes les langues) www.vaccination-info.eu/fr

Le but principal de ce site web est de fournir des preuves exactes, objectives et à jour sur les vaccins et la vaccination. Il donne également un aperçu des mécanismes mis en place dans l'Union européenne (UE) pour garantir que les vaccins disponibles répondent aux normes de sécurité et d'efficacité les plus strictes.

Le site propose des fiches d'information sur 5 maladies accessibles à la



vaccination:

- la coqueluche
- la grippe
- l'infection à papillomavirus humain
- la rougeole
- la rubéole

Un site parfait pour trouver des informations pertinentes pour les patients, avec aussi des liens vers les sites web d'autres organisations sanitaires, tant au niveau national qu'international, afin de faciliter l'accès à des sources d'information fiables.

Vaccine Scheduler www.vaccine-schedule.ecdc.europa.eu

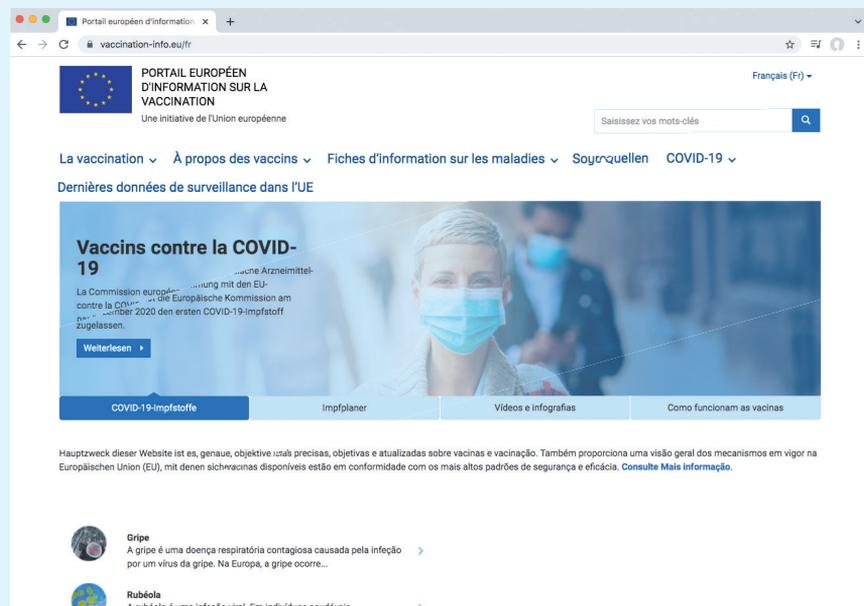
Enfin, dernier outil remarquable fourni par les ECDC, le Vaccine Scheduler référence, comme son nom l'indique, les schémas de vaccination dans les différents pays européens. Mais ce n'est pas tout.

Vaccine Scheduler permet en effet de visualiser pour chaque pays les schémas de vaccination en vigueur pour les enfants et pour les adultes, mais aussi d'effectuer des recherches avancées:

- par maladie cible
- par pays

et, cerise sur le gâteau, de comparer les schémas de vaccination selon les pays.

Et cette dernière fonction est un outil formidable pour les praticiens luxembourgeois, confrontés à des patients venant d'horizons très divers. Il est même possible de télécharger sous forme de fichier Excel les vaccinations recommandées dans les différents pays, avec référencement des informations nationales officielles, et indication des vaccinations non remboursées et des vaccinations obligatoires dans chaque pays. ■



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés DAFALGAN INSTANT FORTE 1 g granulés en sachets

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contiennent 1000 mg de paracétamol. Excipients à effet notoire : 565 mg de sodium, 252,2 mg de sorbitol, 39 mg d'aspartame et 120 mg de benzoate de sodium. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés contiennent 1000 mg de paracétamol. DAFALGAN INSTANT FORTE 1 g granulés en sachets Chaque sachet contient 1000 mg de paracétamol. Excipients à effet notoire : Sodium moins de 1 mmol sodium (23 mg)/sachet. Sorbitol (E420) 806 mg/sachet. **FORME PHARMACEUTIQUE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : comprimés blancs, plats, solubles dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : comprimés blancs de forme elliptique gravés DAF 1 g sur une face. DAFALGAN INSTANT FORTE 1 g granulés en sachets : Granulés en sachets. Granulés blancs ou proches du blanc.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DAFALGAN FORTE est indiqué chez les patients pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre. DAFALGAN INSTANT FORTE est utilisé pour le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Posologie Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi le plus bref possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Pour éviter tout risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les traitements concomitants (incluant les médicaments en vente libre et délivrés sous prescription) ne contiennent pas de paracétamol. Adultes et adolescents à partir de 50 kg : Ce dosage élevé peut être utile pour contrôler l'analgésie chez certains patients. La posologie unitaire usuelle est un comprimé à 1 g par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de problèmes de déglutition le comprimé peut être cassé en deux pour faciliter la prise. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. La dose recommandée est de 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés par jour. En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés) par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises. Recommandation posologique : Adultes et adolescents à partir de 50 kg : Forme pharmaceutique : Comprimés pelliculés / Comprimés effervescents. Dosage : 1 g. Posologie : 1 comprimé, 3 à 4 fois par jour. Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle minimum entre deux prises sera modifié selon le schéma suivant : Clairance de la créatinine $cl > 50$ ml/min : Intervalle 4 heures ; Clairance de la créatinine $10 < cl < 50$ ml/min : Intervalle 6 heures ; Clairance de la créatinine $cl < 10$ ml/min : Intervalle 8 heures. Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour. **Insuffisance hépatique** : Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose quotidienne ne peut être supérieure à 60 mg/kg/jour (ne pas dépasser 2 g/jour) dans les situations suivantes : Adulte pesant moins de 50 kg, Maladie hépatique chronique ou maladie hépatique active compensée, particulièrement ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée. Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique), Alcoolisme chronique, Malnutrition chronique (faible réserve de glutathion hépatique), Déshydratation. Alcoolisme chronique : Une consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Ne pas dépasser 2 g de paracétamol par jour. **Population gériatrique** : Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés. **Population pédiatrique** : Enfants jusqu'à 50 kg : **Chez les enfants, le dosage doit être déterminé en fonction du poids de l'enfant.** La posologie recommandée chez l'enfant est de 15 mg/kg, toutes les 6 heures (soit 40 à 60 mg/kg/24 heures). En cas de jaunisse, cette posologie sera réduite de moitié. La dose maximale à ne pas dépasser est de 60 mg/kg/24 heures. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. **Toujours respecter un intervalle de 4 heures minimum entre deux prises.** Ne pas administrer au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical. **Mode d'administration** Comprimés effervescents : Dissoudre les comprimés dans un verre d'eau. Comprimés : Prendre les comprimés avec un verre d'eau sans les croquer. En cas de problèmes de déglutition les comprimés pelliculés DAFALGAN FORTE 1 g peuvent être cassés en deux pour faciliter la prise. DAFALGAN INSTANT FORTE 1 g granulés en sachets Ce médicament EST RÉSERVÉ À L'ADULTE ET À L'ADOLESCENT pesant 50 kg ou plus (à partir de 12 ans environ). La dose quotidienne habituelle de paracétamol est de 3000 mg par jour, c'est-à-dire **3 sachets**. Toutefois, en cas de douleur plus intense, la posologie maximale peut être portée à **4000 mg par jour**, c'est-à-dire **4 sachets par jour**. Fréquence d'administration. Une administration à intervalles réguliers permet d'éviter les fluctuations du niveau de douleur ou de la fièvre : Chez l'enfant, un intervalle régulier doit être respecté entre les administrations, de jour comme de nuit, de préférence 6 heures et au moins 4 heures. Chez l'adulte et l'adolescent, un intervalle d'au moins 4 heures doit être respecté entre les administrations.

DAFALGAN® FORTE 1G 40 comprimés effervescents	13,72 €
DAFALGAN® FORTE 1G 50 comprimés pelliculés	11,97 €
DAFALGAN® INSTANT FORTE 1G 10 sachets	4,12 €

DAFALGAN® FORTE & DAFALGAN® INSTANT FORTE

VOTRE PARTENAIRE CONTRE LA DOULEUR ET LA FIÈVRE (1)



Une gamme adaptée au patient et sa situation

-  Comprimé effervescent : agit 2x plus vite⁽²⁾
-  Comprimé pelliculé sécable : facile à avaler
-  Granulés en sachet : à prendre sans eau

- (1) Source: RCP Dafalgan Forte comprimés effervescents et comprimés secs; RCP Dafalgan Instant Forte
 (2) qu'un comprimé sec de la gamme

Comme pour tout analgésique, la durée de traitement doit être aussi courte que possible et adaptée aux symptômes. Si la douleur persiste pendant plus de 5 jours ou la fièvre pendant plus de 3 jours, les patients ne doivent pas poursuivre le traitement sans consulter un médecin. La dose efficace la plus faible doit être envisagée, sans toutefois dépasser 60 mg/kg/jour (et sans dépasser 3000 mg/jour), dans les situations suivantes : Adultes et adolescents pesant moins de 50 kg, insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée), Alcoolisme chronique, Déshydratation, Malnutrition chronique, Altération de la fonction hépatique ou rénale, Cholémie familiale. Patients âgés : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées. Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'intervalle minimum entre deux administrations doit être modifié pour respecter les délais suivants : Clairance de la créatinine $cl \geq 50$ ml/min : Intervalle 4 heures ; Clairance de la créatinine $cl = 10$ à 50 ml/min : Intervalle 6 heures ; Clairance de la créatinine $cl < 10$ ml/min : Intervalle 8 heures. La dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3000 mg/jour. Insuffisance hépatique Chez les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique ou de maladie hépatique active compensée, et plus particulièrement d'insuffisance hépatocellulaire, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique), un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique) et de déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour. **Mode d'administration** Voie orale uniquement. Les granulés doivent être pris directement dans la bouche, sur la langue, et doivent être avalés sans eau. **CONTRE-INDICATIONS** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients ; DAFALGAN comprimés effervescents est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ; DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contiennent de l'aspartame (E951), qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les patients présentant une phénylcétonurie, DAFALGAN INSTANT FORTE 1 g granulés en sachets Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie hépatique active décompensée. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Troubles hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Très rare : Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopenie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose ; Fréquence indéterminée : Anémie. Troubles du système immunitaire : Rare : Hypersensibilité ; Fréquence indéterminée : Choc anaphylactique. Troubles du système nerveux : Rare : Mal de tête. Affections vasculaires : Fréquence indéterminée : Hypotension. Troubles gastro-intestinaux : Rare : Douleur abdominale diarrhée, nausées, vomissements, constipation. Troubles hépatobiliaires : Rare : Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère ; Très rare : Hépatotoxicité ; Fréquence indéterminée : Hépatite, enzyme hépatique augmentée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rare : Prurit, éruptions, hyperhidrose, angio-œdème, urticaire, érythème ; Très rare : De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. Exanthème pustuleux aigu généralisé, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson. Affections du rein et des voies urinaires : Très rare : Pyurie stérile (urine trouble) ; Fréquence indéterminée : Néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Rare : Étourdissements, malaise. Lésions, intoxications et complications procédurales : Rare : Surdosage et intoxication. Investigations : Fréquence indéterminée : INR augmenté, INR diminué. DAFALGAN INSTANT FORTE 1 g granulés en sachets Troubles des systèmes sanguin et lymphatique Rares : anémie, anémie non hémolytique ; insuffisance médullaire, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie. Investigations Fréquence indéterminée : INR augmenté ou diminué Troubles vasculaires Rare : œdème. Fréquence indéterminée : hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie) Troubles gastro-intestinaux Rares : pancréatite aiguë ou chronique. Hémorragie, douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, jaunisse. Troubles cutanés ou des tissus sous-cutanés Rares : prurit, éruption cutanée, suées, purpura, angio-œdème, urticaire. De très rares cas de réactions cutanées ont été rapportés. Troubles du système immunitaire Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité Troubles hépatobiliaires Fréquence indéterminée : enzyme hépatique augmentée Troubles rénaux et urinaires Rares : néphropathies et troubles tubulaires. Le paracétamol est largement utilisé et les signalements de réactions indésirables sont rares et généralement associés à un surdosage. Les effets néphrotoxiques sont peu fréquents et aucun effet de ce type n'a été signalé en association avec les doses thérapeutiques, sauf après une administration prolongée. Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Luxembourg : Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 Email : pharmacovigilance@ms.etat.lu, http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ UPSA 3 rue Joseph Monier 92500 Rueil-Malmaison France. Représentant local : UPSA Belgium SA/NV Boulevard Louis Schmidttan 87 1040 Etterbeek Belgique NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : BE200697 DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : BE259551 Dafalgan Instant Forte 1 g : BE460275 DATE D'APPROBATION DU TEXTE 10/2020. MODE DE DÉLIVRANCE Délivrance libre. UPSA. BE20H057-0922 Nov 2020



Cancer et personnalisation des soins de santé

L'oncologie est l'une des disciplines où les soins de santé personnalisés, avec notamment le profilage tumoral, émergent comme un axe majeur. A la lueur d'exemples luxembourgeois, nous passons en revue avec le Dr Guy Berchem l'impact du profilage génétique sur l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie.

Semper Luxembourg: Que nous apprend le programme de profilage moléculaire poursuivi par l'Institut National du Cancer avec l'aide d'IBBL et des fondations Cancer et Kribskrank Kanner?

Dr Guy Berchem: Le programme de profilage moléculaire des tumeurs que nous poursuivons à l'Institut National du Cancer depuis de nombreuses années avec l'aide de l'IBBL et des fondations Cancer et Kribskrank Kanner est en effet une belle illustration des perspectives de la médecine personnalisée.

Il s'agit de donner la possibilité au médecin de faire séquencer la tumeur à partir d'un bloc paraffiné chez nos collaborateurs de Onco DNA à Gosselies en Belgique et ainsi d'obtenir des

informations utiles pour le traitement des patients. Ce programme est essentiellement utilisé lors d'impasses thérapeutiques. Les résultats de ces séquençages sont alors discutés par des spécialistes dans le cadre d'un «Molecular Tumor Board» (Commission moléculaire des tumeurs, ndlr) organisé au niveau national également par l'Institut National du Cancer.

Par ailleurs, depuis environ 2 ans maintenant nous avons vu l'apparition au sein du Laboratoire National de Santé d'une structure nationale, le Centre National de Génétique humaine, ainsi que l'évolution importante de l'anatomopathologie dans ce même centre sous la direction du Professeur Michel Mittelbronn.

Ces 2 structures vont, à terme, ensemble avec l'Institut National du Cancer, organiser le séquençage ainsi



que le *tumor board* tout à fait localement, ce qui permettra ainsi de séquencer davantage de tumeurs.

En ce qui concerne les données probantes, il existe d'ores et déjà de nombreuses publications qui démontrent une utilité en termes de survie ou de réponse tumorale sans progression pour cette approche (voir quelques références page suivante). Ceci permet d'espérer la publication, à terme, d'études démontrant un bénéfice en qualité de vie.

Quelles sont les attentes des oncologues par rapport à l'industrie pharmaceutique ? S'agit-il plutôt d'un soutien à la prévention ou d'un soutien à la prise de décision ?

Dr Berchem: Je pense que les attentes des oncologues par rapport à l'industrie pharmaceutique se limitent essentiellement à l'information.

Si nous sommes en effet parfois inondés par de l'information qui n'est pas toujours pertinente, nous sommes en grand besoin d'information objective et pertinente.

Une autre attente par rapport à l'industrie reste le soutien à nos formations continues, dont le contenu doit néanmoins rester indépendant des intérêts de l'industrie.

Quels sont les enjeux pour pérenniser le système de soins de santé, au Luxembourg en particulier ?

Dr Berchem: Notre système de soins, au Luxembourg, est d'un assez bon niveau. Il ne sera toutefois pérennisé que par une maîtrise des coûts de santé, surtout à l'aune de l'apparition de nouvelles thérapeutiques extrêmement coûteuses comme les CART cells. Cela dit, il faut relativiser: à chaque nouvelle vague de traitements, des craintes ont été émises quant à une faillite proche du système. Or cette faillite n'est jamais arrivée.

Je pense dès lors qu'un autre facteur important est le contrôle de la qualité, notamment par des labellisations, qui doivent garantir aux patients un niveau d'excellence de la prise en charge, dans n'importe quel système du pays.

Un autre volet de l'excellence se situe dans les registres, qui intéressent de nombreux stakeholders: industrie, autorités, médecine de première ligne, etc. C'est en effet une question cruciale, tant en termes de financement que d'organisation. ■

Dr E.M., d'après un entretien avec le Dr Guy Berchem

Dans un prochain numéro de *Semper Luxembourg*, nous consacrerons un dossier aux registres de données de santé. Avec un état des lieux au Luxembourg, la situation du Grand-Duché dans le domaine de la collecte des données, et bien sûr un accent sur la fiabilité et l'intégrabilité des données. Disposer de données fiables et de registres bien intégrés permettent en effet aussi une meilleure compréhension et approche des besoins.

Prévenir ce qui peut être évité, se concentrer sur l'innovation

Chaque année au Luxembourg, à peu près 1.000 personnes meurent des suites d'un cancer. Ceci constitue 1/4 des décès. En 2019, 4.120 personnes sont décédées au Luxembourg dont 1.139 des suites d'un cancer.

La Fondation Cancer le rappelle à l'envi: personne n'est à l'abri d'un cancer.

Néanmoins, chacun peut se donner un maximum de chances contre le cancer.

Certains comportements sont à éviter (fumer, être exposé à la fumée d'autrui, boire trop d'alcool, être obèse ou en surpoids, s'exposer excessivement au soleil, etc.), d'autres sont à encourager

(bouger suffisamment, manger sainement, etc.).

On peut aussi mentionner des initiatives intéressantes au Luxembourg, comme «*Food Lab*», une initiative de la Fondation Cancer qui s'inscrit dans le cadre de sa mission de prévention.

L'objectif est de sensibiliser le grand public à des comportements alimentaires sains et équilibrés et de lutter contre le surpoids et l'obésité.

La Fondation Cancer propose aux entreprises et aux écoles le Food Lab. Cette offre s'inscrit dans le cadre de la prévention du cancer par une alimentation saine. Son objectif est de sensibiliser les participants à une bonne hygiène alimentaire grâce à huit ateliers interactifs et ludiques: cinq ateliers sur l'alimentation et trois ateliers sur l'alcool, basés sur le principe *Learning by doing*.

Chaque atelier s'accompagne d'une fiche d'information à emporter (en français et en allemand).

www.cancer.lu/fr/le-food-lab

«L'objectif est de sensibiliser le grand public à des comportements alimentaires sains et équilibrés et de lutter contre le surpoids et l'obésité.»



Les priorités de l'industrie: la sensibilisation des médecins, et la focalisation sur la partie non accessible à la prévention

Pour l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise, l'innovation ne s'arrête pas aux nouveaux médicaments. «Il s'agit également de savoir comment nous pouvons travailler ensemble pour innover notre façon de travailler, qu'il s'agisse de soutien numérique ou de partage de données de santé, pour faciliter la prise de décision en faveur des patients», nous confie Sonia Franck, secrétaire générale.

Et de préciser: «Nous savons que si nous travaillons à un système de santé qui traite plus tôt, permet des soins préventifs et évite les traitements inutiles, nous contribuerons à ce que les ressources financières soient dépensées de manière optimale, là où elles ont le plus grand impact pour les patients.»

Dans tous les pays, les solutions de soins de santé sont de plus en plus personnalisées et intégrées, avec un potentiel croissant de guérison. Afin de garantir que tous les patients atteints de cancer bénéficient de ces progrès de manière égale, nous devons pérenniser nos systèmes, en établissant la gouvernance, l'infrastructure et les collaborations étroites nécessaires pour exploiter ces nouvelles opportunités. ■

A titre d'illustration: la campagne «Science serving life»

Mettre la science au service de la vie de tous. Telle est la priorité de l'industrie innovante, au quotidien. Avec des messages clés pour la société.

«À travers l'innovation et la recherche, nous poursuivons nos efforts pour fournir à chaque citoyen luxembourgeois une amélioration de sa qualité de vie ainsi que des soins de santé plus performants. Nos efforts dans le cadre de la pandémie de COVID-19 prouvent à quel point nous sommes motivés et c'est cette motivation que nous devons mettre en avant auprès du grand public.»



«Relais pour la Vie: L'APL a décidé de se joindre à cet événement en partant d'endroits différents accompagnés d'amis ou de la famille pour montrer sa solidarité envers toutes les personnes atteintes de cancer. Le Relais pour la vie est une opportunité de se rassembler et de partager un moment de bonheur et d'espoir.»

Source: APL-pharma.lu

Références

- van der Velden, D.L., Hoes, L.R., van der Wijngaart, H. et al. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature* 574, 127–131 (2019).
- Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Benefit From Genome-Driven Oncology. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1093–1098.
- Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, Campone M, Trédan O, Massiani MA, Mauborgne C, Armanet S, Servant N, Bièche I, Bernard V, Gentien D, Jezequel P, Attignon V, Boyault S, Vincent-Salomon A, Servois V, Sablin MP, Kamal M, Paoletti X; SHIVA investigators. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1324–34.
- Wang S, Huang HY, Wu D, Fang H, Ying J, Bai Y, Yu Y, Fang Y, Jiang N, Sun C, Yu A, Fan Q, Xing S, Ni Y, Zhang W, Wu C, Ji X, Wang H, Guo Y, Tang Q, Wang Y, Tang Y, Li N. Platform study of genotyping-guided precision medicine for rare solid tumours: a study protocol for a phase II, non-randomised, 18-month, open-label, multiarm, single-centre clinical trial testing the safety and efficacy of multiple Chinese-approved targeted drugs and PD-1 inhibitors in the treatment of metastatic rare tumours. *BMJ Open.* 2021 Jun 3;11(6):e044543.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Prevenar 13 suspension injectable vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (13-valent, adorsé) **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 dose (0,5 ml) contient : Polyside pneumococcique sérotype 1² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 3² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 4² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 5² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 6B² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 7F² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 9V² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 14² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 18C² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 19A² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 19F² 2,2 µg Polyside pneumococcique sérotype 23F² 2,2 µg. Conjugué à la protéine vectrice CRM₁₉₇ et 0,125 mg d'aluminium. Excipients à effet notoire. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. du RCP **FORME PHARMACEUTIQUE** Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche.

Indications thérapeutiques Immunisation active pour la prévention des infections invasives pneumococciques moyennes à graves causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adultes âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour l'information sur la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **Posologie et mode d'administration** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. **Posologie Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans** est recommandée que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. **Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois** Primovaccination en trois doses. Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Primovaccination des enfants âgés de 6 mois à 5 ans** alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubrique 5.1 du RCP). **Prématurés (≤ 37 semaines de gestation)** Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubrique 5.1 du RCP). **Nourrissons et enfants non vaccinés âgés ≥ 7 mois** **Nourrissons âgés de 7 à 11 mois** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie. **Enfants âgés de 12 à 23 mois** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants âgés de 2 à 17 ans** Une seule dose de 0,5 ml. **Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar 13-valent** Les sérotypes 1, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*. Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM₁₉₇. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. **Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent)** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec un ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) (voir rubrique 5.1 du RCP). **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées.** Une seule dose. La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été étudiée indépendamment du statut de primovaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent est considérée appropriée. Prevenar 13 doit être administré en premier (voir rubriques 4.5 et 5.1 du RCP). **Populations particulières** Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumocoque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH) y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13 (voir rubrique 5.1 du RCP). Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une quatrième dose (rappel) est recommandée 6 mois après la troisième dose (voir rubrique 5.1 du RCP). **Mode d'administration** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérieure de la cuisse (externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP ou à l'anatoxine diphtérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez une personne présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, l'administration de Prevenar 13 (à l'exception de la dose externe) doit pas conduire à différer la vaccination. **Effets indésirables** Les effets indésirables déclarés depuis la commercialisation suggèrent un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotension-hyperactivité (EHH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'Infranix hexa par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'âge, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent

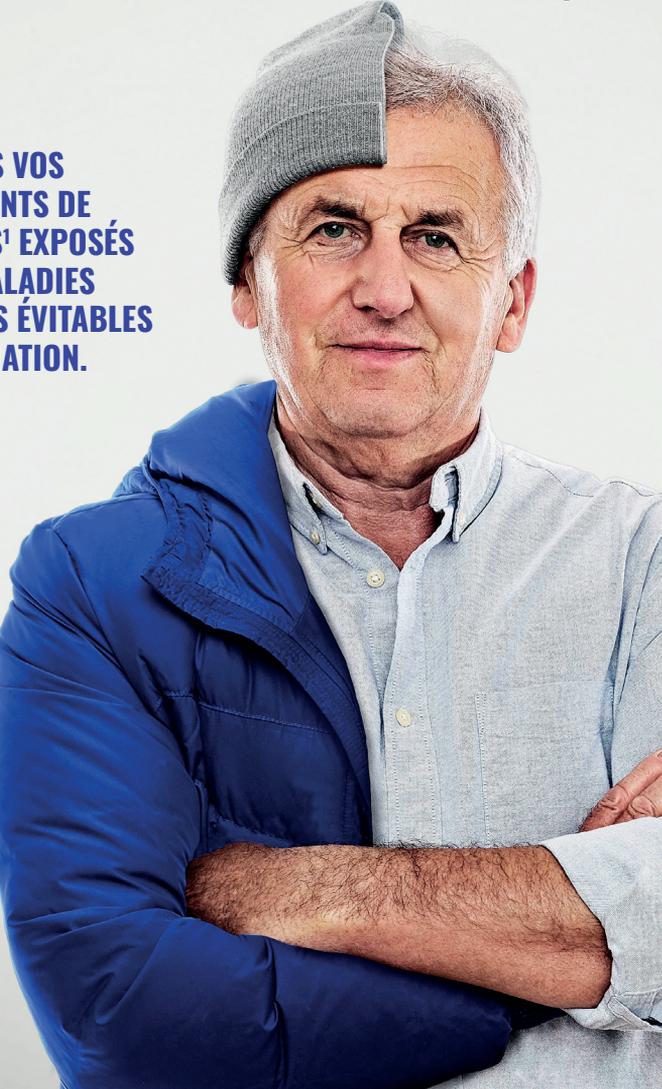
(≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), très rare (<1/10 000), et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). **Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.** La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels (voir rubrique 4.5 du RCP). La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre ≥ 38°C ont été signalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) de manière concomitante avec Infranix hexa (28,3 % à 42,3 % par rapport à ceux vaccinés avec Infranix hexa seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, de la fièvre ≥ 38°C a été signalée chez 50,0 % des nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Infranix hexa, contre 33,6 % de ceux vaccinés avec Infranix hexa seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39°C) et transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Pre-

et adolescents âgés de 17 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : Affections du système nerveux : Fréquent : Céphalées, Affections gastro-intestinales. Très fréquent : Diminution de l'appétit, Fréquent : Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Eruption cutanée ; urticaire ou éruption à type d'urticaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Irritabilité ; érythème au site de vaccination ; induration/gonflement ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence et/ou un sommeil diminué. Les enfants et adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents. **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées** La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques incluant 31 583 adultes âgés de 18 à 101 ans. **Adultes âgés de 18 à 49 ans** ont été administrés à 48 806 adultes ; 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et 45 291 (92,8 %) âgés de 65 ans et plus. L'une des 7 études incluait un groupe d'adultes (n=699) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique. Une tendance à une fréquence plus faible de effets indésirables a été associée à un âge plus élevé ; les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieur) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, avec des effets indésirables plus courants chez les adultes les plus jeunes, âgés de 18 à 29 ans. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans tous les groupes d'âges, à l'exception des vomissements, très fréquents (< 1/10) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et fréquents (entre 1/100 et 1/10) dans les autres groupes d'âges, et de la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âges. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans et fréquemment dans tous les autres groupes d'âges. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans et fréquemment dans tous les autres groupes d'âges. **Effets indésirables au cours des études cliniques** Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés soigneusement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables des études cliniques de Prevenar 13 chez les adultes âgés de 18 à 39 ans et la nutrition. Très fréquent : Diminution de l'appétit Affections du système nerveux : Très fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales : Très fréquent : Diarrhée, vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans), Fréquent : Vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus), Peu fréquent : Nausée Affections du système immunitaire : Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité au site de vaccination, à la fièvre, à la fatigue, à la dyspnée, bronchospasme Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : Eruption Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/gonflement au site de vaccination ; douleur/sensibilité au site de vaccination (douleur/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) ; limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans), Fréquent : Fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans), Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination, Troubles musculo-squelettiques et systémiques : Très fréquent : Arthralgies, myalgies. Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polysaccharidique. Informations supplémentaires dans les populations particulières Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient fréquents et des nausées qui étaient fréquentes. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparés au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **Effets indésirables**

Prix public: 72,44 €
Vaccination remboursée*



NE LAISSEZ PAS VOS PATIENTS ATTEINTS DE COMORBIDITÉS EXPOSÉS À D'AUTRES MALADIES RESPIRATOIRES ÉVITABLES PAR LA VACCINATION.



* Patients avec une affection pulmonaire chronique ou fumarur, patients avec une maladie cardiaque chronique, patients éthyliques avec ou sans cirrhose, patients avec une atteinte rénale chronique, patients avec une brèche méningée ou un implant cochléaire, patients immunodéprimés.
* En accord avec les recommandations luxembourgeoises du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses relatives à la vaccination contre le pneumocoque.
Convention publiée au Mémorial A, le 03/08/2018.

Aujourd'hui plus que jamais, dans le cadre de la pandémie actuelle, il est facile d'oublier qu'il existe d'autres maladies respiratoires infectieuses graves que nous devons continuer à prévenir.

VACCINEZ AUSSI CONTRE LES PNEUMOCOQUES.

venar 13. Effets indésirables au cours des études cliniques Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13 : Affections du système immunitaire : Rare : Réaction d'hypersensibilité dont œdème facial, dyspnée, bronchospasme Affections du système nerveux : Peu fréquent : Convulsions (y compris convulsions fébriles), Rare : Episode d'hypotension-hyperactivité Affections gastro-intestinales : Très fréquent : Perte d'appétit, Fréquent : Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Eruption, Peu fréquent : Urticaire ou éruption de type urticaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Fièvre ; irritabilité ; érythème, induration/tumefaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité Erythème ou induration/tumefaction au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm (après la dose de rappel) et chez les enfants plus âgés (âgés de 2 à 5 ans), Fréquent : Fièvre > 38°C ; altération des mouvements au site de vaccination (douleur à la douleur), érythème ou induration/tumefaction au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson), Peu fréquent : Erythème, induration/tumefaction > 7,0 cm au site de vaccination ; pleurs Information supplémentaire chez les populations particulières : Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4 du RCP). Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants (294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec ou moins une dose de Prevenar et 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique). Chez les enfants

Prevenar 13 depuis la commercialisation Les effets suivants sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13 ; ces effets provenant de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme indéterminées. Affections hématoïtiques et du système lymphatique (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactique comprenant le choc ; angoisse Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Déclaration des effets indésirables (localisées à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire



Cancer du sein, traitements et impact sur la qualité de vie

Le pronostic du cancer du sein s'est considérablement amélioré, principalement grâce aux programmes de dépistage et à une imagerie performante, permettant un diagnostic précoce, à une amélioration de la caractérisation moléculaire des tumeurs et aux traitements systémiques innovants, le tout s'instaurant dans le cadre d'une médecine de précision. Désormais, une attention toute particulière doit être accordée à la qualité de vie. Le Dr Caroline Duhem (CHL, Luxembourg) a fait le point sur la question.

C. Vrancken

Ces dernières années, on observe une personnalisation du dépistage en fonction des facteurs de risque, avec des méthodes parfois alternatives (p.ex. IRMs mammaires non irradiantes, échographies, tomosynthèse), ou en tenant compte de certaines caractéristiques des patientes, comme la densité importante des seins.

Par ailleurs, on procède également au dépistage d'anomalies génétiques prédisposantes chez les femmes is-

sues d'une famille à risque ou ayant elles-mêmes des antécédents.

Au niveau des traitements classiques, l'évolution va dans le sens d'une déscalade thérapeutique, avec une approche beaucoup plus personnalisée. Au niveau de la chirurgie, l'approche consiste à limiter l'ablation de tissu mammaire à son minimum en termes de taille de la tumeur, à limiter la chirurgie au niveau du creux axillaire, et dans la mesure du possible, de conserver le sein. Les radio-

thérapeutes ont désormais tendance à administrer des doses et des volumes standards, mais en diminuant le nombre de sessions. Enfin, on essaye désormais de donner moins de chimiothérapie tout-venant. On s'est rendu compte que les tumeurs qui étaient très sensibles aux hormones étaient en revanche moins/peu sensibles aux chimiothérapies.

Et surtout, «on s'aide de plus en plus souvent des tests génomiques qui permettent d'éviter environ 30% des chimiothérapies, notamment en cas de tumeur de plus de 2 cm, ou lorsqu'on a 1, 2 ou 3 ganglions touchés, donc là où, par le passé, on aurait d'office pratiqué une chimiothérapie, y compris chez les personnes plus âgées. C'est réellement une avancée majeure que de pouvoir, dans certains cas, éviter les chimiothérapies.»

En parallèle, on observe une escale des traitements plus innovants, comme les immunothérapies et les hormonothérapies.

«Une dernière avancée, qui permet de ne pas traiter à l'aveugle, dans les profils plutôt agressifs (HER2+, triple-négatives, grade 3), c'est de commencer plus systématiquement par la chimiothérapie ou le traitement systémique préopératoire au sens large pour avoir une diminution de la taille de la tumeur voire une disparition et, surtout, par après, de pouvoir mieux adapter le traitement, tant chirurgical que post-opératoire.»

Traitements et impact sur la qualité de vie

La maladie, son diagnostic, et les traitements de longue durée qui en découlent ont un impact indéniable sur la qualité de vie des patientes.

«Il a été prouvé que, pendant un an suivant la chimiothérapie, on observe que la qualité de vie reste dégradée. Il y a beaucoup d'aspects: la fatigue, qui

«Les traitements antihormonaux sont également liés à de nombreux effets secondaires, comme les bouffées de chaleurs, les douleurs articulaires, la prise de poids, etc.»

Dr Caroline Duhem



«Il a été démontré que l'activité physique régulière et adaptée aide à mieux supporter le traitement par rapport aux nausées, à la fatigue...»

Dr Caroline Duhem

l'activité physique. Il faut leur proposer, dès le départ, de faire une activité physique régulière et adaptée. Il a été démontré que cela aide à mieux supporter le traitement par rapport aux nausées, à la fatigue... Et, à terme, cela améliore le pronostic de manière très significative.»

peu de solutions validées scientifiquement existent, et les praticiens se retrouvent souvent démunis face à certains effets à long terme du traitement, ainsi que les angoisses des patientes.

«Nous travaillons avec des psycho-oncologues qui, en plus de la psychoprise en charge, utilisent des techniques comme l'EMDR (Eye Movement Desensibilisation and Reprocessing), l'hypnose, pour les patientes qui vivent leur cancer comme un traumatisme profond. Ce sont des techniques qui montrent de très bons résultats face aux angoisses, qui durent parfois depuis plusieurs années.»

Le Dr Duhem conclut: *«il faut davantage s'occuper des effets secondaires qui impactent la qualité de vie. Ne pas s'en occuper, c'est compromettre le traitement des patientes. Si on ne s'occupe pas des bouffées de chaleur, des troubles du sommeil... la patiente va arrêter son traitement.»* ■

Référence

D'après une interview du Docteur Caroline Duhem, oncologue médicale spécialisée dans le cancer du sein et de l'ovaire, et directrice du Pôle Kriibszentrum au CHL.

est un problème extrêmement important, doublé de troubles de la concentration, de troubles de la vie sexuelle, etc.»

Le Dr Duhem rajoute, *«les traitements antihormonaux sont également liés à de nombreux effets secondaires, comme les bouffées de chaleurs, les douleurs articulaires, la prise de poids, etc., à tel point que, chez les femmes jeunes, jusqu'à 30% d'entre elles arrêtent leur traitement au cours de la première année, donc en raison de problèmes de qualité de vie.»*

Comment améliorer la qualité de vie des patientes ? Pour le Dr Duhem, le premier point est de leur donner une place active par rapport à la maladie, ne pas les laisser «que subir». En outre, *«ce à quoi il faut penser, c'est à*

Un autre aspect est d'éviter la chimiothérapie lorsque la sécurité n'est pas mise en jeu et ce, non seulement afin d'éviter les problèmes liés à ce type de traitement, mais également en raison de l'impact financier positif, tant pour la patiente qui peut reprendre plus vite une activité professionnelle qu'au niveau sociétal.

Un point crucial est celui de la phase d'arrêt du traitement. Quelle que soit la lourdeur du traitement, c'est généralement le virage le plus difficile à amorcer. *«C'est là qu'on doit mettre des choses en place: l'éventuelle proposition de psycho-oncologues, de groupes sportifs... Souvent, les femmes se retrouvent avec leur cortège de misères, avec lequel elles doivent désormais vivre.»*

Si beaucoup d'effets secondaires liés aux traitements ont été bien étudiés,



Parce que souvent les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas...

...la nature nous offre CITREX



CITREX

Complément alimentaire à base d'extrait de *Citrus limon L. Osbeck* (Bergamote), d'extrait de *Citrus sinensis var Osbeck* (Orange sanguine), de vitamines B6 et B12 et de chrome.

Vous souhaitez des informations sur Citrex?
Vous souhaitez recevoir des échantillons?
Envoyez un simple mail à info@awt.lu

Disponible en pharmacie.
Distribué par AWT Luxembourg.
info@awt.lu



DIABÈTE DE TYPE 1 : LA POMPE À INSULINE MINIMED™ 780G AIDE LES PATIENTS À ATTEINDRE LEURS OBJECTIFS GLYCÉMIQUES AVEC MOINS D'EFFORT



MiniMed™ 780G system

INTERVIEWÉ LE DOCTEUR ATLAN

Ces dernières années, de nombreuses avancées ont vu le jour dans le traitement du diabète de type 1 dont l'objectif est de développer un système en boucle fermée, un pancréas artificiel. Medtronic fait un pas de plus dans cette direction avec son système hybride avancé en boucle fermée, le système MiniMed™ 780G, disponible au Grand-Duché de Luxembourg depuis décembre 2020. Les patients atteints de diabète de type 1 luttent quotidiennement avec la gestion de leur glycémie et font face à différents défis tels que le comptage correct des glucides ou le calcul et l'administration des bolus de correction. Ce nouveau système automatisé et doté d'une technologie avancée (la technologie SmartGuard), va leur permettre d'éviter les hypoglycémies et hyperglycémies avec moins d'effort.^{1,2,3}

Cette pompe à insuline avec la mesure du glucose en continu va anticiper les besoins en insuline du patient de jour comme de nuit pour empêcher les hypoglycémies. Ce système dispose aussi d'un dispositif d'auto-correction. Il va donc corriger les hyperglycémies en administrant automatiquement des bolus de correction dès 120mg/dL et aussi souvent que nécessaire (toutes les 5 minutes).



Nous avons interviewé le **Docteur Atlán**, endocrinologue au Centre Hospitalier de Luxembourg qui nous fait part de son expérience avec ce nouveau système.

Comment ces systèmes automatisés changent-ils la gestion du diabète du patient ?

On peut dire que c'est une "révolution" tant pour certains patients, qui vont véritablement devenir autonome que pour l'équipe soignante qui va prendre une place différente et accompagner le patient dans cette autonomisation, l'encourager et le laisser prendre son envol.

Quelles sont vos premières impressions avec le système MiniMed™ 780G ?

On avait déjà été impressionnés par les résultats obtenus chez les patients équipés avec la pompe MiniMed™ 670G, avec la disparition quasi totale des hypoglycémies, et une belle gestion des glycémies nocturnes. Il restait cependant quelques défauts en particulier le nombre d'alarmes et les sorties du mode automatique qui étaient assez fréquentes et parfois décourageantes pour certains patients et conduisaient à un taux d'abandon du système assez conséquent ou à une sous-utilisation.

Quels sont les grands changements du système MiniMed™ 780G par rapport aux systèmes précédents ?

Une bien meilleure gestion des hyperglycémies "surprises" chez les patients qui sous-estiment les apports ou oublient d'informer la pompe ou grignotent. Le système va en effet réajuster l'administration d'insuline tant que la glycémie ne revient pas dans les limites prédéfinies.

Nous avons déjà équipé 21 patients de ce nouveau système. Les résultats en terme d'hypoglycémies et "time in range" sont

équivalents de ceux obtenus avec la 670G mais avec une nette diminution de la variabilité, beaucoup moins de sorties d'auto-mode, et donc une bien meilleure acceptabilité et observance. Avec le système précédent, nous avions environ 15% d'abandon du système dû à un excès ressenti de demandes de calibrations par le système, ou trop d'alarmes.

A quel profil de patients conseillez-vous une pompe à insuline comme celle-ci ?

Nous recommandons ce système à tous les patients qui désirent améliorer leur contrôle glycémique y compris à ceux qui ne sont pas des experts du comptage des glucides et ceux qui se disent effrayés par la technologie. D'une manière plus générale, nous le recommandons à tous les patients diabétiques de type 1 qui sont prêts à passer quelques heures à apprendre à utiliser le système et ensuite une ou deux fois par semaine consacrer 15 minutes pour changer leur cathéter, réservoir et capteur en échange d'une meilleure qualité de vie et d'un contrôle métabolique excellent.

Quel est le retour de vos patients ?

Les premiers retours sont enthousiastes, les patients se disent relaxés, avoir pour la première fois oublié leur diabète pendant quelques heures, pouvoir enfin dormir tranquille, et du coup être nettement moins fatigués.

Le système MiniMed™ 780G dispose aussi d'une application pour le patient et pour ses proches qui permet de suivre les tendances de la glycémie en direct sur le smartphone et de recevoir une notification en cas d'hypoglycémie ou hyperglycémie.

www.medtronic-diabetes.be/fr/therapie-par-pompe-a-insuline/systeme-minimed780g

* En comparaison avec le système MiniMed™ 670G.

1. Carlson, A.L. et al. 97-P- Safety and glycaemic outcomes of the MiniMed™ AHCL System in subjects with T1D. 80th ADA International Conference, June 2020, Chicago

2. Collyns, O. et al. 199-OR- Improved glycaemic Outcomes with MiniMed™ AHCL Delivery. 80th ADA International Conference, June 2020, Chicago

3. Medtronic data on file. MRM 17430 MiniMed™ Mio™ Advance claims from Human Factors Testing

Medtronic Belgium S.A.

Avenue du Bourgmestre Etienne Demunter 5
BE-1090 Bruxelles

UC-FB © 2021 Medtronic. Tous droits réservés.
Imprimé en Europe. Ne pas distribuer en France.

Medtronic
Further, Together

AJUSTE AUTOMATIQUEMENT L'ADMINISTRATION D'INSULINE ET CORRIGE LES VALEURS HAUTES, SELON LES BESOINS, **TOUTES LES 5 MINUTES, 24/7 SANS PIQÛRE AU BOUT DU DOIGT****

Notre système de pompe
à insuline le plus avancé
s'améliore encore.

**Le nouveau système
MiniMed™ 780G,
maintenant avec le
capteur Guardian™ 4**

Le nouveau système MiniMed™ 780G est automatisé pour aider le plus de patients possible à atteindre leurs objectifs glycémiques avec un minimum d'effort¹⁻³, un changement de cathéter tous les 7 jours*, sans piqûre au bout du doigt et 96% moins d'injections comparé aux MDI. Concentrez-vous sur votre vie, pas sur votre glycémie.

www.medtronic-diabetes.be/fr

* En combinaison avec le Medtronic Extended Set d'Infusion. Consultez le mode d'emploi.

** Une glycémie est requise lorsque vous accédez à la fonction SmartGuard™ pour la première fois. Si les alertes de glycémie et les lectures GCM ne correspondent pas aux symptômes ou aux attentes, utilisez un lecteur de glycémie pour prendre des décisions en matière de traitement du diabète. Reportez-vous au Guide de l'utilisateur du système - Fonction SmartGuard™. Une certaine interaction de l'utilisateur est requise.

1. Carlson, AL, et al. Safety And Glycemic Outcomes Of The MiniMed™ AHCL System in Subjects With T1D. Poster at the 80th International Conference of the American Diabetes Association, June 12-16, 2020, Chicago/Virtual
2. De Bock M, et al. Improved Glycemic Outcomes with MiniMed™ AHCL Delivery. Poster at the 80th International Conference of the American Diabetes Association, June 12-16, 2020, Chicago/Virtual Medtronic data on file from CIP 321: Pivotal Trial (Age 14-75). N=152, 2020; 16 US sites.
3. Medtronic data on file: MiniMed™ 780G data uploaded voluntarily by 4,120 users in EMEA to CareLink™ Personal, from 27 August 2020 to 3 March 2021.

Pour en savoir plus sur le mode d'emploi, les indications, les contre-indications, les avertissements, les précautions et les effets indésirables potentiels, consultez le manuel de l'appareil. Contactez votre représentant Medtronic local pour plus d'informations. UC202206970 NB ©2021 Medtronic. Tous droits réservés. Medtronic, le logo Medtronic et Further, Together sont des marques commerciales de Medtronic.™* Les marques tierces sont des marques commerciales de leurs détenteurs respectifs. Toutes les autres marques sont des marques commerciales d'une société Medtronic.



Medtronic

Asthme sévère à éosinophiles: des missions complémentaires pour le généraliste et le pneumologue

Comme le rappelait le Dr Marc Schlessler à l'occasion d'un meeting virtuel organisé avant l'été, environ un patient asthmatique sur 30 souffre d'asthme sévère. Le rôle du médecin généraliste est essentiel pour identifier ces patients, mais aussi pour dépister ceux chez qui l'asthme sévère est associé à un taux élevé d'éosinophiles, accessible à un traitement par mépôlizumab (Nucala), un inhibiteur biologique de l'interleukine 5 (IL-5).

Dr E. Mertens



L'asthme sévère ne doit pas être confondu avec un asthme difficile à traiter. Sur 100 patients asthmatiques qui sont suivis par un généraliste, on constate qu'environ **24%** des patients font partie du **stade 4 ou 5 des recommandations GINA**². Ils sont traités par une dose moyenne à élevée de corticostéroïdes inhalés (CSI) en combinaison avec un traitement additionnel de l'asthme par bêta2-mimétique à longue durée d'action (LABA) et/ou anticholinergique à longue durée d'action (LAMA)^{1,2}.

Parmi ces patients du stade 4 ou 5, une majorité sont mal contrôlés par le traitement. Les causes peuvent être diverses: mauvaise technique d'inhalation, mauvaise observance thérapeutique... Ce groupe, qui représente

environ **17% des patients**, souffre d'**asthme difficile à traiter**².

Outre la technique d'inhalation et l'observance thérapeutique, on recherchera chez ces patients les facteurs de risque (tabagisme, exposition à des allergènes, exposition professionnelle, déconditionnement physique, facteurs iatrogènes) et les co-morbidités éventuellement accessibles à une intervention (sinusite, obésité, reflux gastro-intestinal...)².

Une fois que l'on s'est assuré de la technique d'inhalation et de la bonne observance thérapeutique, si l'asthme reste mal contrôlé, on peut parler d'**asthme sévère**. Ce groupe représente **3,7% des patients**² (Figure 1). Ces patients nécessitent souvent le recours à des corticostéroïdes per os,

dont les complications ne doivent pas être sous-évaluées (infections, ostéoporose, troubles gastro-intestinaux, métaboliques, cardiovasculaires, oculaires, etc.)³.

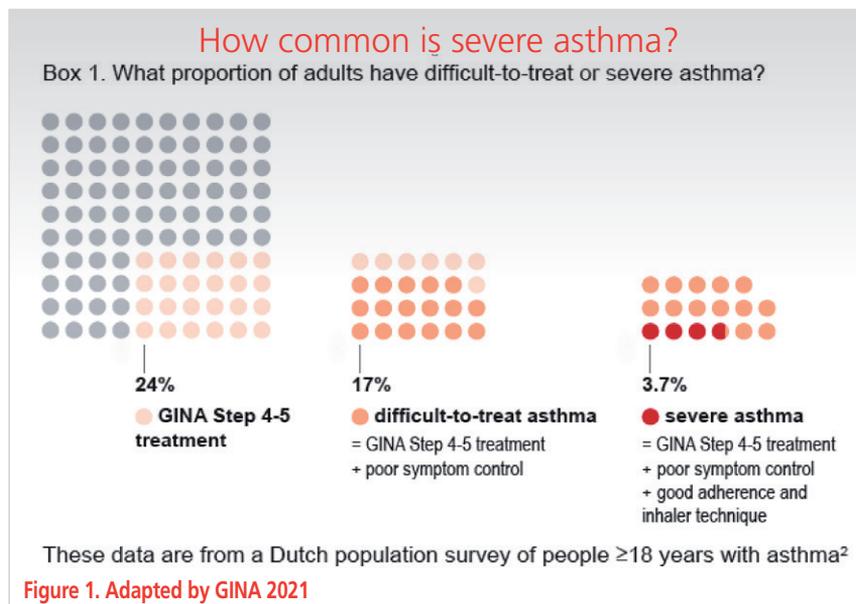
Evaluer le phénotype de l'asthme sévère

Si ces patients prennent correctement le traitement d'entretien, s'ils n'ont pas de comorbidité non traitée ou de facteurs déclenchants, et que l'asthme n'est pas contrôlé, les recommandations GINA préconisent de référer le patient au pneumologue².

Le but de la prise en charge sera multiple²:

- investiguer les co-morbidités/le diagnostic différentiel
- envisager le besoin d'une aide sociale/psychologique
- impliquer une équipe multidisciplinaire si nécessaire
- inviter le cas échéant le patient à intégrer le registre de l'asthme sévère
- évaluer le phénotype de l'asthme sévère, afin de pouvoir proposer une thérapie supplémentaire.

Selon le phénotype du patient, il pourrait être possible d'envisager des traitements supplémentaires, non biologiques, ou des traitements ciblés biologiques (anti-immunoglobuline E (IgE), anti-IL5 / anti-IL5 récepteur (IL-5R), anti-IL4R.)². Les traitements à base de ces médicaments biologiques sont non seulement efficaces mais comparés aux traitements à base de



Pathophysiology of different asthma phenotypes

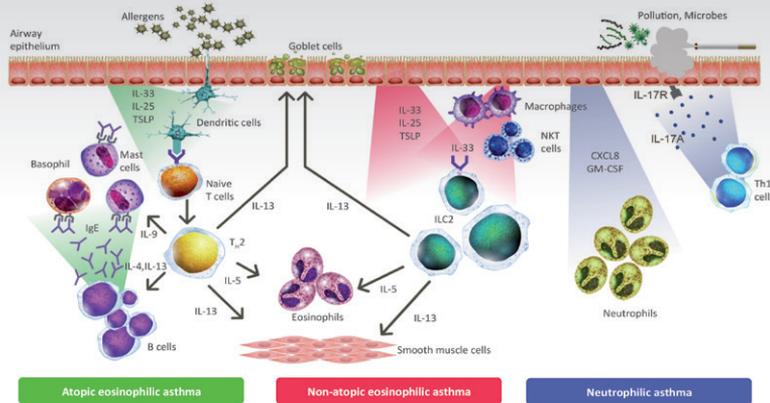


Figure 2. Adapted from Brusselle G et al. 2014.

Ig: immunoglobulin; IL: interleukin; NKT cells: natural killer T cells; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; TSLPR: thymic stromal lymphopoietin receptor; Th: T-helper cell; ILC: innate lymphoid cell; GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; CXCL: chemokine (C-X-C motif) ligand

corticostéroïdes oraux, ils sont également associés à un meilleur profil d'effets secondaires⁴.

Le médecin généraliste peut d'ailleurs également contribuer au phénotypage en dosant les IgE et les éosinophiles sanguins et en joignant ces informations au dossier d'orientation. En effet, un bilan sanguin chez un patient souffrant d'asthme sévère peut montrer une augmentation du taux d'éosinophiles. Si ce biomarqueur est identifié chez des patients qui présentent les caractéristiques d'asthme sévère, il s'agit d'un élément orientant vers la prescription possible d'un inhibiteur biologique de l'IL-5, comme le mépolizumab (Nucala)^{2,12} (Figure 2).

Le mépolizumab dans l'asthme à éosinophiles

Le mépolizumab cible l'IL-5 humaine. L'IL-5 est la cytokine principale responsable de la croissance, la différenciation, le recrutement, l'activation et la survie des éosinophiles. Nucala (mépolizumab 100 mg sous-cutané) est indiqué comme traitement supplémentaire pour l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes, adolescents et enfants à partir de 6 ans.¹²

Deux études principales - MENSA et SIRIUS - ont comparé «soins standards + placebo» versus «soins standards + mépolizumab» chez des patients asthmatiques sévères éosinophiliques^{8,9}.

L'étude MENSA⁸ a comparé trois bras de traitement pendant 32 semaines:

- mépolizumab 75 mg Intraveineuse (IV) & placebo sous-cutané (SC) toutes les 4 semaines
- mépolizumab 100 mg SC & placebo IV toutes les 4 semaines
- placebo IV & placebo SC toutes les 4 semaines

L'étude SIRIUS⁹ a comparé deux bras de traitement pendant 24 semaines:

- mépolizumab 100 mg SC toutes les 4 semaines & traitement standard
- placebo SC toutes les 4 semaines & traitement standard

Les résultats ont montré une **diminution du taux sanguin d'éosi-**

nophiles par rapport à la valeur de départ après la première injection (semaine 4) qui atteint son point le plus bas après 3 injections (semaine 12), avec une réduction de 86% dans le bras de patient sous mépolizumab SC. Cette réduction est maintenue durant toute la durée de l'étude⁸.

Les résultats montrent également

que **le mépolizumab réduit les éosinophiles sanguins à des niveaux normaux** que l'on retrouve chez des individus en bonne santé^{5,6,7}. Ce point est important car les éosinophiles ont un rôle physiologique de régulation du système immunitaire et de défense de l'organisme contre les agents pathogènes^{14,15}.

Impact sur le taux d'exacerbations

Nucala a montré une **diminution de 53% du taux d'exacerbation** versus placebo chez les patients avec un taux d'éosinophiles de départ de 150 cellules/ μ L, et jusqu'à 70% de réduction chez les patients avec un taux d'éosinophiles de départ ≥ 500 cellules/ μ L^{8,16} (Figure 3).

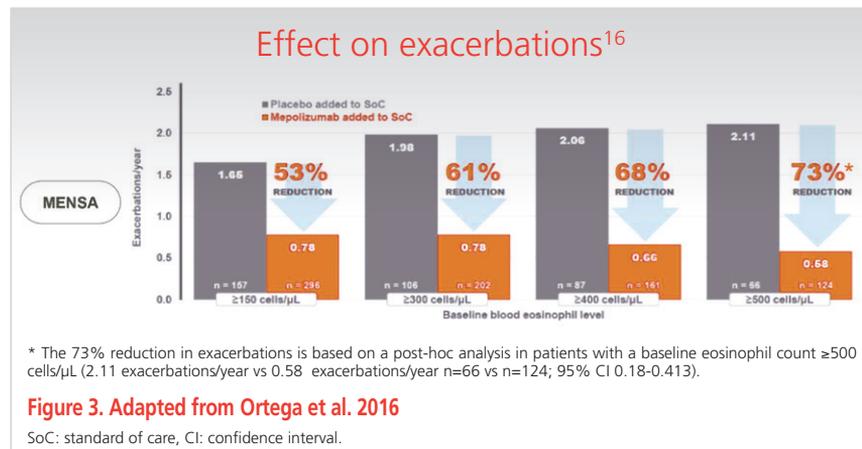


Figure 3. Adapted from Ortega et al. 2016

SoC: standard of care, CI: confidence interval.

Real-World data Belgium: OCS use reduction was similar to that observed in clinical trial¹⁰

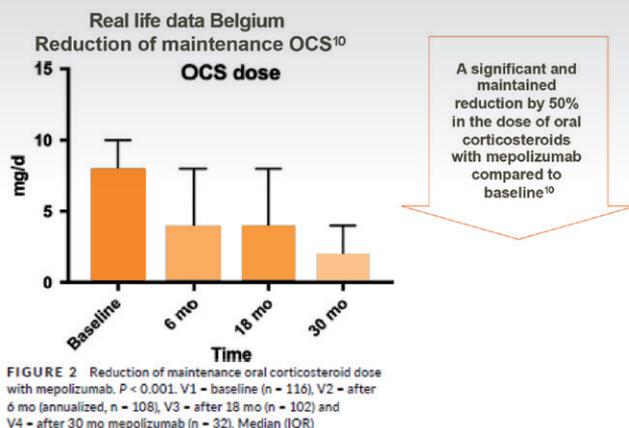


Figure 4. Adapted from Schleich et al. 2020

IQR, interquartile range; mo, months; OCS, oral corticosteroids; V, visit.

Épargne de corticostéroïdes

Le mépolizumab a également montré à la semaine 24 une réduction médiane de 50% de prise chronique de corticostéroïdes oraux, sans réduction dans le bras placebo⁹.

Cet effet d'épargne de corticostéroïdes observé dans les études a été confirmé par les données dans la vie réelle en Belgique, pendant une période d'observation allant jusque 30 mois¹⁰ (Figure 4).

Qualité de vie et fonction pulmonaire

Sur le plan clinique, le mépolizumab a montré une amélioration de la qualité de vie en relation avec la santé (HRQoL). Cette amélioration s'observe

dès la 4^e semaine et se maintient, pour atteindre une amélioration de 7,7 points versus placebo ($p > 0,0001$), une différence ≥ 4 points étant considérée comme cliniquement pertinente¹¹.

Sur la même période, on observe une amélioration de la fonction pulmonaire, se maintenant tout au long de l'étude également, avec à la 24^e semaine une augmentation moyenne du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de 120 mL ($p = 0,001$)¹¹ (Figure 5).

Profil de sécurité favorable

Les études ont montré le profil de sécurité favorable du mépolizumab. Dans l'étude SIRIUS⁹, les effets secondaires le plus rapportés dans les 2 bras (placebo et mépolizumab) étaient les céphalées (20%), les réactions au

site d'injection (8%) et les dorsalgies (6%)⁹. Enfin, l'étude COMET a montré la réversibilité de l'effet de mépolizumab, avec un retour aux valeurs initiales du nombre d'éosinophiles après l'arrêt du traitement¹³.

QUELLES MISSIONS POUR LE GÉNÉRALISTE?

Chez les patients souffrant d'asthme «difficile à traiter»:

- vérifier la technique d'inhalation et l'observance thérapeutique;
- rechercher les facteurs de risque et les co-morbidités éventuellement accessibles à une intervention).

Chez les patients souffrant d'asthme sévère:

- être attentif aux risques liés aux corticostéroïdes per os;
- référer au pneumologue, après avoir éventuellement déjà dosé les IgE et les éosinophiles sanguins afin d'avancer dans le phénotypage.

Références:

- 1 Hekking PP, et al. J Allergy Clin Immunol 2015; 135 (4): 896-902.
- 2 Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2021. Disponible sur: <https://ginasthma.org/>
- 3 Sullivan PW, et al, J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 110-116.e7.
- 4 de Graaff MB, et al. Journal of Asthma 2021; Epub ahead of print.
- 5 Hartl S et al. Eur Respir J. 2020; pii: 1901874. Doi: 10.1183/13993003.01874-2019 [Epub ahead of print]
- 6 Denlinger et al. Am J Crit Care Med 2017;195:302-313
- 7 Felarca et al. J. Allergy 1967;40:16-20
- 8 Ortega HG; N Engl J Med; 2014;371;1198-1207.
- 9 Bel EH, et al. N Engl J Med. 2014;371(13):1189-1197.
- 10 Schleich F et al, Clin Exp Allergy. 2020;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/cea.13601>
- 11 Chupp et al. Lancet Respir Med 2017;5:390-400
- 12 SmPC Nucala
- 13 Moore WC, et al. Eur Respir J 2021; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00396-2021>)
- 14 Wen T, Rothenberg ME. Microbiol Spectr 2016; doi: 10.1128/microbolspec.MCHD-0020-2015.
- 15 Weller PF, Spencer LA. Nat Rev Immunol 2017; 17:746-760.
- 16 Ortega HG, et I. Lancet Respir Med. 2016;4:549-556.

Amélioration de la fonction pulmonaire avec mépolizumab¹¹

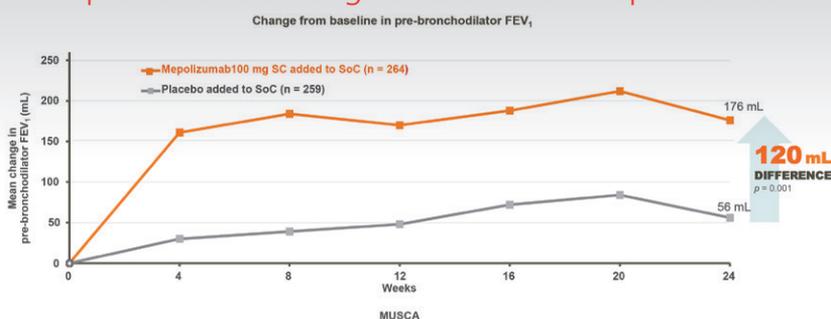


Figure 5. Adapted from Chupp et al. 2017

* Secondary endpoint. FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; SC, subcutaneous; SoC, standard of care.

NUCALA 
mepolizumab

**5 YEARS
OF PATIENT
ORIENTED
SOLUTIONS
BACKED UP
BY CLINICAL
& REAL-WORLD
DATA**



NUCALA pre-filled forms	Public price [incl VAT]
PEN & SYRINGE	
1x 1ml	€1.076,01
3x 1ml	€3.209,37
VIAL	
100mg/vial	€1.076,01



REALITI-A¹⁰



FRANCE ATU¹¹



COMET¹²



COSMOS⁶



COLUMBA⁷



COSMEX⁸



OSMO⁹



DREAM¹



MENSA²



SIRIUS³



MUSCA⁴



NUCALA SmPC⁵

**HAPPY
BIRTHDAY
NUCALA**

NUCALA is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older.⁵ The recommended dose of Nucala is 100mg SC once every 4 weeks in adults and adolescents 12 years and older, available in pre-filled pen, pre-filled syringe or as a lyophilised powder. The licensed dose of Nucala in children aged 6–11 years is 40mg SC once every 4 weeks regardless of weight, and is available as a lyophilised powder.⁵

ABRIDGED SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS: Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen - EU/1/15/1043/003 1 pre-filled pen - EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) pre-filled pens (multipack) - Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe - EU/1/15/1043/005 1 pre-filled syringe - EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) pre-filled syringes (multipack) - Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen: Each 1 ml pre-filled pen contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 1 ml pre-filled syringe contains 100 mg of mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. **Therapeutic indications:** Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older. **Posology and method of administration:** Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma. **Posology:** Adults and adolescents aged 12 years and over: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of control of exacerbations. **Special populations:** Elderly patients: No dose adjustment is required for elderly patients. Renal and hepatic impairment: No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment. **Paediatric population: Children aged 6 to 11 years old:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen and Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe are not indicated for administration to this population. The powder for solution for injection presentation is appropriate for administration to this population. The recommended dose of mepolizumab is 40 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. **Children less than 6 years old:** The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. **Method of administration:** The pre-filled pen or pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala may be self-administered by the patient or administered by a caregiver if their healthcare professional determines that it is appropriate, and the patient or caregiver are trained in injection techniques. For self-administration the recommended injection sites are the abdomen or thigh. A caregiver can also inject Nucala into the upper arm. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled pen or pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. **Special warnings and precautions for use; Traceability:** In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded. Asthma exacerbations: Mepolizumab should not be used to treat acute asthma exacerbations. Asthma-related adverse symptoms or exacerbations may occur during treatment. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment. **Corticosteroids:** Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of mepolizumab therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician. **Hypersensitivity and administration-related reactions:** Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis, urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of mepolizumab. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., typically within several days). These reactions may occur for the first time after a long duration of treatment (see section 4.8). In the event of a hypersensitivity reaction, appropriate treatment as clinically indicated should be initiated. **Parasitic infections:** Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections should be treated before starting therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with mepolizumab and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of therapy should be considered. **Excipients:** This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, that is to say essentially "sodium-free". **Undesirable effects: Summary of the safety profile: Adults and adolescents:** In placebo-controlled clinical studies in subjects with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (20%), injection site reactions (8%) and back pain (6%). **Tabulated list of adverse reactions:** The table below presents the adverse reactions from placebo-controlled studies with frequencies from subjects receiving mepolizumab 100 mg SC (n=263), and from spontaneous post-marketing reports. Safety data is available from open-label extension studies in severe refractory eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years). The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **System Organ Class: Infections and infestations. Adverse reactions:** Lower respiratory tract infection. **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Urinary tract infection. **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Pharyngitis. **Frequency:** Common. **System Organ Class: Immune system disorders. Adverse reactions:** Hypersensitivity reactions (systemic allergic). **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Anaphylaxis. **Frequency:** Rare. **System Organ Class: Nervous system disorders. Adverse reactions:** Headache. **Frequency:** Very common. **System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders. Adverse reactions:** Nasal congestion. **Frequency:** Common. **System Organ Class: Gastrointestinal disorders. Adverse reactions:** Abdominal pain upper. **Frequency:** Common. **System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders. Adverse reactions:** Eczema. **Frequency:** Common. **System Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders. Adverse reactions:** Back pain. **Frequency:** Common. **System Organ Class: General disorders and administration site conditions. Adverse reactions:** Administration-related reactions (systemic non allergic). **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Local injection site reactions. **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Pyrexia. **Frequency:** Common. **Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section 4.4 "Special warnings and precautions for use". "From spontaneous post marketing reporting. "The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in <1% of subjects receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously. Description of selected adverse reaction: Local injection site reactions: In placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation. **Paediatric population:** Thirty-seven adolescents (aged 12-17) were enrolled in four placebo-controlled studies (25 mepolizumab treated intravenously or subcutaneously) of 24 to 52 weeks duration. Thirty-six paediatric patients (aged 6-11) received mepolizumab subcutaneously in an open-label study for 12 weeks. After a treatment interruption of 8 weeks, 30 of these patients, received mepolizumab for a further 52 weeks. The safety profile was similar to that seen in adults. No additional adverse reactions were identified. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: Belgium: Federal Agency for Medicines and Health Products - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - B-1000 Brussels - Madou - Website: www.notifierunefetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be. Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibois - Rue du Morvan - 54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex - Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - e-mail: crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.ats.luk. Link pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT:** 15/06/2021 (v4). **DELIVERY STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription.**

ABRIDGED SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS: Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Nucala 100 mg powder for solution for injection - EU/1/15/1043/001 - EU/1/15/1043/002 - Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each vial contains 100 mg mepolizumab. After reconstitution, each ml of solution contains 100 mg mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. **Therapeutic indications:** Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older. **Posology and method of administration:** Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma. **Posology:** Adults and adolescents aged 12 years and older: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old: The recommended dose of mepolizumab is 40 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of control of exacerbations. **Special populations:** Elderly patients: No dose adjustment is required for elderly patients. Renal and hepatic impairment: No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment. **Paediatric population: Children less than 6 years old:** The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. **Children aged 6 to 17 years old:** The safety and efficacy of mepolizumab in children and adolescents aged between 6 to 17 years old with severe refractory eosinophilic asthma has been determined by limited efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic studies and supported by modelling and simulation data. **Method of administration:** Nucala is for subcutaneous injection only and should be administered by a healthcare professional. It may be injected into the upper arm, thigh, or abdomen. The powder should be reconstituted prior to administration and the reconstituted solution should be used immediately. For instructions on the reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. Each vial of mepolizumab should be used for a single patient, and any remainder of the vial should be discarded. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. **Special warnings and precautions for use; Traceability:** In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded. Asthma exacerbations: Mepolizumab should not be used to treat acute asthma exacerbations. Asthma-related adverse symptoms or exacerbations may occur during treatment. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment. **Corticosteroids:** Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of mepolizumab therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician. **Hypersensitivity and administration-related reactions:** Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis, urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of mepolizumab. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., typically within several days). These reactions may occur for the first time after a long duration of treatment (see section "Undesirable effects"). In the event of a hypersensitivity reaction, appropriate treatment as clinically indicated should be initiated. **Parasitic infections:** Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections should be treated before starting therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with mepolizumab and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of therapy should be considered. **Excipients:** This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, that is to say essentially "sodium-free". **Undesirable effects: Summary of the safety profile: Adults and adolescents:** In placebo-controlled clinical studies in subjects with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (20%), injection site reactions (8%) and back pain (6%). **Tabulated list of adverse reactions:** The table below presents the adverse reactions from placebo-controlled studies with frequencies from subjects receiving mepolizumab 100 mg SC (n=263), and from spontaneous post-marketing reports. Safety data is available from open-label extension studies in severe refractory eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years). The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **System Organ Class: Infections and infestations. Adverse reactions:** Lower respiratory tract infection. **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Urinary tract infection. **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Pharyngitis. **Frequency:** Common. **System Organ Class: Immune system disorders. Adverse reactions:** Hypersensitivity reactions (systemic allergic). **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Anaphylaxis. **Frequency:** Rare. **System Organ Class: Nervous system disorders. Adverse reactions:** Headache. **Frequency:** Very common. **System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders. Adverse reactions:** Nasal congestion. **Frequency:** Common. **System Organ Class: Gastrointestinal disorders. Adverse reactions:** Abdominal pain upper. **Frequency:** Common. **System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders. Adverse reactions:** Eczema. **Frequency:** Common. **System Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders. Adverse reactions:** Back pain. **Frequency:** Common. **System Organ Class: General disorders and administration site conditions. Adverse reactions:** Administration-related reactions (systemic non allergic). **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Local injection site reactions. **Frequency:** Common. **Adverse reactions:** Pyrexia. **Frequency:** Common. **Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section 4.4 "Special warnings and precautions for use". "From spontaneous post marketing reporting. "The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in <1% of subjects receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously. Description of selected adverse reaction: Local injection site reactions: In placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation. **Paediatric population:** Thirty-seven adolescents (aged 12-17) were enrolled in four placebo-controlled studies (25 mepolizumab treated intravenously or subcutaneously) of 24 to 52 weeks duration. Thirty-six paediatric patients (aged 6-11) received mepolizumab subcutaneously in an open-label study for 12 weeks. After a treatment interruption of 8 weeks, 30 of these patients, received mepolizumab for a further 52 weeks. The safety profile was similar to that seen in adults. No additional adverse reactions were identified. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: Belgium: Federal Agency for Medicines and Health Products - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - B-1000 Brussels - Madou - Website: www.notifierunefetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be. Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibois - Rue du Morvan - 54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex - Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - e-mail: crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.ats.luk. Link pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT:** 15/06/2021 (V10). **DELIVERY STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription.**

References: 1. Pavord ID, et al. Lancet. 2012;380:651-659. 2. Ortega et al. N Engl J Med 2014; 371: 1198-1207. 3. Bel et al. N Engl J Med 2014. 371:1189-1197. 4. Chupp GL, et al. Lancet Respir Med. 2017;5:390-400. 5. SmPC Nucala. 6. Lugogo et al. Clin Therap 2016; 38: 2058-2070.e1. 7. Kathri et al. J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 1742-1751.e7. 8. Khurana S et al. Clinical Therapeutics 2019; 41:2 041-2056.e5. 9. Chapman et al. Allergy. 2019;74:1716-1726. 10. Harrison et al. ERJ 2020; 56(4): 2000151. 11. Tailleil C et al. Eur Respir J. 2020; 55: 1902345. 12. Moore et al. Eur Respir J. 2021 Jun 25;2100396. doi: 10.1183/13993003.00396-2021. | Abbreviations: BIM, bénéficiaire d'intervention majorée; RVV, rechthoebende op verhoogde verzekeeringstegemoetkoming; SC, subcutaneous. RE: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre Belgium PM-LU-MPL-ADVT-210002 -August 2021



De banales lombalgies ?

Monsieur X, âgé de 78 ans, est adressé en Gériatrie par son médecin traitant pour perte d'autonomie à la marche. Le patient, autonome jusqu'il y a quelques semaines, n'est plus capable d'assumer ses activités journalières. Il garde le fauteuil, est vite découragé et commence à présenter des affects dépressifs. Par ailleurs, il a moins d'appétit.

Dr A.M. Bilas

A l'anamnèse, le patient se plaint de douleurs invalidantes dans le membre inférieur droit et de perte de force généralisée: «*Je ne sais plus rien faire*». Les douleurs sont présentes au repos et en charge. Il mentionne également des douleurs articulaires diffuses présentes de longue date qu'il attribue à de l'arthrose. Pas d'autre plainte spontanée.

L'anamnèse systématique ne relève pas de fièvre, pas de céphalée, pas de palpitation ni de dyspnée, pas de trouble du transit ou urinaire. Omalgie bilatérale en aggravation, avec douleurs nocturnes et raideur. Perte d'appétit, pas de fausse route, pas d'odynophagie, pas de douleur à la mastication, pas de trouble visuel.

L'examen clinique cardio-pulmonaire, abdominal et neurologique est banal pour l'âge. Pas d'œdème des membres inférieurs. Sur le plan ostéo-articulaire: pas d'arthrite aiguë, limitation des mouvements des 2 épaules dans toutes les directions, douleur à la moindre mobilisation active et à la palpation gléno- et scapulo-humérale. Légère diminution de l'amplitude articulaire des 2 hanches, surtout en rotation interne. Douleur vive à la palpation des grands trochanters, à prédominance droite.



La biologie met en évidence une anémie modérée, normocytaire, leucocytes et plaquettes normaux. CRP à 280 mg/l. Discrète altération de la fonction rénale, stable; légère hyponatrémie à 130 mmol/l (diurétiques). Fonctions hépatique, pancréatique, thyroïdienne normales, de même que les CPK. Hypomagnésémie, hypocalcémie totale et déficit en vitamine D. La PCR Sars-Cov2 systématique est négative.

Les radiographies du thorax, des épaules et des hanches sont banales hormis la présence d'une coxarthrose modérée bilatérale. Devant le syndrome inflammatoire

aigu, la température est surveillée, une bactériologie urinaire et des hémocultures à froid sont prélevées (rentreront négatives) et l'avis du rhumatologue est sollicité. Celui-ci suspectera d'emblée une pseudo-polyarthrite rhizomélique et demandera la réalisation d'un pet-scanner et d'un bilan immunologique.

Le RDV étant tardif, une corticothérapie d'épreuve est débutée et une échographie des épaules et des hanches est réalisée. Elle confirmera une bursite sous-acromio-deltoidienne gauche, une synovite gléno-humérale droite et une bursite trochantérienne droite, alors que le patient est déjà significativement amélioré par le traitement.

La pseudopolyarthrite rhizomélique (*Polymyalgia rheumatica*)

La pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) se manifeste chez le sujet âgé par un syndrome clinique défini par une inflammation des ceintures scapulaire et pelvienne et une raideur matinale invalidante associé à un syndrome inflammatoire aigu biologique. Il peut s'accompagner d'une altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre).

On distingue le syndrome (présentation clinique pouvant accompagner diverses pathologies - pseudo-PPR) et la maladie.

Le Forestier a fait la première description de la pathologie en 1953. La PPR et la maladie d'Horton (artérite à cellules géantes) ont longtemps été considérées comme des expressions d'une même maladie.

Actuellement, les 2 affections sont des entités nosologiques différentes, gardant cependant une interface commune: 40 à 60% des maladies de Horton ont des signes de PPR et de 9 à 20% des PPR ont une maladie de Horton. Le diagnostic de l'une doit faire chercher celui de l'autre.

Avec une prévalence pouvant atteindre 2% au-delà de 60 ans, la PPR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent du sujet âgé: exceptionnelle avant 50 ans, son pic se situe entre 70 et 80 ans avec une prédominance féminine qui s'atténue avec l'âge. Son incidence est de l'ordre de 20-65/100.000 à 50 ans et jusqu'à 400/100.000 chez les plus de 65 ans.

Sa **physiopathologie** reste mal comprise et sa classification en tant que maladie inflammatoire vs maladie auto-immune n'est pas claire.

L'étude histologique du tissu synovial montre une inflammation chronique aspécifique avec macrophages et lymphocytes T. L'activation cellulaire entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-6, IL-1 β et TNF β dont les taux sériques sont augmentés (de façon inconstante pour IL-1 β et TNF β , de façon plus homogène et en relation avec la sévérité de la maladie pour IL-6).

Les formes familiales sont exceptionnelles. Une prédisposition génétique a été démontrée, en relation avec le gène HLA DR4 et le polymorphisme des gènes de TNF α et d'IL-6.

On ne connaît pas le mécanisme déclencheur de l'inflammation. Une origine infectieuse a été proposée (variations saisonnières de l'incidence) mais aucun micro-organisme n'a pu être lié à la maladie. Aucun mécanisme auto-immun n'est identifié.

Diagnostic

On y pensera chaque fois qu'un patient de plus de 50 ans se plaint de douleurs de la racine des membres (épaules, hanches).

En l'absence de marqueur spécifique de la maladie, la stratégie diagnostique repose sur 4 étapes:

- Recherche de critères positifs (syndrome inflammatoire, bursite/synovite) – recueil systématique des symptômes visuels (artérite de Horton).
- Etablissement du diagnostic différentiel.
- Test diagnostique par les glucocorticoïdes (GC).
- Evaluation de la réponse et confirmation du diagnostic par le suivi au long cours et par le sevrage des GC.

Les examens complémentaires, à l'instar de signes positifs, permettent d'établir le diagnostic différentiel.

- **La biologie sanguine** montre un syndrome inflammatoire aigu (majoration de la CRP ou de la vitesse de sédimentation), sévère dans 90% des cas.
- **La radiographie standard** des articulations douloureuses est normale. **La radiographie thoracique** est systématique.
- **L'échographie des épaules et/ou des hanches** recherche une inflammation des structures périarticulaires (bursite/synovite). Elle est aussi performante (sensibilité, spécificité) que l'IRM pour détecter les anomalies reprises dans les critères diagnostiques de l'ACR-EULAR.

Les critères diagnostiques retenus pour la PPR sont ceux de l'ACR/EULAR 2012

Critères obligatoires		
<ul style="list-style-type: none"> • Age > 50 ans • Douleur bilatérale des épaules • Syndrome inflammatoire aigu biologique 		
Critères additionnels	Sans échographie	Avec échographie
<ul style="list-style-type: none"> • Raideur matinale > 45 minutes • Douleur ou limitation de la hanche • Absence de Facteur rhumatoïde/ d'Ac anti-CCP • Absence d'atteinte périphérique 	<p>2</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>1</p>	<p>2</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>1</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Au moins 1 épaule avec Bursite sous-acromio-deltôïdienne Ou ténosynovite de la longue portion du biceps Ou synovite gléno-humérale Et synovite et/ou bursite trochantérienne 	/	1
<ul style="list-style-type: none"> • Les 2 épaules avec Bursite sous-acromio-deltôïdienne Ou ténosynovite de la longue portion du biceps Ou synovite gléno-humérale 	/	1



• En cas de suspicion d'artérite de Horton, une **échographie des artères temporales** sera réalisée. En présence de signes évocateurs, une biopsie d'artère temporale confirmera le diagnostic associé et un examen cardiovasculaire soigneux sera réalisé.

• Le **scanner thoraco-abdomino-pelvien** et/ou le **pet-scan** ne seront pas demandés en première intention mais bien en cas de corticorésistance, afin d'exclure toute pathologie tumorale ou infectieuse. Ils mettront en évidence les bursites qui orientent vers la PPR, l'inflammation artérielle qui oriente vers l'artérite de Horton.

Le diagnostic de pseudopolyarthrite rhizomélisque est retenu lorsque le score des critères additionnels sans échographie est d'au moins 5 points (sensibilité 68%/spécificité 78%) ou le score avec échographie d'au moins 7 points (sensibilité 66%, spécificité

81%) après élimination des autres diagnostics.

Le test diagnostic aux glucocorticoïdes est également un argument

de forte suspicion. Il est à noter que 40% des diagnostics initiaux de PPR sont erronés et relèveront ultérieurement d'un syndrome associé à un autre diagnostic. ■

Principaux diagnostics différentiels du «Syndrome PPR»
Pathologies inflammatoires <ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite rhumatoïde atypique à début rhizomélisque • Spondylo-arthrite à début tardif • Vascularite • Connectivite • Myopathies inflammatoires • Pathologies microcristallines
Pathologies musculosquelettiques <ul style="list-style-type: none"> • Tendinopathie de la coiffe des rotateurs • Tendinopathie trochantérienne • Pathologie dégénérative • Syndromes douloureux chroniques
Autres <ul style="list-style-type: none"> • Endocrinopathie/Pathologie thyroïdienne • Infection active • Cancers, hémopathies - syndrome paranéoplasique • Myopathie aux statines • Maladie de Parkinson, pathologies neurologiques



Traitement: recommandations ACR/EULAR 2015

La pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) se manifeste chez le sujet âgé par un syndrome clinique défini par une inflammation des ceintures scapulaire et pelvienne et une raideur matinale invalidante associé à un syndrome inflammatoire aigu biologique.

Il peut s'accompagner d'une altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement, fébricule).

De faibles doses sont utilisées et poursuivies 12 à 24 mois. En l'absence de maladie de Horton, la dose de départ recommandée est de 12.5-25 mg de prednisonne en 1 prise (une dose < 5 mg

est tolérée le soir si douleurs nocturnes).

La régression sera personnalisée et basée sur le suivi clinique et biologique et tiendra compte des effets indésirables. Le schéma habituel est une dégression de la dose à 10 mg/j en 4 à 8 semaines (parliers de 2.5 mg) puis

diminution d'1 mg toutes les 4 semaines. En cas de poussée, on revient à la dose précédente. La sévérité de la maladie n'est pas un facteur prédictif de résistance au traitement. L'absence de réponse (clinique et biologique) à 4 semaines doit faire rechercher une maladie de Horton associée ou remettre le diagnostic en question.

Le patient sera revu toutes les 4 à 8 semaines pendant 1 an puis toutes les 8 à 12 semaines. L'outil de suivi recommandé est le **DAS-PPR**, validé pour mesurer l'activité de la maladie. On considère que 65% des patients présentent des événements indésirables graves liés à la corticothérapie au long cours.

Le méthotrexate est recommandé à titre d'épargne cortisonique, à raison de 7.5-10 mg/semaine dans la PPR cortico-dépendante ou résistante, après échec du sevrage en GC et/ou en cas de nécessité d'un sevrage rapide. Son effet n'est toutefois pas formellement démontré.

Plusieurs travaux ont montré une efficacité du tocilizumab, un anti-IL6 qui a reçu une AMM pour la maladie de Horton en 2017. Son positionnement dans la PPR n'est pas encore défini.

Conclusion

La PPR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent du sujet âgé; elle répond rapidement à une corticothérapie.

La maladie doit être distinguée du syndrome clinique pouvant se manifester lors de différentes pathologies, dont les pathologies malignes.

Une cortico-résistance, une réponse incomplète, les rechutes multiples ou la cortico-dépendance sont des signaux d'alarme nécessitant des investigations à la recherche d'un autre diagnostic. Toute douleur inflammatoire des épaules n'est pas une PPR. ■

Indice DAS-PPR	Score = somme
CRP	En mg/dl
Douleur évaluée par le patient (Echelle visuelle analogique)	0-10
Evaluation globale de la maladie par le médecin	0-10
Dérouillage matinal	En minutes /10
Capacité d'élévation des épaules	0 si normale 1 si 0 à 90° 2 si > ou = 90° 3 si 0°
Interprétation du score	
<ul style="list-style-type: none"> • < 1.1: rémission - 1.1 à 10: maladie faiblement active: décroissance thérapeutique • 10-15: maladie en activité modérée: pas de modification de dose • >15: maladie fortement active: augmentation de la dose • Rechute: > 6.6 points entre 2 visites 	

DENOMINATION DU MEDICAMENT CitraFleet, poudre pour solution buvable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque sachet de 15,08 g contient les ingrédients actifs suivants : Picosulfate de sodium 10 mg, Oxyde de magnésium léger 3,5 g, Acide citrique 10,97 g. **Excipients à effet notable** : chaque sachet contient également 5 mmol (ou 195 mg) de potassium et de sodium. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour solution buvable. Poudre cristalline blanche (arôme citron). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique. CitraFleet est indiqué chez les adultes (sujets âgés compris) à partir de 18 ans. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Adultes (sujets âgés compris) à partir de 18 ans Le traitement peut être pris selon les modalités suivantes : Généralement, un sachet la veille au soir de l'examen et le second sachet le matin du jour de l'examen. Les deux sachets l'après-midi et le soir la veille de l'examen. Ce protocole est plus approprié si l'examen se déroule le matin tôt. Les deux sachets le matin, le jour de la procédure. Ce régime n'est adéquat que lorsque la procédure est prévue l'après-midi ou le soir. Il doit s'écouler au moins 5 heures entre la prise des 2 sachets. Le patient sera à jeun avant l'examen (habituellement pendant au moins 2 heures) conformément aux exigences de l'anesthésie générale. Mode d'administration Voie orale. Un régime sans résidu ou l'ingestion uniquement de liquides clairs sont recommandés la veille de l'examen. Aucune nourriture solide ne doit être ingérée à compter du début de la préparation jusqu'à la fin de l'examen. Parce que l'osmolarité du produit doit être maintenue pour obtenir l'effet souhaité, chaque sachet devra être reconstitué dans un verre d'eau. Ne pas diluer le produit en buvant des liquides juste après la prise de chaque sachet. 10 minutes après l'administration de chaque sachet reconstitué, il est recommandé de boire approximativement 1,5 à 2 litres de différents liquides clairs à raison de 250 mL à 400 mL par heure. Des bouillons dégraissés et/ou des solutions équilibrées en électrolytes sont recommandés. Il est conseillé de ne pas boire que de l'eau claire ou déminéralisée. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients, insuffisance cardiaque congestive, déshydratation sévère, hypermagnésémie, rétention gastrique, ulcération gastro-intestinale, colite toxique, mégacolon toxique, iléus, nausée et vomissements, ascite, affections abdominales aiguës relevant de la chirurgie comme une appendicite aiguë et une occlusion ou une perforation gastro-intestinale connue ou suspectée. Ne pas utiliser chez les patients présentant une rhabdomyolyse dans la mesure où les laxatifs peuvent induire une rhabdomyolyse et ainsi aggraver la pathologie. Ne pas utiliser chez les patients au cours de la phase aiguë d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, comme une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale, une accumulation de magnésium dans le plasma est possible. Une autre préparation devra être utilisée dans de tels cas. **EFFETS INDESIRABLES** Lors des essais cliniques utilisant une association de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient en rapport avec des effets directs sur l'intestin (douleurs abdominales et nausée) et liés aux conséquences d'une diarrhée et d'une déshydratation (troubles du sommeil, sécheresse buccale, soif, céphalées, fatigue). Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la classification des systèmes d'organes MedDRA et le terme préconisé, sur la base de la convention suivante en matière de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$). Le calcul des fréquences repose sur les données issues de l'analyse des essais cliniques. Les effets indésirables non rapportés lors de ces essais cliniques sont classés sous « Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ». **Affections du système immunitaire** Fréquence indéterminée : réaction anaphylactoïde, hypersensibilité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquence indéterminée : hyponatrémie. Fréquence indéterminée : hypokaliémie. **Affections psychiatriques** Fréquent : Troubles du sommeil. **Affections du système nerveux** Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges. Fréquence indéterminée : épilepsie, crises tonico-cloniques, convulsions, état confusionnel. **Affections vasculaires** Peu fréquent : hypotension orthostatique. **Affections gastro-intestinales** Très fréquent : douleurs abdominales. Fréquent : sécheresse buccale, nausée, météorisme, gêne anale, proctalgie. Peu fréquent : vomissements, incontinence fécale. Fréquence indéterminée : diarrhée*, flatulence. * La diarrhée est le principal effet clinique indésirable de CitraFleet. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquence indéterminée : éruptions cutanées (comprenant éruptions érythémateuses et maculopapuleuses), urticaire, prurit, purpura. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : soif, fatigue. Fréquence indéterminée : doubleur. L'hyponatrémie a été signalée avec ou sans convulsions associées. Chez les patients épileptiques, des cas de crises/convulsions tonico-cloniques ne s'accompagnant pas d'hyponatrémie ont été rapportés. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Casen Recordati, S.L. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE 439372 - LU 2013110382. **MODE DE DELIVRANCE** Médicament non soumis à prescription médicale **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 05/2021.

Références: 1. E. Waldmann et al. United European Gastroenterology Journal 2019, Vol. 7(1): 114-142. 2. P. Rocha et al. World J Gastrointest Endosc 2018 December 16; 10(12): 422-441. 3. Si. Seo et al, Int J Colorectal Dis 2018, 33(5): 541-548. 4. I. van Lieshout et al., United European Gastroenterol J, 2017 Nov;5(7):917-943. 5. Katz et al Am J Gastroenterol. 2013 Mar;108(3):401-9. 6. C. Briot et al. J Crohns Colitis 2019 Sep 19;13(9):1121-1130. 7. G. Manes et al. Colorectal Dis 2013 Sep;15(9):1145-53. 8. S. Schreiber et al. Endoscopy 2019 Jan;51(1):73-84. 9. Citrafleet RCP, dernière version 10. Kim J et al, Intest Res 2019; 17:413-418.

Recordati SRL - Avenue du Bourgmeestre Etienne Demunter
5, 1090 Jette, Belgique 2021/111/RecBE - Septembre - date
d'approbation du matériel 09/2021

Citrafleet® 2 sachets : 18,92 €



SOLUTION DE LAVAGE INTESTINAL EFFICACE avec un goût citronné¹⁻¹⁰

- ▶▶▶ Une efficacité **prouvée**^{1-8,10}
- ▶▶▶ **Bien toléré et une adhérence** au traitement **accrue**^{4,6-8,10}
- ▶▶▶ Seulement **2x150 ml** de la solution Citrafleet® et **2x1,5 à 2l** d'hydratation supplémentaire au choix*

Lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique. Indiqué chez les adultes à partir de 18 ans.



*Boire 1,5 à 2l de différents liquides clairs, comme des bouillons dégraissés et/ou des solutions équilibrées en électrolytes. Il est conseillé de ne pas boire que de l'eau.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Spravato	Prix ex-usine TVA excl.
Solution pour pulvérisation nasale, 3x28 mg	540,00 €

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'es kétamine équivalent à 28 mg d'es kétamine. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution pour pulvérisation nasale. Solution aqueuse transparente, incolore. **Indications thérapeutiques:** Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif aigü modéré à sévère. Spravato, administré avec un antidépresseur oral, est indiqué chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigü à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique. Voir RCP pour une description des populations étudiées. **Posologie et mode d'administration:** La décision de prescrire Spravato doit être prise par un psychiatre. Spravato est destiné à être auto-administré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale de Spravato et une période d'observation post-administration. L'administration et l'observation post-administration de Spravato doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié. **Évaluation avant traitement:** Avant l'administration de Spravato la pression artérielle doit être mesurée. Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement par Spravato doivent être pris en compte. Spravato ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave. Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, Spravato doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. **Observation post-administration:** La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato et par la suite si cliniquement nécessaire. En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle, les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé. **Posologie: Episode dépressif caractérisé résistant:** Les recommandations posologiques pour Spravato dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant sont fournies dans le Tableau 1 et le Tableau 2 (adultes > 65 ans). Il est recommandé de maintenir la dose reçue par le patient à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations posologiques doivent être faites sur la base de l'efficacité et de la tolérance de la dose précédente. Pendant la phase d'entretien, la posologie de Spravato doit être individualisée à la fréquence la plus basse pour maintenir la rémission/réponse. **Tableau 1 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes < 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant. Phase d'induction : Phase d'entretien : Semaines 1 à 4 : Semaines 5 à 8 : Dose initiale au jour 1 : 56 mg. Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien : Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine. À partir de la semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réévaluée. **Tableau 2 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes > 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant : Phase d'induction : Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien : Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réévaluée. Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois. **Traitement aigü à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé :** La posologie recommandée de Spravato pour les patients adultes (< 65 ans) est de 84 mg deux fois par semaine pendant 4 semaines. La dose peut être réduite à 56 mg en fonction de la tolérance. Après 4 semaines de traitement par Spravato, le traitement antidépresseur (AD) oral doit être poursuivi, sur la base de l'évaluation clinique. Chez ces patients, le traitement par Spravato doit faire partie d'une prise en charge clinique globale. **Recommandations concernant la prise d'aliments et de boissons avant l'administration du traitement :** Étant donné que certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration de Spravato, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration. **Corticoides par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale :** Il doit être conseillé aux patients ayant besoin d'utiliser un corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de Spravato. **Séances de traitement manquées(s):** Au cours des 4 premières semaines de traitement, les patients ayant manqué une ou plusieurs séances de traitement doivent poursuivre le schéma posologique en cours. Durant la phase d'entretien, pour les patients présentant un épisode dépressif caractérisé résistant, si les patients manquent une ou plusieurs séances de traitement et si les symptômes dépressifs se sont aggravés sur la base de l'évaluation clinique, il convient d'envisager un retour au schéma posologique précédent (voir tableaux 1 et 2). **Populations particulières: Patients âgés (65 ans et plus) Chez les patients âgés la dose initiale de Spravato dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant est de 28 mg d'es kétamine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 ci-dessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Spravato n'a pas été étudié chez les patients âgés en tant que traitement aigü à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé. Insuffisance hépatique. Insuffisance hépatique: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Toutefois, la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Spravato n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée. Insuffisance rénale: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée. **Patients d'origine japonaise :** L'efficacité de Spravato chez les patients japonais a été étudiée, mais n'a pas été démontrée. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Spravato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Spravato chez les enfants de moins de 7 ans n'est pas justifiée. **Mode d'administration:** Spravato est destiné à une utilisation nasale uniquement. Le dispositif pour pulvérisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'es kétamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif. Éternuement après l'administration. Si un éternuement survient immédiatement après l'administration, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. **Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives:** En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. L'arrêt du traitement par Spravato ne nécessite pas de diminution progressive de la dose ; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible. **Contre-indications:** - Hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients ; - Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave ; - Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques) ; - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale, - Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (DML). **Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (31 %), une dissociation (27 %), des nausées (27 %), des céphalées (23 %), une somnolence (18 %), une dysgueusie (18 %), des vertiges (16 %), une hyposthésie (11 %), des vomissements (11 %) et une élévation de la pression artérielle (10 %). Liste des effets indésirables. **Liste des effets indésirables:** Les effets indésirables rapportés avec l'es kétamine sont listés dans le tableau 3. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 3 : Liste des effets indésirables : Classe de systèmes d'organes : Effet indésirable : Fréquence: Affections psychiatriques: Très fréquent: dissociation. Fréquent: anxiété, humeur euphorique, état confusionnel, déréalisation, irritabilité, hallucinations y compris hallucinations visuelles, agitation, illusion, crise de panique, altération de la perception du temps. Peu fréquent: retard psychomoteur, détresse émotionnelle, dysphorie. Affections du système nerveux: Très fréquent: sensation vertigineuse, céphalées, somnolence, dysgueusie, hyposthésie. Fréquent: paresthésie, sédation, tremblements, altération mentale, léthargie, dysarthrie, troubles de l'attention. Peu fréquent: nystagmus, hyperactivité psychomotrice. Affections oculaires: Fréquent: vision trouble. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Très fréquent: vertiges. Fréquent: acouphène, hyperacousie. Affections cardiaques: Fréquent: tachycardie. Affections vasculaires: Fréquent: hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: inconfort nasal, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal. Affections gastro-intestinales: Très fréquent: nausées, vomissements. Fréquent: hyposthésie buccale, bouche sèche. Peu fréquent: hypersecretion salivaire. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: hyperhidrose. Peu fréquent: sueurs froides. Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: sensation d'être altéré, sensation d'ébriété, asthénie, pleurs, sensation de modification de la température corporelle. Peu fréquent: trouble de la marche. Investigations: Très fréquent: élévation de la pression artérielle. Description d'effets indésirables sélectionnés: Dissociation: La dissociation (27 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'es kétamine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (2,2 %), une dépersonnalisation (2,2 %), des illusions (1,3 %) et une distorsion temporelle (1,2 %). Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires, auto-limitants et survenant le jour de l'administration. La dissociation a été rapportée comme d'intensité sévère à une incidence inférieure à 4 % dans les études. Les symptômes de dissociation ont généralement disparu dans un délai de 1,5 heures après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés. **Sédation/Somnolence:** Les effets indésirables de type sédation (9,3 %) et somnolence (18,2 %) étaient principalement de sévérité légère ou modérée, survenant le jour de l'administration et disparaissant spontanément le jour même. Les effets sédatifs disparaissent généralement dans un délai d'1,5 heures après l'administration. Les taux de somnolence ont été relativement stables dans le temps lors d'un traitement à long terme. Dans les cas de sédation, il n'a pas été observé de symptômes de détresse respiratoire et les paramètres hémodynamiques (incluant les signes vitaux et la saturation en oxygène) sont restés dans les limites de la normale. **Modifications de la pression artérielle:** Lors des essais cliniques dans l'épisode dépressif caractérisé résistant, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration, et de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration chez les patients recevant Spravato et des antidépresseurs oraux. La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (> 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (> 65 ans) chez les patients recevant de l'es kétamine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %. **Troubles cognitifs et troubles de la mémoire:** Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, l'effet de la pulvérisation nasale d'es kétamine sur le fonctionnement cognitif a été évalué au fil du temps et les performances cognitives sont restées stables. **Symptômes des voies urinaires:** Des cas de cystite interstitielle ont été rapportés lors d'une utilisation quotidienne et prolongée de la kétamine à des doses élevées. Dans les études cliniques portant sur l'es kétamine, aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé, toutefois un taux plus élevé de symptômes des voies urinaires inférieures (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) a été observé chez les patients traités par eskétamine par rapport aux patients prenant le placebo. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / E-mail : crpv@chru-nancy.fr **OU Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél : (+352) 2478 5592; E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/19/1410/001 (boîte contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/002 (boîte contenant 2 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/003 (boîte contenant 3 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 6 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/005 (boîte contenant 24 dispositifs pour pulvérisation nasale). **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 04/05/2021. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.***********

Ces informations sont destinées aux professionnels de la santé en vue de fournir des informations sur Spravato. Ces informations peuvent vous être envoyées par Janssen.

Téléphone : 0800 93 377 (Belgique) - 800 29 506 (Luxembourg) • E-mail : janssen@jacob.jnj.com • Internet : www.janssen.com/belgium



Un nouveau pas dans le traitement de vos patients atteints de trouble dépressif résistant au traitement (TDR)

Spravato offre, pour la première fois en 30 ans, un nouveau mécanisme d'action permettant de cibler le récepteur du glutamate.*^{SPC,HAR,HIL,WHI,AGO,MIR}

Ceci assure aux patients une efficacité prolongée rapide.**^{POP,DAL}

- 

Peut déjà agir après **24 heures**^{POP}
- 

Réduction de **70%** du risque de rechûte^{DAL} chez les patients qui étaient des répondeurs stables à la semaine 16 vs. placebo[§]
- 

Administration unique en **spray nasal**^{SPC} en cas de dépression

Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.^{SPC}

* À la suite du développement et de l'approbation de l'ISRS fluoxétine en 1987, les traitements autorisés (dont les antidépresseurs « atypiques » tels que la mirtazapine, l'agomélatine etc.) se sont soit focalisés sur le système monoaminergique, soit ont continué à exercer au moins un certain effet sur ce système.^{DAL,HAR,HIL,WHI,MIR,WHI} ** TRANSFORM-2 : critère d'évaluation principal. Évalué sur la base de la différence du score total de MADRS entre le groupe avec SPRAVATO + AD oral et ceux avec un placebo spray nasal + AD oral au jour 28 : p=0,02.POP SUSTAIN-1 : critère d'évaluation secondaire. La poursuite du traitement par SPRAVATO a prolongé de manière significative le temps de rechûte par rapport au passage au spray nasal placebo : p=0,003 et <0,001, respectivement, chez les patients ayant une rémission stable et une réponse stable.^{DAL} § Tel que mesuré par le score total MADRS - L'efficacité à 24 heures n'était pas un critère d'évaluation dans l'étude TRANSFORM-2.^{POP} Critère d'évaluation secondaire.^{DAL} § Une réponse stable était définie par l'obtention par les patients d'une réduction du score MADRS total de ≥50 % depuis la référence au cours des deux dernières semaines de la phase d'optimisation, mais sans atteindre les critères de rémission stable. La rémission stable a été définie comme un score MADRS total de ≤12 pendant au moins 3 des 4 dernières semaines de la phase d'optimisation, avec une seule absence de score MADRS total ou être >12 dans les semaines 13 ou 14, et ≤12 dans les semaines 15 et 16.^{DAL}

DAL Daly E, et al. JAMA Psychiatry, 2019;76:893-903. POP Popova V, et al. Am J Psychiatry, 2019;176:428-38. SPC SPC Spravato.



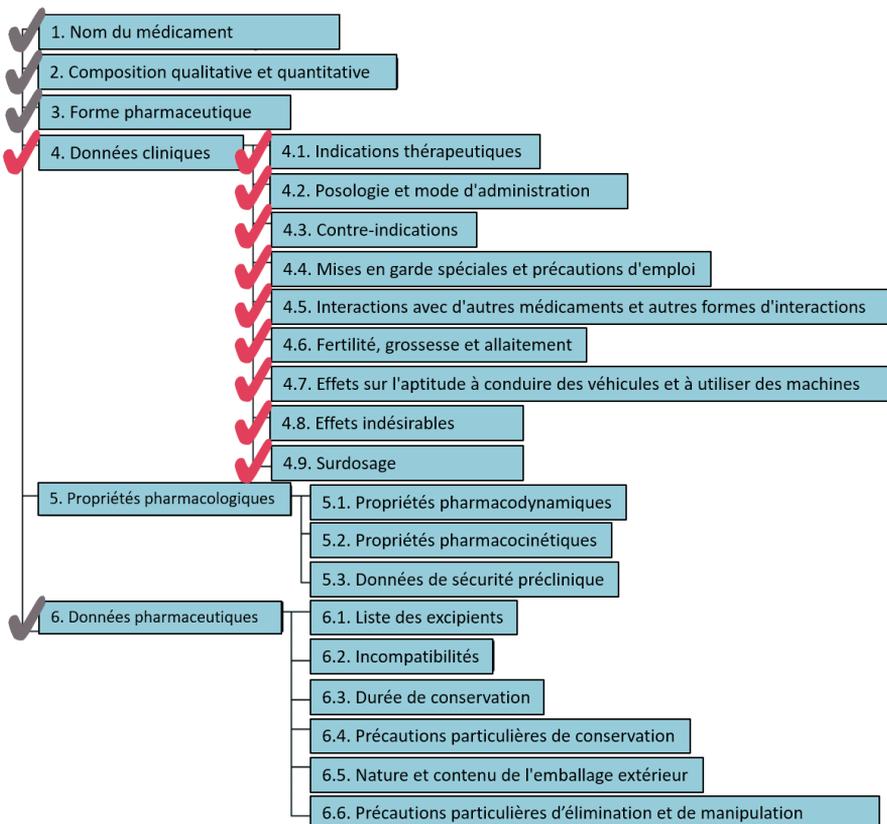
Visite guidée du RCP *3^e partie*

Tout ce qu'il faut savoir sur le Résumé
 des Caractéristiques du Produit.

gros plan sur la section 4 du RCP, consacrée
 aux données cliniques



Après la visite des sections 1, 2, 3 et 6 au numéro précédent, nous vous proposons dans ce troisième volet de la série dédiée au RCP, d'en parcourir la 4^e section, consacrée aux données cliniques du médicament. La section 4 est structurée en 9 rubriques standard qui sont reprises dans l'illustration ci-dessous.



4.1. Indications thérapeutiques

La rubrique «Indications thérapeutiques» définit clairement la maladie et la population pour laquelle le rapport bénéfice/risque du médicament est positif. Le tableau ci-contre reprend des exemples qui illustrent les principes généraux de cette rubrique.

Des **conditions obligatoires d'utilisation du produit** qui ne sont pas couvertes de manière plus appropriée dans d'autres parties du RCP peuvent également être incluses dans cette rubrique, comme par exemple, des **mesures diététiques concomitantes, des changements de mode de vie ou les autres traitements associés**.

Ainsi, pour la *Substance active X 120 mg gélules*, l'indication sera: «le principe actif X est indiqué en

Finalité	Substance active, dosage, présentation	Exemples d'indications
Maladie ou condition		
Traitement symptomatique	Substance active X 1,5 mg gélules	Traitement symptomatique de la démence d'Alzheimer légère à modérément sévère. Traitement symptomatique de la démence légère à modérément sévère chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique .
Traitement curatif	Principe actif X 1 g poudre pour solution à diluer pour perfusion	Le principe actif X est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections à Clostridium difficile (ICD) également appelées diarrhées associées à C. difficile (DACD).
Prévention	Principe actif X 40 mg gélules	La substance active X 40 mg est indiquée dans la prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez l'adulte.
Diagnostic	Principe actif X 0,25 mmol/ml, solution injectable	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Amélioration du contraste en angiographie par résonance magnétique (CE-MRA). La substance active X est indiquée pour l'angiographie par résonance magnétique avec injection de contraste pour la visualisation des vaisseaux abdominaux ou des membres chez les patients présentant une maladie vasculaire suspectée ou connue .
Population cible		
P.ex. en cas de restrictions à certains patients	Substance active X 10 mg comprimés	Le principe actif X est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte présentant: <ul style="list-style-type: none"> • une maladie hépatique compensée avec preuve de réplication virale active, taux sériques d'alanine aminotransférase (ALT) constamment élevés et preuve histologique d'une inflammation et d'une fibrose hépatiques actives; • une maladie hépatique décompensée.
Groupe d'âge spécifique		
P.ex. spécification des limites d'âge	Principe actif X 100 mg comprimés pelliculés	La substance active X est indiquée comme traitement d'appoint dans le traitement des convulsions associées au syndrome de Lennox Gastaut chez les patients âgés de 4 ans et plus.
	Principe actif X poudre et solvant pour suspension injectable	La substance active X est indiquée pour la prévention du zona et de la névralgie post-herpétique liée au zona (NPH). La substance active X est indiquée pour l'immunisation des personnes de 50 ans ou plus.

association avec un régime faiblement hypocalorique pour le traitement des patients obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m², ou des patients en surpoids (IMC >28 kg/m²) avec facteurs de risque associés. Le traitement par le principe actif X doit être interrompu après 12 semaines si les patients n'ont pas pu perdre au moins 5% du poids corporel mesuré au début du traitement». Et pour dans le cas de **traitements associés**, pour le Principe actif X 80 mg/ml solution buvable, l'indication sera: le principe actif X est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 (adultes et enfants de 2 ans et plus)».

Quelle est la différence entre une restriction d'indication et une contre-indication ?

La section 4.1 du RCP définit la population cible, en particulier lorsque des restrictions aux populations de patients s'appliquent.

- Une restriction à une population de patients sera nécessaire lorsqu'un **rapport bénéfice/risque positif n'a pas été établi dans une sous-population**, par ex. manque de données dans un sous-ensemble de la population pédiatrique.
- Un médicament doit être **contre-indiqué dans une situation où le médicament ne doit pas être administré pour des raisons de sécurité**, par ex. chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

4.2. Posologie et mode d'administration

Cette section inclut toutes les informations pertinentes pour guider la recommandation de posologie en tenant compte des spécificités du patient et du produit.

1) Conditions d'utilisation

En cas de prescription médicale restreinte, cette rubrique débute en précisant les conditions, comme par exemple, «le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH» ou bien encore «le traitement par la substance active X doit être initié et supervisé par des médecins expérimentés en oncologie et/ou hématologie».

En cas de besoin de sécurité spécifique, toute restriction recommandée à un usage particulier doit également être indiquée, par ex. «réservé à un usage hospitalier uniquement» ou «un équipement de réanimation approprié doit être disponible».

2) Posologie

La posologie est spécifiée pour chaque indication, chaque mode ou voie d'administration selon le cas, par exemple les recommandations posologiques (mg, mg/kg, mg/m²...) ou la fréquence d'administration (une ou deux fois par jour ou toutes les 6 heures...).

Le cas échéant, une référence à une recommandation officielle est faite, par ex. pour la primovaccination et les antibiotiques ainsi que pour la dose de rappel.

Quelques exemples illustrant les autres exigences de posologie sont repris dans le tableau ci-contre.

3) Populations spéciales

Les ajustements posologiques ou autres informations relatives à la posologie dans des groupes de patients spécifiques sont indiqués, dans des sous-sections bien définies classées par ordre d'importance. Il sera indiqué si un ajustement posologique est nécessaire ou non dans des **sous-groupes de la population âgée**, avec des références croisées à d'autres sections fournissant des informations sur les personnes âgées, par ex. 4,4, 4,5, 4,8 ou 5,2.

La recommandation de dose se rapportera aux valeurs seuil des marqueurs biochimiques de **l'insuffisance rénale** dans les études cliniques et aux résultats de ces études.

Pour **l'insuffisance hépatique**, se-

ront spécifiés les données en fonction des patients inclus dans les études, par exemple «cirrhose liée à l'alcool» et des définitions utilisées dans les études, par exemple score/grade de *Child-Pugh* des patients.

Durée normale d'utilisation et toute restriction de durée	Le principe actif X est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m ² une fois toutes les 4 semaines tant que la maladie n'évolue pas et que le patient continue de tolérer le traitement.
Dose maximale recommandée	La substance active X doit être administrée en fonction du poids corporel, avec une dose maximale de 10 000 unités (50 mg de substance active X).
Dose maximale recommandée/jour	La dose recommandée est de 40 mg administrée par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), suivie toutes les 6 à 12 heures de 20 mg ou 40 mg selon les besoins, sans dépasser 80 mg/jour.
Dose maximale (totale) recommandée	Injection intramusculaire ou intraveineuse de 10-15 x 103 UI/m ² une à deux fois par semaine. Le traitement peut être poursuivi dans les semaines qui suivent ou, ce qui est plus fréquent, à des intervalles de 3 à 4 semaines, jusqu'à une dose cumulée totale de 400 x 103 UI.
Dose(s) manquante(s)	Si le patient oublie une dose de substance active X dans les 6 heures suivant l'heure habituelle de prise, il doit être dit au patient de la prendre après un repas dès que possible, puis de prendre la dose suivante à l'heure prévue. Si un patient oublie une dose de plus de 6 heures par rapport au moment où elle est habituellement prise, il faut lui dire de ne pas prendre la dose oubliée et de simplement reprendre le schéma posologique habituel.
Dosage en cas de vomissement	Si des vomissements surviennent dans les 3 heures suivant la prise de la substance active X, un autre comprimé doit être pris.
Ajustement posologique	La dose et la fréquence d'administration appropriées de la substance active X sont déterminées par les IgE de base (UI/ml), mesurées avant le début du traitement, et le poids corporel (kg). Avant le dosage initial, les patients doivent avoir leur taux d'IgE déterminé par n'importe quel dosage commercial d'IgE totales sériques pour leur attribution de dose. Sur la base de ces mesures, 75 à 600 mg de substance active X en 1 à 4 injections peuvent être nécessaires pour chaque administration.
Prise de nourriture	La dose quotidienne recommandée de substance active X est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion d'aliments.
Interactions	Utilisation concomitante de la substance active X avec l'amiodarone ou le vérapamil : La posologie doit être réduite à 150 mg de substance active X par jour chez les patients recevant simultanément la substance active X et l'amiodarone ou le vérapamil (voir rubriques 4.4 et 4.5). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités de manière concomitante par le principe actif X et le vérapamil, une réduction de la dose du principe actif X à 75 mg par jour doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Des ajustements posologiques pour d'autres populations particulières (p. ex. patients en surpoids) sont également décrits le cas échéant.

4) Population pédiatrique

Les recommandations posologiques (par exemple mg, mg/kg, mg/m²) seront spécifiées par intervalle de dose pour les sous-ensembles pédiatriques où le produit est indiqué, comme par exemple:

- Dose exprimée en fonction du poids ou de la surface corporelle.
- Dose spécifiée par intervalle de dose.

Des informations sur l'existence de dosages et/ou de formulations plus appropriés (par exemple, solution buvable pour nourrissons) dans la rubrique 4.2 du RCP de la présentation la moins appropriée du même produit.

S'il n'y a pas d'indication pour le produit dans certains ou tous les sous-ensembles de la population pédiatrique, aucune recommandation de posologie ne peut être faite, mais les informations disponibles y seront résumées.

5) Mode d'administration

La voie d'administration et les instructions pertinentes concises pour une administration et une utilisation correctes sont mentionnées, telles que:

- Explication pour toute recommandation spécifique liée à l'utilisation de la forme pharmaceutique (p.ex. «Pour préserver les propriétés de libération modifiée, les comprimés ne doivent pas être divisés, cassés, écrasés ou mâchés avant d'être avalés», ou «le comprimé entéro-soluble ne doit pas être écrasé car l'enrobage empêche les effets irritants sur l'intestin»).
- Informations sur la ou les méthodes alternatives pour faciliter l'administration, en particulier pour l'administration par sonde d'alimentation (lorsque des données à l'appui sont disponibles).
- Pour les formulations parentérales, des informations sur le débit ou la

vitesse d'injection ou de perfusion sont fournies.

Un renvoi à la section 6.6 est fait concernant les instructions pour la préparation ou la reconstitution.

4.3. Contre-indications

Cette section indique les situations dans lesquelles le médicament ne doit pas être administré pour des raisons de sécurité, par exemple, une maladie concomitante, un facteur démographique ou une prédisposition, ou l'utilisation concomitante avec un autre médicament. La population de patients exclue des essais cliniques en raison d'une contre-indication pour des raisons de sécurité y est également mentionnée. Le manque de données à lui seul ne doit pas conduire à une contre-indication.

Les situations suivantes sont des exemples de contre-indications:

- **Un diagnostic clinique particulier:** La substance active X ne doit pas être utilisée pour traiter les patients souffrant d'hypertension sévère (pression artérielle systolique > 200 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 110 mm Hg sous traitement antihypertenseur).
- **Une maladie concomitante:** Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque (stades I à IV de la NYHA).
- **Une hypersensibilité à la substance active/aux excipients/résidus:** Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à des traces résiduelles (par exemple, néomycine) (avec référence aux rubriques 4.4 et 6.1).
- **Un facteur démographique:** Patients de moins de 18 ans.
- **Une grossesse:** Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (avec référence aux rubriques 4.4 et 4.6).
- **Des prédispositions, par ex. facteurs métaboliques ou immunologiques:** «Déficit en G6PD et autres troubles métaboliques cellulaires connus pour provoquer une anémie hémolytique. Le peroxyde

d'hydrogène est un sous-produit de la conversion de l'acide urique en allantoin. Afin de prévenir une éventuelle anémie hémolytique induite par le peroxyde d'hydrogène, la substance active X est contre-indiquée chez les patients présentant ces troubles».

- **Des médicaments/classes de médicaments qui ne doivent pas être utilisés de manière concomitante ou consécutive:** L'utilisation concomitante de la substance active X avec la ciclosporine, un inhibiteur très puissant de la P-gp, et d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp (quinidine, vérapamil), est contre-indiquée (avec référence à la rubrique 4.5).
- **Une contre-indication spécifique à la population:** L'administration de la substance active X est contre-indiquée chez les patients incapables de recevoir du probénécide ou d'autres médicaments contenant des sulfamides (voir rubrique 4.4 Prévention de la néphrotoxicité).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'objectif de la rubrique 4.4 est de fournir des informations sur un risque spécifique lorsque les professionnels de santé doivent être avertis de ce risque ou que le risque conduit à une précaution d'emploi pour éviter tout dommage. Le contenu exact sera différent pour chaque produit et pour les conditions thérapeutiques qu'il est destiné à traiter.

Plusieurs situations peuvent conduire à une mise en garde spéciale ou à une précaution d'emploi:

- Les conditions à remplir avant utilisation, par ex. une mesure requise par le plan de gestion des risques.
- Les effets indésirables graves pour alerter les professionnels de santé.
- Les mesures pour identifier les patients à risque ou pour prévenir les conditions nocives.
- Les risques liés au démarrage ou à l'arrêt du produit.

- Les populations spéciales à risque accru (p.ex. Patients âgés ou insuffisants rénaux et transplantés hépatiques).
- Une surveillance clinique ou biologique spécifique.
- Les mises en garde et précautions d'emploi spécifiques à la population pédiatrique ou à tout sous-ensemble de la population pédiatrique.
- Les mises en garde nécessaires pour les excipients ou les résidus (p.ex. Lactose pour les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose).
- La teneur en éthanol dans les médicaments à base de plantes.
- Les mises en garde nécessaires concernant les agents transmissibles (p.ex. pour les médicaments dérivés du plasma).
- Les risques associés à une mauvaise voie d'administration (p. ex. nécrose avec extravasation de la formulation intraveineuse, ou conséquences neurologiques de l'utilisation intraveineuse au lieu de l'utilisation intramusculaire).
- Une interférence spécifique avec les tests de laboratoire (Interférence avec les tests de coagulation sensibles à l'héparine chez des patients recevant de fortes doses de fibrinogène humain, l'héparine en tant que constituant du produit administré doit être prise en compte).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Cette rubrique fournit des informations sur le potentiel d'interactions cliniquement pertinentes sur la base des propriétés pharmacodynamiques et des études pharmacocinétiques in vivo du médicament.

Les informations mettent en évidence les interactions cliniquement pertinentes, c'est-à-dire celles entraînant une recommandation sur l'utilisation de ce médicament ou d'autres médicaments.

Les recommandations peuvent être:

- Contre-indications d'utilisation concomitante.
- Utilisation concomitante déconseillée.
- Précautions, y compris l'ajustement de la dose, mentionnant les situations où celles-ci peuvent être nécessaires, par ex. durée de l'interaction cliniquement importante compte tenu de l'arrêt (par exemple, inhibiteur ou réducteur enzymatique) ou nécessité d'une période de sevrage.

Toute manifestation clinique et effet sur les concentrations plasmatiques et l'aire sous la courbe (AUC) des composés d'origine ou des métabolites actifs et/ou sur les paramètres de laboratoire y est indiqué. Le mécanisme de l'interaction est expliqué s'il est connu. Des renvois sont faits aux sections 4.2, 4.3, 4.4 et/ou 5.2, selon le cas.

Des informations sur d'autres interactions pertinentes (par exemple, médicaments à base de plantes, nourriture, alcool, tabac) seront également fournies. Un sous-titre distinct pour «Autres populations particulières» et «Population pédiatrique» sera inclus le cas échéant dans la rubrique 4.5, notamment à cause de l'impact potentiel plus sévère d'une interaction chez les patients présentant une fonction rénale diminuée (au cas où la voie parallèle est l'excrétion rénale), les patients pédiatriques, les personnes âgées, etc.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'information sur l'utilisation d'un médicament en relation avec la reproduction fait référence à plusieurs aspects (fertilité, grossesse, allaitement, santé du fœtus, de l'enfant et de la mère). Toutes les connaissances disponibles issues des données pharmacologiques, des études non cliniques, des données cliniques et de la pratique thérapeutique doivent être prises en compte. Des recommandations pratiques sont formulées, en motivant

ces recommandations afin de faciliter l'information des professionnels de santé au patient. La mise à jour des recommandations sur la base de l'expérience humaine dans les grossesses exposées est essentielle pour compléter ou remplacer les données non cliniques initiales.

Le cas échéant, une référence croisée est ajoutée à la rubrique 4.3 (en cas de contre-indication), 4.4 (par exemple lorsque des mesures contraceptives sont nécessaires), 4.5 (si interaction avec des contraceptifs), 4.8 ou 5.1 (détails des données cliniques), ou, 5.3 (détails des données non cliniques).

1) Grossesse

- Recommandations sur l'utilisation chez les femmes en âge de procréer et sur les mesures contraceptives (chez les hommes et les femmes), le cas échéant.
- Recommandations sur l'utilisation du médicament au cours des différentes périodes de gestation.
- +/- Recommandations sur la gestion de l'exposition pendant la grossesse, le cas échéant, y compris une surveillance fœtale ou néonatale spécifique pertinente.

2) Allaitement

- Données cliniques, à savoir conclusions d'études cinétiques (par exemple, transfert dans le lait).
- Si disponibles, informations sur les effets indésirables chez les nouveau-nés allaités.
- S'il n'y a pas de données humaines, conclusions d'études non cliniques sur le transfert dans le lait.

Des recommandations sont données pour arrêter ou continuer l'allaitement et/ou pour arrêter ou continuer le traitement.

3) Fertilité

- Les principales informations sur les effets possibles du médicament sur la fertilité (masculine et féminine).
- Données cliniques et conclusions pertinentes d'études de toxicité non cliniques, si disponibles.

- La recommandation d'utilisation du médicament lorsqu'une grossesse est planifiée mais que la fertilité peut être affectée par le traitement.
- S'il n'y a aucune donnée sur la fécondité, cela doit être indiqué.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cette rubrique fournit des informations concernant l'influence du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sur la base du profil pharmacodynamique et pharmacocinétique ainsi que des effets indésirables signalés ou d'études spécifiques dans une population cible pertinente portant sur les performances liées à la conduite et à la sécurité routière ou à l'utilisation de machines.

Les informations suivantes sont précises:

- Influence inexistante ou négligeable sur ces capacités.
- Influence mineure (p.ex. Étourdissements y compris vertiges, troubles de la vision et fatigue).
- Influence modérée + mises en garde particulières/précautions d'emploi (p.ex. somnolence, par conséquent, le produit doit être utilisé avec prudence si les effets de la somnolence sont susceptibles d'être associés à un risque pour la sécurité).
- Influence majeure + mises en garde spéciales/précautions d'emploi + renvoi à la rubrique 4.4.

D'autres facteurs importants qui affectent l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont pris en compte s'ils sont connus, par ex. durée de l'effet altérant et développement d'une tolérance ou d'effets indésirables en cas d'utilisation continue.

4.8. Effets indésirables

Cette rubrique inclut tous les effets indésirables issus des essais cliniques, des études de sécurité post-autorisa-

tion et des notifications spontanées pour lesquels, après une évaluation approfondie, une relation causale entre le médicament et l'événement indésirable est au moins une possibilité raisonnable, sur la base, par exemple, de leur incidence comparative dans les essais cliniques, ou sur les résultats d'études épidémiologiques et/ou sur une évaluation de la causalité à partir de rapports de cas individuels.

1) Résumé du profil de sécurité

Fournit des informations sur les effets indésirables les plus graves et/ou les plus fréquents. Les fréquences y sont indiquées le plus précisément possible. Des indications utiles sur le moment où une réaction indésirable se produit, par ex. des informations sur les réactions associées à l'utilisation à long terme, ou les effets indésirables qui sont fréquents au début du traitement mais peuvent disparaître avec la poursuite. Un renvoi à la rubrique 4.4 est fait si des mesures de minimisation des risques pertinentes y sont décrites.

2) Liste tabulée des effets indésirables

C'est un tableau unique (ou une liste structurée) de tous les effets indésirables avec la catégorie de fréquence respective. Le groupement de fréquence se présente comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

3) Description de certains effets indésirables

Ce sont les informations caractérisant les effets indésirables individuels graves et/ou fréquents, ou ceux pour lesquels des cas particulièrement graves ont été signalés, mais aussi une description des effets indésirables spécifiques qui peuvent être utiles pour prévenir, évaluer ou gérer l'apparition dans la pratique clinique. La fréquence est décrite avec, par

exemple, des informations, sur: la réversibilité, le moment d'apparition, la sévérité, la durée, le mécanisme d'action (si pertinent sur le plan clinique), la relation posologique, les facteurs de risque, les différences entre les différentes formes posologiques.

Pour les produits combinés, une déclaration au début de cette section indique quels effets indésirables particuliers sont généralement attribuables à quelle substance active de la combinaison, lorsqu'ils sont connus.

4) Population pédiatrique

La sous-section décrit l'étendue et les caractéristiques d'âge de la base de données de sécurité (par exemple à partir d'essais cliniques ou de données de pharmacovigilance) ainsi que toute différence cliniquement pertinente (c'est-à-dire dans la nature, la fréquence, la gravité ou la réversibilité des effets indésirables) entre les profils de sécurité chez les adultes et les populations pédiatriques ou dans tout groupe d'âge pertinent.

Le cas échéant, les symptômes de sevrage néonatal doivent être répertoriés dans un paragraphe séparé avec un renvoi à la rubrique 4.6.

5) Autres populations spéciales

Toute différence cliniquement pertinente (c'est-à-dire dans la nature, la fréquence, la gravité ou la réversibilité des effets indésirables, ou la nécessité d'une surveillance) spécifiquement observée dans d'autres populations particulières sera décrite: p.ex. Patients âgés, patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, patients atteints d'une autre maladie ou de génotypes spécifiques.

Des références croisées à d'autres sections telles que 4.3, 4.4 ou 4.5 peuvent être ajoutées le cas échéant. Les effets indésirables peuvent également être liés au métabolisme du produit déterminé génétiquement. Les sujets ou les patients déficients en l'enzyme spécifique peuvent présenter un taux ou une gravité différents

d'effets indésirables. Cela doit être mentionné et, le cas échéant, corrélé avec les données des essais cliniques.

4.9. Surdosage

Cette dernière rubrique de la section 4 fournit des informations pertinentes pour détecter un surdosage et pour en assurer une gestion appropriée. Elle décrit les symptômes et signes aigus et séquelles potentielles, la

gestion du surdosage (surveillance, utilisation d'agoniste / antagoniste / antidote, méthode pour augmenter l'élimination). Toute recommandation posologique d'autres médicaments (par exemple les antidotes) n'est généralement pas mentionnée et il faudra se référer aux RCP respectifs de ces autres produits.

Des informations spécifiquement observées dans des populations particu-

lières seront fournies le cas échéant, telles que les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, d'autres maladies concomitantes, etc.

Enfin, une mention particulière sera faite pour les médicaments/le dosage pour lesquels l'ingestion d'une seule dose unitaire par les enfants peut provoquer une intoxication mortelle. ■

A vos plumes, ou bien rendez-vous sur www.semper.lu/2109-regulatory/, pour répondre au petit quiz ci-dessous. Les bonnes réponses seront communiquées au fur et à mesure des prochains numéros consacrés au RCP. Ceux qui se connecteront auront la possibilité de participer à un concours. Après tirage au sort parmi les bonnes réponses, les heureux gagnants se verront offrir une visite guidée de la DPM en décembre 2021 avec une présentation de nos activités, ainsi qu'un cours de pharmacovigilance avec remise de certificat.



1. Pourquoi le RCP est-il une source d'information essentielle sur un médicament ?

- Il fait partie intégrante de l'autorisation de mise sur le marché
- Les informations fournies dans le RCP sont validées par les autorités compétentes
- Les informations tenues à jour
- C'est le document de base pour la préparation de la notice patient et de la publicité
- Il contient des informations scientifiques fondées sur des preuves
- C'est un document légal

2. Où peut-on trouver des informations sur la composition du médicament ?

- Rubrique 1 «Nom du médicament»
- Rubrique 2 «Composition qualitative et quantitative»
- Rubrique 3 «Forme pharmaceutique»
- Rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Rubrique 6.1 «Liste des excipients»

3. Où peut-on trouver des informations sur l'apparence du médicament ?

- Rubrique 1 «Nom du médicament»
- Rubrique 2 «Composition qualitative et quantitative»
- Rubrique 3 «Forme pharmaceutique»

- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 6.6 «Précautions particulières à prendre pour l'élimination d'un médicament usagé ou des déchets dérivés de ce médicament et autre manipulation du produit»

4. Où peut-on trouver des informations sur l'efficacité ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.7 «Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines»
- Rubrique 4.8 «Effets indésirables»
- Rubrique 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques»

5. Quel type d'informations de sécurité peut-on trouver dans le RCP ?

- Des informations sur les situations dans lesquelles le produit ne doit pas être utilisé pour des raisons de sécurité sont données dans la rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Des informations sur les risques spécifiques sont données dans la section 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Des informations sur les interactions sont fournies à la rubrique 4.5 «Interactions avec des médicaments»
- Des informations sur les informa-

- tions de sécurité concernant l'utilisation du médicament pendant la grossesse sont indiquées dans la rubrique 4.6 «Grossesse, fertilité et allaitement»
- Les effets indésirables des médicaments sont décrits à la rubrique 4.8 «Effets indésirables»

6. Où peut-on trouver des informations sur la surveillance de la sécurité ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Rubrique 4.5 «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»

7. Où trouver une recommandation de dose pour un patient individuel (par exemple, un patient souffrant d'insuffisance rénale) ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Rubrique 5.2 «Propriétés pharmacocinétiques»

Prix public (TVAC)
ACARIZAX® 30 co : 88,09€
ACARIZAX® 90 co : 244,44€
Remboursé à 80% par la CNS

Aidez vos patients allergiques aux acariens à s'attaquer à la cause: choisissez ACARIZAX®⁽¹⁾

ACARIZAX® est la seule désensibilisation allergénique sublinguale en comprimés indiquée pour le traitement de la rhinite allergique ET de l'asthme allergique⁽¹⁻³⁾

Forme pharmaceutique et composition: Acarizax est un lyophilisat oral utilisé dans le cadre d'une immunothérapie allergénique spécifique. Il contient un extrait allergénique standardisé (SQ) d'acariens, *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM dans un lyophilisat oral. **Indication thérapeutique:** Acarizax est indiqué chez les adultes (18 à 65 ans) diagnostiqués à partir de l'histoire clinique et de la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens (test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) présentant au moins l'une des maladies suivantes: - rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. - asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. Le statut asthmatique du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement. Acarizax est indiqué chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. **Posologie et mode d'administration:** La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) est d'un lyophilisat oral (12 SQ-HDM) par jour. Le traitement par Acarizax doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Afin de pouvoir discuter et éventuellement traiter les effets indésirables immédiats, il est recommandé d'effectuer la première prise de lyophilisat oral sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament. **Effets cliniques:** L'apparition de l'effet clinique est attendue 8 à 14 semaines après l'instauration du traitement. Les recommandations thérapeutiques internationales indiquent qu'il faut 3 ans de traitement pour que l'immunothérapie allergénique puisse modifier l'évolution de la maladie. Des données d'efficacité sont disponibles sur une période de 18 mois de traitement par Acarizax chez l'adulte; aucune donnée n'est disponible sur une période de 3 ans de traitement. Acarizax n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans. Acarizax n'est pas indiqué chez le sujet de plus

de 65 ans. **Contre-indications:** Hypersensibilité à l'un des excipients, un FEV <70% de la valeur théorique lors de l'instauration du traitement, maladies auto-immunes actives ou mal contrôlées, anomalies immunitaires, déficits immunitaires, dépression immunitaire ou maladies néoplasiques malignes actives. Patients ayant présenté une exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois. Chez les patients asthmatiques et présentant une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection. Patients présentant une inflammation buccale aiguë sévère ou des plaies buccales. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi:** En cas d'aggravation de l'asthme, d'un état inflammatoire sévère de la cavité buccale, de plaies buccales, ou à la suite d'une chirurgie buccale, y compris d'une extraction dentaire, ou de la perte d'une dent, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée, ou le traitement en cours par ce médicament doit être temporairement interrompu, afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale. L'instauration d'un traitement par Acarizax chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux acariens par voie sous-cutanée doit être envisagée avec précaution, en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue de réactions indésirables. Chez les patients présentant une cardiopathie, le risque de réactions allergiques systémiques peut être plus important. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement:** Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'Acarizax chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Acarizax ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. **Effets secondaires:** Les patients traités par Acarizax doivent principalement s'attendre à la survenue de réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, qui disparaîtront en 1 à 3 mois avec la poursuite du traitement. Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise d'Acarizax et ce, à chaque prise, pour disparaître en quelques minutes ou plusieurs heures. Des réactions allergiques oropharyngées plus sévères peuvent apparaître. Des cas

isolés d'aggravation aiguë sévère de symptômes d'asthme ont été rapportés. Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé. Des cas de réactions allergiques systémiques graves, y compris d'anaphylaxie, ont été rapportés depuis la commercialisation. La première administration du lyophilisat oral doit donc être réalisée sous surveillance médicale. Cependant des cas de réaction allergique systémique grave se sont produits suite à des prises ultérieures à la première prise. En cas d'aggravation aiguë des symptômes d'asthme ou de réactions allergiques systémiques sévères, d'angio-œdème, de difficultés à avaler, de difficultés à respirer, de modification de la voix, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Des cas isolés d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés. **Surdosage:** Lors des études de phase I, des adultes allergiques aux acariens ont été exposés à des doses allant jusqu'à 32 SQ-HDM. Il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 12 SQ-HDM chez les adolescents. **Excipients:** Gélatine (à base de poisson), Mannitol, Hydroxyde de sodium. **Conservation:** 4 ans. **Contenu de l'emballage:** Blisters en aluminium d'une contenance de 30 et 90 comprimés. **Titulaire de l'AMM:** ALK Abelló A/S Danemark. **Numéro:** 2020020052. **Mode de délivrance:** sur prescription médicale. Informations complètes du produit; Pour obtenir des informations complètes (RCP) et contacter le service d'information: ALK Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, Pays-Bas, info@alk.net

Références:

1. ACARIZAX® RCP 08-2021
2. Virchow JC et al. JAMA. 2016;315(16):1715-25
3. Demoly P et al. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:444-51



Infections vaginales et importance d'une **thérapie de restauration** après une **infection aiguë**

LE PROFESSEUR GILBERT DONDEERS, GYNÉCOLOGUE ATTACHÉ À L'HÔPITAL UNIVERSITAIRE D'ANVERS ET À L'HÔPITAL RÉGIONAL DE TIRLEMONT, A ACCORDÉ UNE INTERVIEW À LA RÉDACTION DE LA RÉFÉRENCE MÉDICALE SUR LES INFECTIONS VAGINALES, LA VAGINOSE BACTÉRIENNE, LES RISQUES D'UN AUTOTRAITEMENT DES INFECTIONS VAGINALES ET L'IMPORTANCE DE LA RESTAURATION DE LA FLORE VAGINALE APRÈS LE TRAITEMENT DE LA PHASE AIGUË.



Figure 1. Professeur Gilbert Donders.

La référence médicale: À quelle fréquence les femmes sont-elles confrontées à une infection vaginale symptomatique et quelles sont les causes les plus fréquentes de ces infections ?

Professeur Gilbert Donders: Les infections vaginales symptomatiques sont fréquentes. L'incidence varie d'un pays à l'autre et d'un groupe d'âge à l'autre. Les jeunes femmes ont plus d'infections à candida que les femmes plus âgées. On peut affirmer que les infections fongiques répétées sont les infections vaginales les plus fréquentes et qu'environ 75% des femmes y sont confrontées un jour ou l'autre.

En Europe, 8% des femmes contractent une infection à Candida plus de 3 fois par an. Une vaginose bactérienne se produit chez 25% des femmes et la prévalence est comprise entre 5 et 10%. Parce que les femmes postménopausées ont une moins bonne résistance sous l'effet de la suppression des oestrogènes, les lactobacilles survivent moins facilement dans le vagin et une prolifération de germes anaérobies (vaginose bactérienne) ou aérobie (vaginose aérobie) est plus fréquente.



La référence médicale: Comment le médecin (traitant) peut-il faire la distinction entre les différents types d'infections vaginales ?

Professeur Gilbert Donders: Le fait de se baser uniquement sur la symptomatologie, comme c'est malheureusement encore trop souvent le cas aujourd'hui, entraîne fréquemment une mauvaise prise en charge thérapeutique. Je plaide pour la réalisation systématique d'un examen clinique approfondi, en plus d'une bonne anamnèse.

L'examen clinique et l'écoute des plaintes de la patiente permettront dans un grand nombre de cas, mais pas tous, un diagnostic correct. Mais on a parfois affaire à des infections mixtes et les plaintes peuvent également être très aspécifiques. Dans ces circonstances, l'examen microscopique, combiné ou non à la détermination du pH, est un instrument très important pour parvenir à un diagnostic ciblé. Cela confirmera déjà le diagnostic dans 85% des cas. Pour les 15% restants, une culture en laboratoire est nécessaire. Dans les infections vaginales, il est extrêmement important que le diagnostic soit établi à partir des résultats cliniques et diagnostiques. Dans le futur, les tests moléculaires nous aideront encore mieux à faire la distinction entre les diverses infections vaginales.

La référence médicale: Comment diagnostiquer une vaginose bactérienne ?

Professeur Gilbert Donders: Il existe trois moyens de poser le diagnostic de vaginose bactérienne de manière relativement fiable. D'une part, il y a les critères cliniques, appelés critères d'Amsel. Si la patiente remplit trois des quatre critères suivants, on peut parler de vaginose bactérienne: 1° un pH élevé (pH > 4,5); 2° une mauvaise odeur après l'ajout ou non d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium; 3°

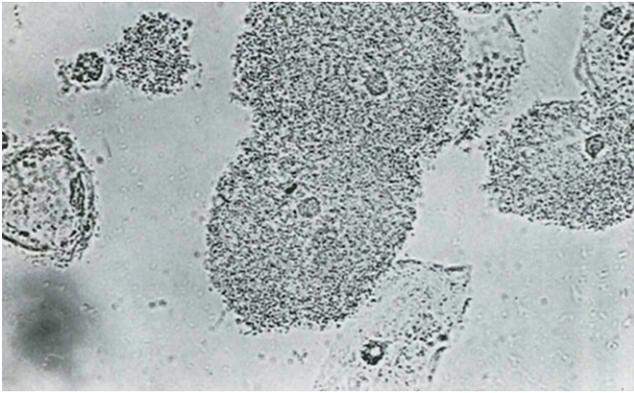


Figure 2. Clue cells dans un frottis d'une patiente atteinte de vaginose bactérienne.

une forte sécrétion liquide qui est perçue comme gênante par la femme et 4° l'examen microscopique d'un frottis vaginal dans lequel les cellules indicatrices ou clue cells caractéristiques sont visibles. Les clue cells sont des cellules épithéliales vaginales qui sont à ce point envahies par les bactéries qu'il n'est plus possible de distinguer les limites cellulaires (Figure 2).

Une deuxième façon de poser le diagnostic de vaginose bactérienne est la coloration de Gram d'un frottis vaginal. Enfin, l'arrivée de différents tests qui détectent des enzymes ou des sous-produits de la vaginose bactérienne (notamment la sialidase) permet aussi de poser le diagnostic. Dans le futur, ces tests seront de plus en plus souvent remplacés par des tests moléculaires.

La référence médicale: Beaucoup de femmes traitent elles-mêmes une infection vaginale symptomatique ou une vaginose bactérienne. Pourquoi cela n'est-il pas indiqué ?

Professeur Gilbert Donders: L'autotraitement des infections vaginales n'est en effet pas une bonne idée. Des études ont montré que 50% des femmes qui recherchaient une solution en pharmacie à partir d'un tableau clinique autodéclaré recevaient un traitement incorrect. De plus, les infections mixtes sont systématiquement négligées dans le cadre d'un autotraitement. Les infections mixtes sont relativement fréquentes. Ainsi, une patiente sur trois souffrant de vaginose bactérienne présente également une vaginite aérobie ou une infection à Candida ou Trichomonas associée. Enfin, l'automédication avec des crèmes vaginales ou des comprimés vaginaux rend très difficile une évaluation par examen microscopique.

La référence médicale: Quelle est la place thérapeutique d'un traitement local par chlorure de déqualinium (Fluomizin®) dans l'approche de la vaginose bactérienne ?

Professeur Gilbert Donders: Il existe plusieurs raisons de donner une place au chlorure de déqualinium dans la prise

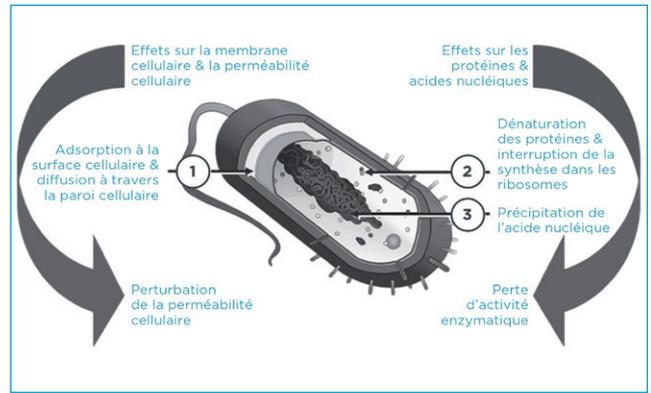


Figure 3. Mécanisme d'action du chlorure de déqualinium.¹

en charge thérapeutique de la vaginose bactérienne. Premièrement, avec la clindamycine et le métronidazole, nous constatons une efficacité réduite chez certaines femmes en raison de la formation de résistance ou de l'accoutumance. L'utilisation de la clindamycine et du métronidazole s'accompagne également de nombreux effets secondaires, dont une lourdeur gastrique en cas d'administration orale et un risque accru d'infections à Candida. Pour toutes ces raisons, une nouvelle approche thérapeutique de la vaginose bactérienne était nécessaire. Le chlorure de déqualinium possède un mécanisme d'action totalement différent de celui du métronidazole ou de la clindamycine (Figure 3).

Il est bien toléré et il agit comme un antiseptique sur la paroi cellulaire et non – comme les antibiotiques – sur les organites cellulaires. Le chlorure de déqualinium rend la paroi cellulaire poreuse, le matériau osmotique pénétrant ainsi dans la cellule, dénaturant les protéines et endommageant l'ADN, avec pour conséquence la mort cellulaire. Le chlorure de déqualinium présente l'avantage que son mécanisme d'action est très aspécifique et combat un large éventail de bactéries différentes.¹

De ce fait, le risque de développement d'une résistance est très faible et le chlorure de déqualinium est indiqué pour une utilisation à long terme en traitement d'entretien. Comme le chlorure de déqualinium n'est pas absorbé, il peut aussi être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes souffrant d'atrophie vaginale. Enfin, une étude récente révèle que le chlorure de déqualinium peut détruire efficacement le biofilm dense composé de Gardnerella vaginalis qui est souvent présent dans la vaginose bactérienne et qu'il est donc susceptible de prévenir la récurrence de vaginose bactérienne.²

La référence médicale: Pourquoi est-il important, après un traitement aigu d'une vaginose bactérienne, de se concentrer sur la restauration de la flore vaginale ?

Professeur Gilbert Donders: Chez environ 60% des femmes atteintes de vaginose bactérienne, nous constatons une récurrence. Pour prévenir cela, nous utilisons des traitements

probiotiques à base de lactobacilles pour rendre la flore vaginale plus résistante. D'une part, un traitement probiotique peut être initié immédiatement en même temps que le traitement de la vaginose bactérienne afin de contrer les effets néfastes des antibiotiques sur les lactobacilles vaginaux. D'autre part, on peut également opter pour un traitement préventif par probiotiques à très long terme.

La référence médicale: Une patiente peut-elle démarrer elle-même un traitement probiotique ?

Professeur Gilbert Donders: C'est évidemment possible, mais je le déconseille personnellement. En effet, il y a énormément de probiotiques sur le marché, y compris en pharmacie, qui n'ont aucune preuve clinique. Ce n'est pas parce qu'un lactobacille donné inhibe quelques bactéries spécifiques en laboratoire que c'est également le cas dans la pratique clinique quotidienne.

Un vagin humain n'est pas un laboratoire. Personnellement, je place la barre haut et je ne recommande que des probiotiques qui ont prouvé leur efficacité dans la pratique clinique. Malheureusement, il est très difficile pour le patient, et même pour le pharmacien, de faire le bon choix parmi les nombreux probiotiques.

La référence médicale: Gynoflor® occupe une place à part au sein des probiotiques. Quels sont les avantages de ce traitement pour la restauration de la flore vaginale ?

Professeur Gilbert Donders: Gynoflor® a été développé il y a quelques décennies par un groupe de recherche en Suisse. C'est l'un des rares probiotiques qui a prouvé son efficacité dans plusieurs études cliniques randomisées dans diverses populations (notamment les patientes atteintes d'un cancer du sein, les femmes postménopausées, les femmes souffrant d'incontinence de stress).

Il s'agit d'un médicament soumis à prescription qui se compose de la combinaison de *Lactobacilli acidophili* KS400 et d'une faible dose d'estriol (0,03 mg). Immédiatement après l'introduction d'un comprimé vaginal Gynoflor®, nous observons que les *Lactobacilli acidophili* deviennent métaboliquement actifs dans le milieu vaginal.

La multiplication des bacilles de Döderlein (lactobacilles transformant le sucre en acide lactique) permet l'occupation du vagin au détriment d'autres germes potentiellement pathogènes. La faible dose d'estriol contenue dans chaque comprimé favorise rapidement la prolifération de l'épithélium vaginal qui, en libérant le glycoène formé, favorise à son tour la croissance des lactobacilles.

La combinaison de *Lactobacilli acidophili* avec une faible dose d'estriol est selon moi une combinaison très réussie qui peut également être utilisée chez les femmes traitées pour un cancer du sein et souffrant souvent d'atrophie vaginale.²

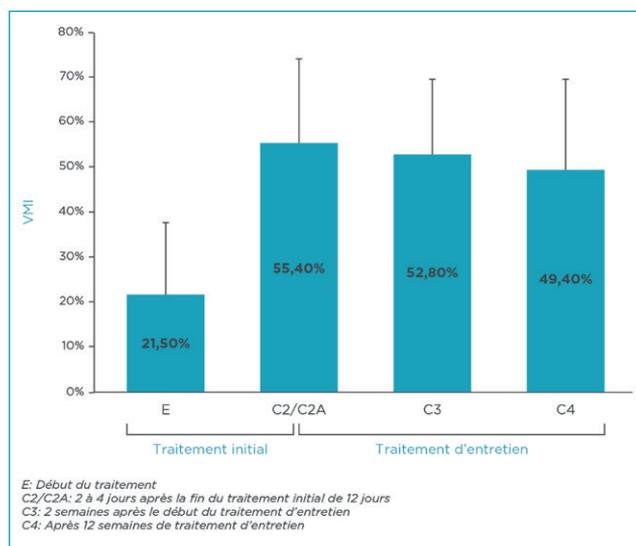


Figure 4. Effet positif de Gynoflor® sur l'indice de maturation vaginale (VMI) lors d'un traitement initial et d'un traitement d'entretien chez des femmes postménopausées souffrant d'atrophie vaginale et ayant un VMI ≤ 40 %.⁴

La référence médicale: Un pourcentage considérable de femmes postménopausées présentent une atrophie vaginale symptomatique accompagnée d'une perturbation de la flore vaginale. Gynoflor® a-t-il également une place thérapeutique chez ces patientes ?

Professeur Gilbert Donders: Il s'agit selon moi de l'une des principales indications de Gynoflor®. De très nombreuses femmes postménopausées ont, le plus souvent à tort, peur d'un traitement hormonal de substitution et souffrent d'un vagin atrophique. Une étude randomisée en double aveugle révèle que Gynoflor® a un effet positif sur l'atrophie vaginale et entraîne une normalisation de l'écosystème vaginal (Figure 4). Dans cette étude en double aveugle, un traitement d'entretien avec deux comprimés par semaine était suffisant pour prévenir la récurrence d'atrophie vaginale.⁴ ■

Dr F. Schraepen

Cet article a été réalisé avec le soutien de Gedeon Richter Benelux

Références

- Mending W, et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. Archives of Gynecology and Obstetrics 2016; 293: 469-484.
- Gaspar C, et al. Dequalinium chloride effectively disrupts bacterial vaginosis (BV) Gardnerella spp. Biofilms. Pathogens 2021;10(3): 1-10.
- Donders G, et al. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2015; 34 (10): 2023-2028.
- Jaisamrarn U, et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric 2013; 16: 347-355.

KEDP/DAD9Y2/LUXFR, Date of creation 10/2021.
E.R. Isabelle Dewalsche, Groot-Bijgaarden.

PRIX PUBLIC
Fluomizin 11,72 €
 (6 comp. vag.)
Gynoflor 15,74 €
 (12 comp. vag.)

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Fluomizin 10 mg comprimés vaginaux **COMPOSITION** Chaque comprimé contient 10 mg de chlorure de déqualinium **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Fluomizin 10 mg comprimés vaginaux est indiqué pour le traitement de la vaginose bactérienne. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie: Un comprimé vaginal par jour pendant six jours. Introduire un comprimé vaginal profondément dans le vagin tous les soirs avant le coucher. Pour cela, il convient de s'allonger sur le dos, avec les jambes légèrement repliées. Il est préférable d'interrompre le traitement pendant les règles et de le reprendre ensuite. On constate généralement une amélioration nette de l'écoulement et de l'inflammation dans les 24 à 72 heures. Il est cependant important de terminer le traitement même quand les symptômes subjectifs ont disparu (prurit, écoulement, odeurs). Un traitement de moins de six jours peut entraîner des récurrences. Fluomizin contient des excipients qui ne se décomposent pas entièrement. Il est donc possible que des restes de comprimés soient retrouvés sur les sous-vêtements. Cela n'empêche pas l'efficacité du médicament. Dans les rares cas de sécheresse extrême du vagin, le comprimé vaginal peut ne pas se décomposer et ressortir entier du vagin. Cette condition détermine un résultat non optimal du traitement. A titre préventif, le comprimé vaginal peut être humidifié avec une goutte d'eau avant d'être introduit dans le vagin. Le port d'une serviette hygiénique ou d'un protège-slip est recommandé. Il n'y a pas de coloration des sous-vêtements. *Femmes de plus de 55 ans et patientes âgées* Les données concernant l'efficacité et la sécurité du chlorure de déqualinium chez les femmes de plus de 55 ans sont insuffisantes. *Population pédiatrique* Les données concernant l'efficacité et la sécurité du chlorure de déqualinium chez les enfants de moins de 18 ans sont insuffisantes. **Mode d'administration:** Voie vaginale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients; Ulcération de l'épithélium vaginal et de la partie vaginale du col de l'utérus. L'utilisation de Fluomizin est déconseillée chez les jeunes filles n'ayant pas eu leurs premières règles et n'ayant donc pas atteint la maturité sexuelle. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Les comprimés vaginaux ne doivent pas être utilisés dans les 12 heures qui précèdent un accouchement, afin de minimiser l'exposition du nouveau-né au chlorure de déqualinium. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité ou l'innocuité relatives à la réintroduction du traitement chez les patientes qui n'ont pas répondu ou ont subi une récurrence immédiatement après le traitement initial par Fluomizin. Si les symptômes persistent à la fin du traitement ou si les symptômes réapparaissent, les patientes doivent être invitées à consulter leur médecin. L'utilisation d'une dose quotidienne plus élevée ou une prolongation de la durée de traitement pourraient augmenter le risque d'ulcérations vaginales. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement de la vaginose bactérienne chez les femmes de moins de 18 ans ou de plus de 55 ans. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les études cliniques ont montré les effets indésirables suivants, d'imputation possible ou probable au chlorure de déqualinium. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité: **Fréquent** ($\geq 1/100$, $< 1/10$); **Peu fréquent** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations** Fréquent: candidose vaginale; Peu fréquent: vaginite bactérienne, infection fongique de la peau, vulvite, vulvovaginite; Fréquence indéterminée: cystite **Affections du système nerveux** Peu fréquent: céphalées **Affections gastro-intestinales** Peu fréquent: nausées **Affections des organes de reproduction et du sein** Fréquent: écoulement vaginal, prurit vulvovaginal, sensation de brûlure vulvovaginale; Peu fréquent: hémorragie vaginale, douleur vaginale; Fréquence indéterminée: ulcération et macération de l'épithélium vaginal, hémorragie utérine, rougeur, sécheresse vaginale **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquence indéterminée: réactions allergiques se manifestant par des symptômes tels qu'une urticaire, un érythème, un exanthème, un œdème, une éruption cutanée ou un prurit; fièvre **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, division Vigilance, Avenue Gallilée 5/03 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97 1000 Bruxelles Madou; Site internet: www.notifierunefetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Bioproductions (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 /

87; e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc. - Gyömrői út 19-21. - 1103 Budapest, Hongrie **Numéro d'autorisation de mise sur le marché** BE381105 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION** 18 juin 2010 **DATE DE DERNIER RENOUVELLEMENT** 13 juillet 2015 **MODE DE DÉLIVRANCE** Belgique: Médicament soumis à prescription médicale. Luxembourg: Délivrance libre. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2021

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Gynoflor comprimés vaginaux **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé vaginal à 900 mg contient un lyophilisat de culture de *Lactobacillus acidophilus* d'au moins 10⁸ germes vivants et 0,03 mg d'estriol **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés vaginaux **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Reconstitution de la flore vaginale physiologique en cas de vaginose bactérienne survenant après la ménopause, en cas de vaginite atrophique, et en complément d'une hormonothérapie de substitution; Gynoflor peut également exercer des effets favorables lors d'une vaginose bactérienne survenant après un traitement anti-infectieux local ou systémique (thérapie de restauration de la flore vaginale, écoulement vaginal, infection vaginale). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie: *Population pédiatrique:* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Gynoflor dans la population pédiatrique. *Thérapie de restauration de la flore vaginale, écoulement vaginal, infection vaginale:* Appliquer 1 à 2 comprimés vaginaux par jour, le soir avant le coucher, pendant 6 à 12 jours. Le traitement doit être interrompu pendant les règles, puis être repris dès la fin des règles. *Vaginite atrophique:* Appliquer 1 comprimé vaginal par jour, le soir avant le coucher, pendant au moins 12 jours. Ensuite, il est recommandé d'appliquer une dose d'entretien de 1 comprimé vaginal, 2 à 3 jours par semaine. *Mode d'administration:* Insérer profondément les comprimés vaginaux dans le vagin, le soir avant le coucher. Il est préférable d'effectuer l'application en position allongée, avec les jambes légèrement fléchies. En cas de sécheresse vaginale, humidifier le comprimé avec de l'eau avant de l'introduire. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients; Affections malignes ou précancéreuses de la vulve et/ou du vagin; Suspicion ou confirmation d'un cancer du sein ou d'autres tumeurs oestrogène-dépendantes, par ex. métastases du cancer du sein, endométriose; Saignement vaginal d'étiologie indéterminée; Thrombophilie aiguë, affections thrombo-emboliques ou antécédents de ces affections en rapport avec un traitement antérieur à base d'oestrogènes; Affections hépatiques sévères. **EFFETS INDÉSIRABLES** Une irritation vulvo-vaginale (1,0%) a été observée dans quelques cas au début du traitement. Cet effet est transitoire et disparaît avec la poursuite du traitement. Une allergie aux excipients est possible, mais vraisemblablement exceptionnelle. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé; Site internet: www.fagg.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc. - Gyömrői út 19-21. - H-1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE178062 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE/DATE D'APPROBATION** 02/2019.



ETAPE
1

Fluomizin®

Comprimé vaginal contenant 10 mg de chlorure de déqualinium

Traitement local de la vaginose bactérienne

Une solution efficace unique :

- Spectre anti-infectieux le plus large contre des agents pathogènes pertinents dans les infections vaginales (in vitro)⁽¹⁾
- Peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement*

(1) Della Casa et al., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 52, No.9, 699-705 (2002); Lopes dos Santos et al., *BMC Research Notes* 2012, 5:151
 * Si nécessaire sur le plan médical



1 comprimé vaginal par jour pendant 6 jours.



ETAPE
2

Gynoflor®

Comprimé vaginal contenant 0,03 mg d'estriol et 10⁸ de *Lactobacillus acidophilus*

Reconstitution de la flore vaginale

- Grâce à une combinaison unique d'estriol et de *Lactobacillus acidophilus*
- Peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement



1 à 2 comprimés vaginaux par jour pendant 6 à 12 jours.

Médicament soumis à prescription médicale.
 A conserver au réfrigérateur.

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); **Peu fréquent** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations** Fréquent: candidose vaginale; Peu fréquent: vaginite bactérienne, infection fongique de la peau, vulvite, vulvovaginite; Fréquence indéterminée: cystite **Affections du système nerveux** Peu fréquent: céphalées **Affections gastro-intestinales** Peu fréquent: nausées **Affections des organes de reproduction et du sein** Fréquent: écoulement vaginal, prurit vulvovaginal, sensation de brûlure vulvovaginale; Peu fréquent: hémorragie vaginale, douleur vaginale; Fréquence indéterminée: ulcération et macération de l'épithélium vaginal, hémorragie utérine, rougeur, sécheresse vaginale **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquence indéterminée: réactions allergiques se manifestant par des symptômes tels qu'une urticaire, un érythème, un exanthème, un œdème, une éruption cutanée ou un prurit; fièvre **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, division Vigilance, Avenue Gallilée 5/03 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97 1000 Bruxelles Madou; Site internet: www.notifierunefetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Bioproductions (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 /

blement exceptionnelle. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé; Site internet: www.fagg.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc. - Gyömrői út 19-21. - H-1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE178062 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE/DATE D'APPROBATION** 02/2019.



GEDÉON RICHTER

Health is our mission

Au début des plaintes de la ménopause, un traitement hormonal de substitution faiblement dosé est préférable



LE PROFESSEUR HERMAN DEYPERE EST CHEF DE CLINIQUE DE GYNÉCOLOGIE À L'UZ GENT. IL EST GYNÉCOLOGUE AGRÉÉ DEPUIS 1990 ET A SUIVI SA FORMATION À GAND, BIRMINGHAM (ROYAUME-UNI), ROTTERDAM (PAYS-BAS), ADÉLAÏDE (AUSTRALIE) ET LILLE (FRANCE). LE PROFESSEUR DEYPERE EST SPÉCIALISÉ EN CHIRURGIE MAMMAIRE ET MÉNOPAUSE. EN OUTRE, IL

EST FORTEMENT IMPLIQUÉ DANS LA RECHERCHE FONDAMENTALE SUR LE DÉPISTAGE PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN ET DE LA DÉMENCE. LA RÉDACTION DE LA RÉFÉRENCE MÉDICALE A DEMANDÉ AU PROFESSEUR HERMAN DEYPERE DE DONNER SA VISION SUR L'ÉTAT ACTUEL DU TRAITEMENT HORMONAL DE SUBSTITUTION POUR LES PATIENTES SOUFFRANT DE PLAINTES LIÉES À LA MÉNOPAUSE.

La référence médicale: La ménopause est une phase importante dans la vie de la femme, avec toutes sortes de conséquences physiques et psychologiques. Les idées ont-elles beaucoup évolué au cours des dernières décennies ?

Le professeur Herman Depypere: L'espérance de vie moyenne de la femme belge s'élève aujourd'hui à environ 83 ans. Cela signifie que la majorité des femmes passeront environ un tiers de leur vie en ménopause. Une étude récente nous a appris que la plupart des femmes considèrent à tort la ménopause comme une courte période, d'un à deux ans, qui est associée à des symptômes gênants. Très souvent, en raison de la prétendue courte durée, elles ne demanderont pas d'aide médicale pour leurs symptômes liés à la ménopause. Ces dix dernières années, heureusement, le regard sur la période de la ménopause a évolué, aussi bien chez les femmes que chez les médecins. De plus en plus de femmes se rendent ainsi compte que la ménopause est une longue période, de 51 ans jusqu'à la fin de la vie. Par ailleurs, l'expérience d'un traitement hormonal de substitution a augmenté et l'on utilise de plus en plus souvent des hormones naturelles faiblement dosées. En 2002, dans l'étude WHI (*Women's Health Initiative*), un traitement hormonal de substitution synthétique hautement dosé n'était pas associé à des bénéfices cardiovasculaires clairs et il était bel et bien question d'une association à un risque accru de thrombose et de cancer du sein. Au cours de la dernière décennie, une étude randomisée a clairement démontré que lorsqu'un traitement hormonal de substitution naturel faiblement dosé est initié à un stade précoce de la ménopause, il existe tout de même des bénéfices clairs, notamment moins de maladies cardiovasculaires, moins de risque de démence, moins de risque d'ostéoporose et une qualité de vie significativement accrue. Aujourd'hui, on peut affirmer sans équivoque qu'il existe un consensus au sein du groupe d'experts selon lequel un traitement hormonal de substitution est préférable pour toutes les femmes souffrant de plaintes liées à la ménopause.

La référence médicale: La ménopause et plus spécifiquement les symptômes vasomoteurs sont associés à un risque cardiovasculaire accru. Que dit la littérature récente à ce sujet ?

Le professeur Herman Depypere: Les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et transpiration excessive) sont les plus fréquents pendant la période de transition ménopausique et les premières années de la ménopause. Ces symptômes ne sont toutefois pas le principal facteur concernant le risque cardiovasculaire chez la femme ménopausée. Une instabilité vasomotrice, avec notamment des bouffées de chaleur, est observée chez plus de 70% des femmes ménopausées, mais c'est toujours l'hypertension – qui n'est très souvent pas diagnostiquée ni traitée chez la femme – qui est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Dans une moindre mesure, une dyslipidémie, avec notamment une concentration accrue de cholestérol LDL, entraîne également une augmentation du risque cardiovasculaire. Les femmes qui ont développé de l'hypertension ou une pré-éclampsie pendant la grossesse sont particulièrement sensibles aux maladies cardiovasculaires à l'âge de la ménopause.

La référence médicale: Que disent les recommandations internationales à propos du traitement hormonal de substitution actuel pour traiter les plaintes liées à la ménopause ?

Le professeur Herman Depypere: Les recommandations internationales récentes sur le traitement hormonal de substitution sont assez univoques. Les hormones bio-identiques naturelles sont préférables comme traitement pour les femmes souffrant de plaintes liées à la ménopause – c'est-à-dire 60 à 70% de toute la gent féminine. Contrairement au passé, un traitement hormonal de substitution moderne se compose d'hormones naturelles faiblement dosées et est initié à un stade précoce de la ménopause. Alors qu'autrefois, la règle consistait à administrer le traitement hormonal de substitution le moins de temps possible, plusieurs recommandations stipulent déjà que si une femme se sent bien avec le traitement hormonal de substitution, il n'y a pas de raison impérieuse d'arrêter celui-ci.

La référence médicale: L'association entre le traitement hormonal de substitution et le cancer du sein est-elle encore justifiée ?

Le professeur Herman Depypere: Cette association a été faite en 2002, à la publication des résultats de l'étude *Women's Health Initiative* (étude WHI). Comme je l'ai dit, les femmes de cette étude ont reçu un traitement hormonal de substitution synthétique hautement dosé et l'on a observé chez elles une légère augmentation du risque de cancer du sein. L'ordre de grandeur de cette augmentation de risque est comparable au risque accru de cancer du sein en cas de consommation quotidienne de 1 à 2 verres d'alcool ou de prise de poids de 5 kg. Dans des recherches ultérieures, l'étude WHI a constaté



que presque tous (96%) les cas de cancer du sein découverts ou apparus au cours de l'étude étaient déjà présents au préalable. Un fait remarquable était dès lors que pendant le suivi à long terme de l'étude WHI, aucune différence significative au niveau de la mortalité due au cancer du sein n'a été notée dans le groupe recevant le traitement hormonal de substitution par rapport au groupe recevant le placebo. En d'autres termes, nous savons qu'un traitement hormonal de substitution n'induit pas le cancer du sein. Dans le cadre du traitement hormonal de substitution hautement dosé, nous constatons bel et bien que le développement du cancer du sein s'exprime un peu plus tôt. Sur une période prolongée, le risque de cancer du sein est similaire chez les femmes qui reçoivent ou non un traitement hormonal de substitution. Le traitement hormonal de substitution naturel de plus en plus utilisé s'avère en outre sans danger pour le sein. Une étude complémentaire est encore nécessaire, mais les résultats préliminaires révèlent que certaines préparations hormonales peuvent réduire aussi bien l'apparition de plaintes vasomotrices que le risque de cancer du sein.

La référence médicale: Quelles sont vos recommandations personnelles sur le traitement hormonal de substitution pour la pratique clinique ?

Le professeur Herman Depypere: Ma recommandation est très simple. Si une femme présente des plaintes liées à la ménopause ou vasomotrices, il faut lui administrer un traitement hormonal de substitution. Très souvent, les plaintes de la ménopause ne sont pas reconnues. Les femmes ménopausées cherchent souvent de l'aide pour des palpitations, une raideur des articulations, la fatigue ou des troubles du sommeil et re-

çoivent un traitement spécifique à cet effet, alors qu'il suffit parfois d'initier un traitement hormonal de substitution. Les plaintes liées à la ménopause vont en effet bien au-delà des bouffées de chaleur. Dans mon cabinet, je suis encore trop souvent confronté à des femmes qui ont des raideurs au niveau des articulations et qui ont été au départ entièrement dépitées par un rhumatologue, alors qu'il s'agissait d'un problème purement hormonal, et non articulaire. Dans diverses études cliniques, nous sommes en train d'évaluer s'il est judicieux de mettre en œuvre un traitement hormonal de substitution chez les femmes sans plaintes de la ménopause. Aujourd'hui, il est toutefois trop tôt pour se prononcer sur la question.

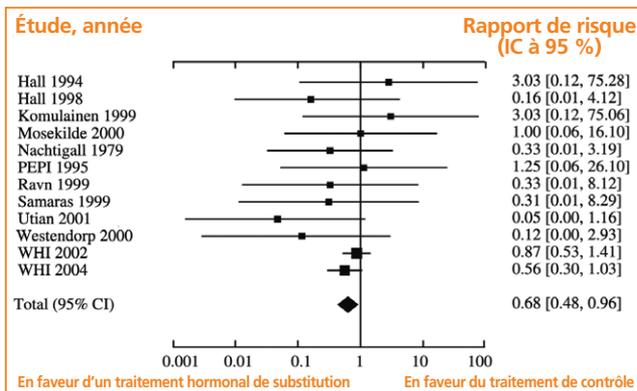
La référence médicale: Quelle est la place du traitement hormonal de substitution transdermique ?

Le professeur Herman Depypere: Grâce à l'administration transdermique d'un traitement hormonal de substitution sous forme de spray, de patchs ou de gel, on évite un effet first pass dans le foie. De ce fait, ce traitement est nettement moins lourd pour le foie et on note beaucoup moins de problèmes de coagulation. Je privilégie également une administration transdermique d'hormones naturelles parce que cette méthode correspond davantage à la physiologie normale et est très conviviale.

La référence médicale: Le professeur Angela Maas a conclu dans une publication récente dans The European Heart Journal qu'un traitement hormonal de substitution transdermique a un effet cardioprotecteur chez les femmes lorsqu'il est initié au début de la ménopause. Partagez-vous cet avis ?

Le professeur Herman Depypere: Je suis en effet d'accord avec la thèse très étayée d'Angela Maas, qui est experte dans ce domaine en tant que cardiologue. L'œstrogène régule la réactivité vasculaire, la pression artérielle, la fonction endothéliale et le remodelage cardiaque. Cela contribue à freiner le développement de l'athérosclérose. Des taux d'œstrogènes plus faibles dès le début de la ménopause modifient la fonction vasculaire et augmentent le risque d'inflammation. La détérioration de la fonction endothéliale à un stade précoce de la ménopause contribue à la physiopathologie de l'athérosclérose. Dans sa publication, Angela Maas fait notamment référence à une méta-analyse de 23 études cliniques randomisées démontrant que les femmes qui reçoivent un traitement hormonal de substitution, lorsqu'elles ont moins de 60 ans ou dans les 10 ans suivant le début de la ménopause, présentent une diminution significative (> 30%) de l'infarctus du myocarde ou de la mortalité cardiovasculaire (Figure).² À ce jour, nous ne pouvons pas encore identifier le sous-groupe de femmes tirant le maximum de bénéfices d'un traitement hormonal de substitution. Une étude clinique complémentaire apportera certainement une réponse définitive à cette question dans un avenir proche.

Cet article a été réalisé avec le soutien de Gedeon Richter Benelux



Rapport de risque pour la maladie coronarienne associée à un traitement hormonal de substitution: études auprès de femmes plus jeunes (<60 ans).²

Références

1. Maas A, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. European Heart Journal 2021; 42: 967-984.
2. Salpeter SR, et al. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. J Gen Intern Med 2006; 21: 363-366.

57TH ANNUAL MEETING
VIRTUAL EASD 2021
 27 september - 1 october 2021

En partenariat avec
mediQuality
 from Medscape

Effets sexo-dépendants de deux régimes chez des patients prédiabétiques à haut risque

Pendant plus de 50 ans, les régimes à faible teneur en graisses ont été préconisés dans le cadre de la prévention du diabète. Aujourd'hui, un régime de type méditerranéen, pauvre en glucides, est considéré comme étant au moins comparable, voire supérieur au régime pauvre en graisses, pour réduire les risques cardiovasculaires... Les données relatives aux sexes sont néanmoins limitées.

Caroline Vrancken

Les facteurs de risque affectent différemment les femmes et les hommes. De ce fait, les études devraient évaluer les résultats métaboliques induits par un régime alimentaire en tenant compte du sexe. C'est dans ce contexte qu'une équipe de chercheurs a analysé les données de la cohorte de l'étude DiNA-P (*Diabetes Nutrition Algorithms in Prediabetes*) qui a comparé les résultats de régimes individualisés en deux phases, à faible teneur en glucides et en graisses. Les résultats de leur analyse en fonction du sexe ont été présentés lors de l'EASD 2021.

Cette cohorte incluait 267 patients prédiabétiques à haut risque, identifiés par une HGPO (*Hyperglycémie provoquée par voie orale*). Le risque élevé était défini comme un déficit de sécrétion d'insuline et/ou une stéatose hépatique insulino-résistante. Ces patients âgés en moyenne de 59 ± 10 ans, avec un IMC de $32,5 \pm 6,2$ kg/m² ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour suivre

un régime pauvre en glucides ou pauvre en graisses. Les patients ont subi une intervention diététique hypocalorique initiale (1200 à 1500 kcal/j) pendant trois semaines (<40 g de glucides vs <30 kcal% graisse), suivie d'une phase de maintien modérée (1500 à 1800 kcal; <40 kcal% glucide + des suppléments en PUFA vs <30 kcal% graisse) pendant 49 semaines. Les examens de suivi incluaient des HGPO, des analyses de routine, une évaluation anthropométrique ainsi que la quantification de la graisse corporelle et de la graisse hépatique.

A l'inclusion, tant les hommes que les femmes présentaient un profil prédiabétique typique. Il y avait certaines différences évidentes entre les deux groupes avec, chez les hommes, une tension artérielle, un ratio LDL/HDL et un taux d'acide urique plus élevés, et chez les femmes, une augmentation du taux de CRP.

Durant la première phase de 3 semaines, tant les hommes que les femmes ont

atteint leurs objectifs diététiques. Les résultats ont révélé une forte amélioration de la teneur en graisse hépatique dans les 4 groupes. Durant cette première phase, les femmes qui suivaient un régime pauvre en glucides ont eu de meilleurs résultats en termes de glycémie à jeun, de pression artérielle et de profil lipidique ; tandis que chez les hommes, les meilleurs résultats ont été observés chez ceux qui suivaient un régime pauvre en graisses, et incluaient la plus forte amélioration de la glycémie à 2h, ainsi que des améliorations de la CRP et du taux d'acide urique.

Après un an, les groupes suivant un régime à faible teneur en glucides ont réussi à respecter les objectifs diététiques, tandis que les groupes à faible teneur en graisses n'y sont pas parvenus. Dans l'ensemble, les améliorations métaboliques sont restées stables.

Les auteurs concluent que les résultats de leur étude ont mis en évidence des avantages à court terme des régimes étudiés avec une supériorité sexospécifique pour le régime pauvre en glucides chez les femmes et le régime pauvre en graisses chez les hommes. Au bout d'un an, les résultats anthropométriques et métaboliques ont pour la plupart été maintenus dans les deux groupes, bien que le régime pauvre en glucides ait été mieux suivi. Il est clair que les recommandations diététiques nécessitent davantage de données pour les hommes et pour les femmes. ■

Référence: d'après une présentation du Dr Stefan Kabisch (La Charité, Berlin) à l'EASD 2021-OP19-113

Effets des inhibiteurs du SGLT en fonction de la présence d'un DT2, d'une insuffisance cardiaque ou d'une maladie rénale chronique

Diverses études ont démontré l'effet favorable des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose (iSGLT) sur les résultats cardiovasculaires et l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2), d'insuffisance cardiaque et de maladie rénale chronique. L'absence ou la présence de ces trois maladies affecte-t-elle l'effet bénéfique des iSGLT sur la mortalité cardiovasculaire ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque?

C.V.



Pour répondre à cette question, le Dr Konstantinos Charalampidis de l'Université Aristote de Thessalonique, et ses collègues ont effectué une recherche systématique de la littérature dans Pubmed, Embase et la Cochrane Library jusqu'en mars 2021, pour identifier les essais randomisés comparant les résultats cardiovasculaires de différents iSGLT à ceux d'un placebo. Ils ont ensuite réalisé des méta-analyses à effets aléatoires synthétisant les données en sous-groupes selon le statut de la maladie au départ, à savoir la présence d'un diabète de type 2, d'une insuffisance cardiaque et d'une maladie rénale chronique minimum de stade 3A (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] <60 ml/min/1,73m²). Le critère principal d'évaluation était un critère composite composé des décès et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Au total, les chercheurs ont identifié dix études représentant un total de 75.533 patients. La période de suivi médiane allait de 9 mois à 4,2 ans. Les inhibiteurs du SGLT2 évalués étaient l'empagliflozine (deux essais), la dapagliflozine (trois essais), la canagliflozine (deux essais) et l'ertugliflozine (un essai), tandis que deux essais ont évalué la sotagliflozine, un double inhibi-

teur des co-transporteurs du sodium-glucose de types 1 et 2.

Analyse en fonction de la présence ou de l'absence de diabète de type 2

Dans l'ensemble (10 études), les iSGLT ont réduit les décès et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 24% (HR: 0,76; IC à 95%: 0,71-0,8). Chez les patients diabétiques, le HR était de 0,76 (0,71-0,81, 10 études) et chez les patients non diabétiques, il était de 0,75 (0,66-0,87; 3 études). La valeur P pour l'interaction entre les sous-groupes était de 0,96.

Analyse en fonction de la présence ou de l'absence d'insuffisance cardiaque

Dans l'ensemble (9 études), les iSGLT ont réduit les décès et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 24% (HR: 0,76; IC à 95%: 0,71-0,81). Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, le HR était de 0,75 (0,69-0,81, 9 études) et chez les patients sans insuffisance cardiaque, il était de 0,77 (0,67-0,88; 6 études). Le P pour l'interaction entre les sous-groupes était de 0,78.

Analyse en fonction de la présence ou de l'absence d'insuffisance rénale chronique

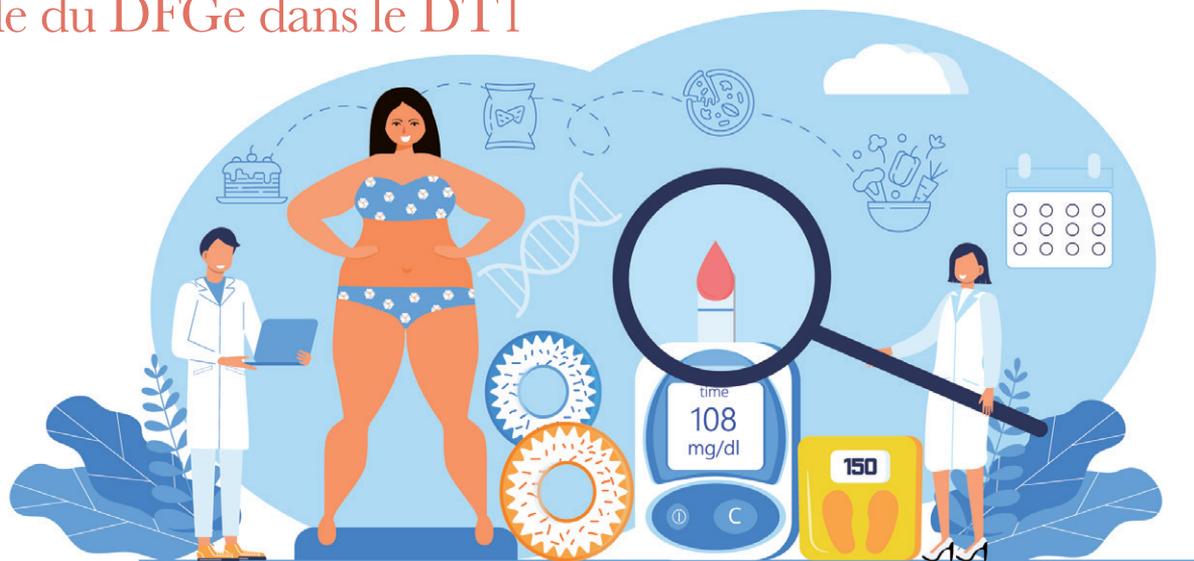
Dans l'ensemble (9 études), les iSGLT ont réduit les décès et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 24% (HR: 0,76; IC 95%: 0,70-0,81). Chez les patients ayant une fonction rénale altérée, le HR était de 0,73 (0,67-0,80, 9 études) tandis que chez les patients ayant un DFGe \geq 60 ml/min/1,73m², il était de 0,79 (0,70-0,88; 8 études). La valeur P pour l'interaction entre les sous-groupes était de 0,33.

Les chercheurs concluent que «Les inhibiteurs du SGLT ont réduit de manière systématique le critère composite de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez tous les adultes ayant des antécédents de diabète de type 2, d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale chronique.» ■

Référence:

Charalampidis K. et al., Meta-analysis of SGLT inhibitors on cardiovascular death or heart failure hospitalisation based on presence of type 2 diabetes, heart failure, or chronic kidney disease. EASD 2021 – SO2 62.

Association entre l'obésité centrale et le déclin rapide du DFGe dans le DT1



Une longue durée de la maladie accompagnée d'un mauvais contrôle glycémique augmente le risque de complications diabétiques tardives chez les patients atteints de diabète de type 1 (DT1). La FinnDiane Study avait pour objectif de mieux comprendre pourquoi une proportion non négligeable de patients DT1 développe une néphropathie diabétique avec un risque ultérieur de maladie macro-vasculaire et de décès prématuré. Cette cohorte a permis d'évaluer le lien entre l'obésité centrale et le déclin du débit de filtration glomérulaire estimé chez les adultes atteints de DT1.

Les personnes atteintes de DT1 et d'albuminurie ont un pourcentage de graisse viscérale plus élevé que les autres. L'IMC ne reflète pas toujours l'obésité centrale. A l'heure actuelle, le rapport taille-hauteur (WHtR) fournit la meilleure estimation de la graisse viscérale dans le diabète de type 1. Les données relatives au rôle de l'obésité centrale sur le déclin du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) dans cette population sont rares.

Pour mieux appréhender la problématique, les chercheurs ont analysé les données de 3.245 adultes, atteints de diabète de type 1, recrutés dans le cadre de la *Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study*.

Le DFGe basal a été mesuré endéans les 6 mois suivant la visite initiale, et au moins trois fois pendant un suivi d'au moins deux ans pour calculer la

pente du déclin du DFGe. Les patients ont ensuite été répartis en deux catégories : déclin rapide du DFGe (pente ≤ -3 ml/min/1,73m²/an) et déclin lent (pente > -3 ml/min/1,73m²/an).

L'analyse a révélé que, parmi les 3.245 patients, 503 (15,5%) ont présenté un déclin rapide du DFGe au cours d'un suivi médian de 12,0 ans. La pente médiane du DFGe dans le groupe à déclin rapide était de $-4,79$ ml/min/1,73m²/an, comparativement à $-0,59$ ml/min/1,73m²/an dans le groupe à déclin lent ($p < 0,001$).

Les patients qui ont connu une baisse rapide de leur DFGe étaient plus susceptibles d'être des hommes, d'être plus âgés, d'avoir une plus longue durée de diabète, un DFGe plus faible, un WHtR plus élevé, malgré un IMC similaire à celui du groupe avec un déclin plus lent du DFGe.

Le rapport WHtR était associé à un déclin rapide du DFGe (OR: 1,56; IC à 95%: 1,34-1,81) dans un modèle non ajusté, et dans un modèle ajusté en fonction du sexe (OR:1,47; IC à 95%: 1,26-1,73), mais pas après ajustement de toutes les variables.

Une autre analyse par catégorie d'indice de masse corporelle (IMC) a révélé, après ajustement pour toutes les variables, qu'il n'y avait pas d'association entre le rapport WHtR et le déclin rapide du DFGe chez les patients qui avaient un IMC faible ou normal. En revanche, le rapport WHtR était fortement associé au déclin rapide du DFGe chez les patients en surpoids ou obèses (OR: 1,41; IC à 95%: 1,06-1,89; p 0,019).

Les auteurs concluent: «*L'obésité centrale augmente le risque d'un déclin rapide du DFGe chez les adultes atteints de DT1 et ayant un IMC élevé. Par conséquent, le WHtR peut être un outil utile pour identifier les individus présentant un risque plus élevé de progression rapide de la maladie rénale diabétique dans cette population.*» ■

Références:

D'après une présentation de Parente E.B., EASD 2021 – SO 620.

The FinnDiane Study - <https://www.folkhalsan.fi/en/research/genetics/group-groop/>

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lenzetto 1,53 mg/dose, solution pour pulvérisation transdermique. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque spray libère 90 microdoses de spray transdermique, une solution contenant 1,53 mg d'œstradiol (équivalent à 1,58 mg d'œstradiol hémihydraté). Excipient à effet notoire : chaque spray contient 65,47 mg d'éthanol. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour pulvérisation transdermique. La solution est transparente, incolore à jaune pâle. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Traitement hormonal de substitution (THS) pour traiter les symptômes de déficit d'œstrogène chez les femmes ménopausées (chez les femmes âgées de moins de 60 ans ou ménopausées chirurgicalement, avec utérus ou hystérectomisées). L'expérience du traitement des femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : Lenzetto est administré une fois par jour, soit en tant que monothérapie soit dans le cadre d'un traitement séquentiel continu (lorsqu'il est combiné à un progestatif). Une vaporisation d'une dose calibrée est administrée une fois par jour sur la peau sèche et non amincie de l'avant-bras, comme dose de départ. La posologie peut être augmentée jusqu'à deux vaporisations d'une dose calibrée sur l'avant-bras, en fonction de la réponse clinique. L'augmentation de la posologie doit être basée sur le degré des symptômes de la ménopause de la patiente et doit s'effectuer uniquement après au minimum 4 semaines de traitement continu par Lenzetto. La dose quotidienne maximale est de 3 vaporisations d'une dose calibrée (4,59 mg/jour) sur l'avant-bras. L'augmentation doit être basée avec le médecin. Pour les patientes qui ont des difficultés pour appliquer la dose prescrite sur des zones distinctes, qui ne se chevauchent pas, situées sur le même avant-bras, Lenzetto peut également être appliqué sur l'autre avant-bras, ou sur des endroits situés sur la partie interne de la cuisse. Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la plus courte durée possible. Lorsque le degré de symptômes de la ménopause d'une patiente ne diminue pas après une augmentation de la dose, la patiente doit revenir à sa dose précédente. Les patientes doivent être réévaluées périodiquement, en fonction du tableau clinique (par ex., à 3 à 6 mois d'intervalle), pour déterminer si le traitement est toujours nécessaire. Lorsque des œstrogènes sont prescrits à une femme ménopausée non-hystérectomisée, il convient également d'ajouter au traitement un progestatif approuvé pour l'ajout au traitement par œstrogène afin de réduire le risque de cancer de l'endomètre. Seuls des progestatifs approuvés pour l'ajout au traitement par œstrogène doivent être ajoutés. **Chez les femmes non-hystérectomisées :** Chez les femmes non-hystérectomisées, le produit doit être associé à un progestatif approuvé pour l'ajout au traitement par œstrogène selon un schéma posologique séquentiel et continu ; l'œstrogène est administré en continu. Le progestatif est ajouté au minimum pendant 12 à 14 jours de chaque cycle de 28 jours, de manière séquentielle. Il convient de conseiller les patientes naïves de traitement et les patientes qui souhaitent modifier leur THS (cyclique, séquentiel ou combiné continu) sur la manière d'instaurer le traitement. Les femmes hystérectomisées ne doivent pas utiliser d'œstrogène est associé au progestatif, il est possible d'observer un saignement de privation. Un nouveau cycle de traitement de 28 jours est démarré sans observer de pause. **Chez les femmes hystérectomisées :** Sauf en cas de diagnostic antérieur d'endométriose, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif chez les femmes hystérectomisées. **Femmes en surpoids et obèses :** Des données limitées indiquent que la vitesse et le degré d'absorption de Lenzetto peuvent être réduits chez les femmes en surpoids et obèses. Durant le traitement, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de Lenzetto. La modification de la dose doit être discutée avec le médecin. **La population pédiatrique :** Il n'y a pas de données justifiant l'utilisation de Lenzetto dans la population pédiatrique. Une dose manquée : En cas d'oubli de dose, la patiente doit compenser la dose manquée dès qu'elle s'en souvient et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, elle doit sauter la dose manquée et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si une ou plusieurs doses sont manquées, une pulvérisation d'amorçage dans le capuchon est nécessaire. L'oubli d'une dose peut augmenter la probabilité d'un saignement intermenstruel et de pertes de sang. **Mode d'administration :** Le récipient doit être tenu en position verticale droite pour la vaporisation. Avant d'utiliser un nouvel applicateur pour la première fois, la pompe doit être amorcée en vaporisant trois fois dans le capuchon. La dose quotidienne correspond à une vaporisation sur la partie interne de l'avant-bras. Si la dose quotidienne prescrite est de deux ou trois vaporisations, celles-ci doivent être appliquées sur des zones adjacentes qui ne se chevauchent pas (côté à côté de 20 cm² sur la surface interne de la main entre le coude et le poignet, que l'on laisse sécher pendant environ 2 minutes. Les femmes doivent couvrir le site d'application avec un vêtement si une autre personne est susceptible d'être en contact avec cette zone de la peau après que le spray ait séché. Le site d'application ne doit pas être lavé pendant 60 minutes. Ne pas laisser une autre personne toucher le site d'application dans les 60 minutes suivant la vaporisation. Ne pas laisser les enfants entrer en contact avec la zone du bras où Lenzetto a été vaporisé. Si un enfant entre en contact avec la partie du bras sur laquelle Lenzetto a été vaporisé, laver la peau de l'enfant avec du savon et de l'eau dès que possible. Ne pas laisser les animaux domestiques lécher ou toucher le bras sur lequel Lenzetto a été vaporisé. Les petits animaux sont particulièrement sensibles à l'œstrogène contenu dans Lenzetto. Contacter un vétérinaire si un animal domestique montre des signes d'élargissement des mamelles/mamelons et/ou de gonflement de la vulve, ou tout autre signe de maladie. Des études suggèrent que le rapport à une application sur la surface interne de l'avant-bras, l'absorption d'œstradiol est identique pour une application de Lenzetto sur la peau de la cuisse, mais inférieure pour une application sur la peau de l'abdomen. Si le produit est utilisé conformément aux instructions, quelle que soit la forme ou le motif de vaporisation sur la peau, chaque bouffée délivrera la même quantité d'ingrédient sur la peau. **Température élevée de la peau :** L'effet d'une augmentation de la température ambiante sur Lenzetto a été étudié et aucune différence clinique pertinente au niveau du degré d'absorption de Lenzetto n'a été observée. **Toutefois,** Lenzetto doit être utilisé avec précaution dans des conditions de températures extrêmes, comme dans un sauna ou lors d'un bain de soleil, par exemple. **Application d'un écran solaire :** En cas d'application d'un écran solaire environ une heure après l'administration de Lenzetto, l'absorption d'œstradiol peut diminuer de 10%. Lorsqu'un écran solaire a été appliqué environ une heure avant le Lenzetto, aucun effet sur l'absorption n'a été observé. **CONTRA-INDICATIONS :** Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (par ex., cancer de l'endomètre) connues ou suspectées; Hémorragie génitale non diagnostiquée; Hypertension artérielle non traitée; Thrombose veineuse artérielle ou présente (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire); Troubles thrombophiliques connus (par ex., déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine); Maladie thrombo-embolique artérielle aiguë ou récente (par ex., angor, infarctus du myocarde); Maladie hépatique aiguë, ou antécédent de maladie hépatique tant que les résultats des analyses de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux; Porphyrie; Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo de 12 semaines sur Lenzetto menée auprès de 454 femmes, 80 à 90 % des femmes randomisées pour recevoir la substance active ont reçu au moins 70 jours de traitement et 73 à 85 % des femmes randomisées pour recevoir un placebo ont reçu au moins 70 jours de traitement. Les événements indésirables sont classés en fonction de la classe d'organes et de leur fréquence, selon la convention de fréquence du MedDRA : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/100$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/1000$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/10000$), très rare ($< 1/10000$). **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Humeur dépressive, insomnie. Rare : Anxiété, diminution de la libido, augmentation de libido. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalée. Peu fréquent : Etourdissements. Rare : Migraine. **Affections oculaires :** Peu fréquent : Troubles visuels. Rare : Intolérance aux lentilles de contact. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Vertige. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : Palpitations. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hypertension. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Douleur abdominale, nausées. Peu fréquent : Diarrhée, dyspepsie. Rare : Ballonnements, vomissements. **Affections de la peau et des annexes cutanées :** Fréquent : Eruption cutanée, prurit. Peu fréquent : Erythème noueux, urticaire, irritation cutanée. Rare : Hirsutisme, acné. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Peu fréquent : Myalgie. Rare : Spasmes musculaires. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Fréquent : Douleur mammaire, tension mammaire, saignement utérin/vaginal notamment « spotting ». Peu fréquent : Décoloration mammaire, écoulement mammaire, polype cervical, hyperplasie endométriale, kyste ovarien, vaginitis. Rare : Augmentation du volume mammaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'ad-**

ministration : Peu fréquent : Œdème, douleur au niveau des aisselles. Rare : Fatigue. **Investigations :** Fréquent : Augmentation du poids, Diminution du poids. Peu fréquent : Augmentation du taux de gamma-globulines, augmentation du taux de cholestérol sanguin. **De plus,** dans le cadre de la surveillance après commercialisation, les événements indésirables suivants ont été signalés. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Alopecie, chloasma, décoloration de la peau. **Risque de cancer du sein :** Une augmentation de 2 fois supérieures du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes suivant un traitement œstro-progestatif pendant plus de 5 ans. L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives. Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement. Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après. Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives : Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²) : **Age au début du THS (ans) ; incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans) ; Risque relatif ; Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans :** par rapport à une utilisation de base d'œstrogène seuls : 1,2. **Association œstroprogestative - 50 ; 13,3 ; 1,6 ; 8,0.** * Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²). Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein varierait proportionnellement. **Étude WHI aux États-Unis - Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans d'utilisation ; Plage d'âges (années) ; Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans ; Risque relatif et IC à 95 % ; Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %) :** Traitement uniquement à base d'œstrogène (œstrogènes conjugués équins, CEE) - de 50 à 79 ; 21 ; 0,8 (0,7 à 1,0) ; -4 (-6 à 0) ; 7. **Étude WHI - CEE + progestatif acétate de méthyle (AM) - 50 ; 13,3 ; 1,6 ; 8,0.** * Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²). Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein varierait proportionnellement. **Étude WHI aux États-Unis - Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans d'utilisation ; Plage d'âges (années) ; Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans ; Risque relatif et IC à 95 % ; Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %) :** Traitement uniquement à base d'œstrogène (œstrogènes conjugués équins MPA : médroxyprogesterone acétate). **Risque de cancer de l'endomètre : Femmes ménopausées non-hystérectomisées :** Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 cas pour 1 000 femmes non-hystérectomisées et n'utilisant pas de THS. Chez les femmes non-hystérectomisées, l'utilisation d'un THS uniquement à base d'œstrogène n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre. Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement uniquement à base d'œstrogène et de la dose d'œstrogène, et variait entre 5 et 58 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans. L'ajout d'un progestatif au traitement uniquement à base d'œstrogène pendant au minimum 12 jours par cycle, permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant cinq ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 (0,8 à 1,2)). **Cancer ovarien :** L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué. Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans. **Risque de thromboembolie veineuse :** Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux (TEV), c'est-à-dire, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS. Voici les résultats des études WHI : **Études WHI - Risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement ; Plage d'âges (années) ; Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans ; Risque relatif et IC à 95 % ; Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS :** Œstrogène par voie orale uniquement - de 50 à 59 ; 7 ; 1,2 (0,6 à 2,4) ; 1 (0,1). **Traitement œstro-progestatif par voie orale ; de 50 à 59 ; 4 ; 2,3 (1,2 à 4,3) ; 5 (1 à 13).** **Étude chez des femmes hystérectomisées :** **Risque de maladie coronarienne :** Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS œstro-progestatif au-delà de 60 ans. **Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :** Le traitement œstro-progestatif et le traitement uniquement à base d'œstrogène sont associés à une augmentation d'1,5 fois du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS. Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge. **Études WHI combinées - Risque additionnel d'accident vasculaire cérébral :** sur 5 ans de traitement ; **Plage d'âges (années) ; Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans ; Risque relatif et IC à 95 % ; Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS :** de 50 à 59 ; 8 ; 1,3 (1,1 à 1,6) ; 3 (1 à 5). *** Aucune distinction n'a été faite entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques hémorragiques.** Les effets indésirables suivants ont également été rapportés lors de l'administration d'un traitement œstrogénique et/ou progestatif : angio-œdème, réactions anaphylactoides/anaphylactiques, intolérance au glucose, dépression mentale, troubles de l'humeur, irritabilité, exacerbation de la chorée, exacerbation de l'épilepsie, démence, exacerbation de l'asthme, icterre cholestatique, augmentation de l'incidence de calculs biliaires, pancréatite, extension des hémangiomes hépatiques, chloasma ou mélasma, pouvant persister après l'arrêt du médicament ; érythème polymorphe, éruption hémorragique, perte des cheveux, arthralgies, galectorémie, changements fibroscytiques du sein, augmentation de la taille des léiomyomes utérins, modification dans la quantité de sécrétion du col de l'utérus, modifications au niveau d'un ectropion cervical, candidose vaginale, hypertension artérielle (non systolique). **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent tout effet indésirable suspecté via Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.notifieuneffetindesirable.be. e-mail : adr@agg-amfp.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre Les Bains NANCY CEDEX. Tél. : (+33) 3 83 65 60 87. Fax : (+33) 3 83 65 61 33. E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél. : (+352) 2478 5592. Fax : (+352) 2479 961. E-mail : pharm@amts.lux. E-mail : pharm@amts.lux pour formuler une : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., H-1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE482426. **STATUT LÉGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** Date d'approbation : 03/2021.

PP : 13,00 €

1^{er} spray transdermique pour les symptômes de la ménopause



Lenzetto®
Spray de Go

Traitement des symptômes de déficit d'œstrogène chez les femmes ménopausées

GEDEON RICHTER
Health is our mission

1,53 mg/dose
solution pour pulvérisation transdermique
1,53 mg/dose
solution pour pulvérisation transdermique
1,53 mg/dose
transdermique Spray Lösung
œstradiol/œstrol/œstradiol
6,5 ml (56 verstärkungen/Sprühinjektion)

NEP/DAEST/LUPFR, date de création: 10/2021. E.H. Isabelle de Walsche, Groot-Bijgarden, Belgium

Médecins et pharmaciens «de la Cour»



Fürstliche Familien-Vereinigung in Schloss Berg.

Charles Bernhöft No 218.

De tout temps princes et régnants honoraient leurs vassaux en décernant des titres étincelants et gonflés, des appellations qui entretenaient les jalousies et satisfaisaient la vanité des porteurs sans causer de frais aux trésoreries des donateurs. Le Luxembourg, toujours à plusieurs centaines de kilomètres de distance des centres administratifs et d'intrigues - Bruxelles, Vienne - était plutôt à l'abri de cette chasse aux titres si caractéristique de l'aristocratie et de la haute bourgeoisie. Tout changea en 1853, quand un représentant permanent du roi grand-duc débarqua à Luxembourg.

Dr Henri Kugener

La Cour de Vienne avait employé en 1723 une trentaine de personnes pour ses services sanitaires: plusieurs Leibmedici, huit „kaiserliche Hofärzte“, plusieurs chirurgiens personnels et de la Cour, un chirurgien de chasse et un chirurgien-dentiste. Un pharmacien de la Cour oeuvrait dans la pharmacie de la Cour. La Cour de Luxembourg n'en sera qu'une triste copie, une mauvaise imitation ...

Les médecins de la Cour

- Johann Mathias Edouard Mayrisch (1825-1873) est le premier médecin de la Cour connu de nom du Prince Henri des Pays-Bas. „Am 21. Juni 1873 starb zu Trier in Ausübung

seines humanen Amtes der Arzt Johann Mathias Eduard Mayrisch, im Alter von 47 Jahren. Geboren am 29. September 1825 zu Echternach, verlegte er sich frühzeitig mit großem Eifer auf das Studium der Medizin, welche er später bis zu seinem frühen Tode mit derartigem Erfolge zu Eich ausübte, daß sogar Prinz Heinrich der Niederlande ihn zu seinem Leibarzte und zu seinem Hofarzte ernannte“ (Luxemburger Wort, 21 juin 1889).

- Edouard Aschman (1820-1881) établi à Luxembourg depuis 1843, était médecin de la Cour si nous croyons une publicité parue dans la presse luxembourgeoise „früh. Hofarzt“ (Escher Tageblatt, 7 novembre

1929). Il est vrai que le titre n'apparaît pas dans les nombreuses nécrologies publiées dans les quotidiens en décembre 1881.

- Paul Koch (1842-1902) fut nommé „Hofarzt“ en 1891 sous le grand-duc Adolphe, au pouvoir depuis novembre 1890.
- Josef Kintgen (1868-1915) fut nommé en 1908 sous Guillaume IV., au pouvoir depuis novembre 1905.
- Josef Delahaye (1875-1940) fut nommé en 1917 sous Marie-Adélaïde, au pouvoir depuis février 1912.
- Un nom émerge au moment du mariage de la grande-duchesse Charlotte: „An der Feier in der Kathedrale nahmen auch zahlreiche

Hofbeamte teil, darunter die Hofärzte Aloys Decker, de la Haye und Schumacher" (Luxemburger Wort, 7 novembre 1919). Sans prénom "Schumacher" pose problème. En fait il s'agissait de Prosper Schumacher (1878-1941) de Ettelbruck, comme il ressort d'un article paru en 1945 (Obermosel-Zeitung, 27 novembre 1945). Etabli à Ettelbruck depuis 1904, il était directeur du sanatorium de Feulen depuis 1915.

- Lucien Buffet (1861-1941), directeur de l'hospice central de Ettelbruck depuis 1905, fut nommé médecin de la Cour à Colmar-Berg à une date inconnue (Obermosel-Zeitung, 28 janvier 1922).
- J.-Pierre Ecker (1869-1929) établi comme médecin généraliste à Bissen à partir de 1898, fut nommé médecin de la Cour à Colmar-Berg en 1920. Permettez une remarque au sujet de ces deux derniers médecins. "A l'occasion de l'anniversaire de sa naissance la Grande-Duchesse a nommé M. le Dr. Buffet directeur de l'établissement de Pontalize (Ettelbruck) commandeur de 2^{ème} classe de l'ordre d'Adolphe de Nassau. (M. Buffet a été médecin de la Cour de Colmar-Berg pendant de longues années). En outre la croix de chevalier de 1^{ère} classe a été conférée à M. le Dr J.-P. Ecker, de Bissen, médecin de la Cour de Colmar-Berg" (L'Indépendance luxembourgeoise, 25 janvier 1922) - faut-il faire une différence entre Cour (tout court) et Cour de Colmar-Berg ? Deux médecins de la Cour coexistaient simultanément, en effet, le premier responsable pour le Palais de Luxembourg et le deuxième pour la résidence de Colmar-Berg, une dualité qui apparaît également dans le prochain article: „Außer der großherzoglichen Fami-

lie und den Hofchargen wohnten dem hl. Akte der Taufe der großh. Prinzessin Marie Adelheid bei: Seine Excellenz der päpstliche Internuntius Mgr. Micara, Hr. Staatsminister Reuter, Hr. Generaldirektor Bech, die HH. Hofärzte Dr. Ecker Bissen und Dr. Delahaye Luxemburg und Hr. Bürgermeister Wagner Colmarberg" (Luxemburger Wort, 27 mai 1924). A noter que le Dr. Ecker n'assistait plus au baptême de la princesse Alix en août 1929 (Luxemburger Wort, 27 août 1929), il était décédé fin avril.

- Après la mort du docteur Delahaye en 1940, Jean Faber (1892-1959) établi à Eich depuis 1920 et attaché à la clinique de Eich, président de la Société des sciences médicales depuis 1933, fut nommé en 1945.
- François d'Huart (1915-1970) établi comme chirurgien à Luxembourg depuis 1947 et attaché à la clinique Ste. Zithe, fut nommé en 1949 - tous ces titres, répartis judicieusement sur les divers centres médicaux et les disciplines de notre art, furent conférés par la grande-duchesse Charlotte, au pouvoir depuis janvier 1919.
- André Beissel (1919-2004) établi comme spécialiste pour maladies internes depuis 1950 et attaché à la clinique Ste. Elisabeth, fut nommé en 1969 par le grand-duc Jean, au pouvoir depuis novembre 1964.
- Le titre de "médecin de la Cour" fut décerné à Emile Gretsch (1908-2004) le 23 juin 1980 au moment de la fête nationale pour le remerciement des services rendus lors de 5 accouchements princiers au château de Betzdorf entre 1954 et 63.

N'oublions pas deux médecins de la Cour bavarois, qui gravitaient autour de

la résidence princière de Hohenbourg:

- „Münchener Blätter melden: Die Bewilligung zur Annahme und zum Tragen des Ritterkreuzes des grossh.-luxemburgischen Ordens der Eichenlaubkrone wurde dem praktischen Arzt Dr. Sebastian Gröschlin Lenggries erteilt" (Echternacher Anzeiger, 12 avril 1906). Gröschl avait traité Guillaume IV à Lenggries en 1906 et l'avait accompagné à Luxembourg en 1912 pour l'assister dans sa dernière maladie: „Gestern morgen nach 11 Uhr hatte der Schwere Kranke einen sehr ernstesten Schwächeanfall; doch gelang es den Bemühungen des Hofarztes, Dr. Gröschl, dem Kranken Linderung zu verschaffen. Das Aussehen war trotz der Nähe des Todes immer noch verhältnismäßig gut" (Luxemburger Wort, 26 février 1912).
- „Sterbefall. Wir lesen in den ‚M.N.N.‘: „Der k[öniglich].b[ayerische]. Hofrat, großh. luxemb. Hofarzt, langjähriger prakt. Arzt in Mittenwald, Dr. Alfred Mayer, dessen hervorragende Verdienste vielfache Anerkennung gefunden haben, ist am 3. April gestorben" (Luxemburger Wort, 5 avril 1910). Il était né le 12 décembre 1854 et avait été nommé médecin de la Cour grand-ducale le 12 mars 1909.

Un médecin de la Cour, un médecin personnel du monarque et un médecin-dentiste assuraient la santé de leurs illustres patients au Palais de Luxembourg aussi bien qu'au château de Berg. CP Bernhoeft n°218, 1897.

Les médecins personnels

La notion de "médecin de la Cour" diffère sensiblement de celle de "médecin personnel" - la première étant un titre plutôt honorifique, la deuxième désignant un médecin en chair et en os que le commun des mortels appellerait "médecin de famille".

Le premier médecin personnel que je vous présente était un baron: „Everard, Freiherren. Am 10. März 1865

«Un médecin de la Cour, un médecin personnel du monarque et un médecin-dentiste assuraient la santé de leurs illustres patients au Palais de Luxembourg aussi bien qu'au château de Berg.»

wurde Monsieur E., Leibarzt weiland Sr. Maj. des Königs Wilhelm II. der Niederlande von K[önig]. Wilhelm III. in den Luxemburgischen Freiherrnstand (obgleich aus Flandern gebürtig) erhoben“ (Gritzner, Luxemburger Adel, Nürnberg 1871 p.4). Le baron Pierre Florent Joseph Everard (1795-1868) “premier médecin de S.M. le roi des Pays-Bas”, mourut à Bruxelles le 5 mars 1868 à l'âge de 73 ans (Journal de médecine, de chirurgie et de pharmacologie, vol 46; p.389, 1868). Il avait été fait baron luxembourgeois par le Roi Guillaume II en 1865 avec un blason „aux armes d'azur à une étoile à 8 rais d'argent“, sans qu'il y ait eu un quelconque rapport avec le grand-duché de Luxembourg.

Voici trois médecins personnels aux origines luxembourgeoises qui avaient gardé un rapport bien direct avec le pays:

- Johann Mathias Edouard Mayrisch (1825-1873) était médecin personnel du Prince Henri des Pays-Bas (Obermosel-Zeitung, 7 mars 1928) en plus de son statut de médecin de la cour (Luxemburger Wort, 21 juin 1889).
- Gustave Fonck (1835-1922) établi à Luxembourg-Ville comme médecin généraliste à partir de 1858, directeur de la Maternité du Pfaffenthal à partir de 1877, assistait son prince mourant „Der Prinz athmete mit Schwierigkeit. Neben dem Krankenbette fand ich die Prinzessin, Hrn. Dr. Fonck, den Leibdiener und die beiden Kammerfrauen der Prinzessin. (...) hauchte der Prinz seine edle Seele aus, und zwar, nach dem Bericht der Aerzte, in Folge eines Hirnschlages. Niemand hatte das Krankenzimmer verlassen“ (K. Arendt, Heinrich, Prinz der Niederlande. Luxemburg 1879 p.44-45). “Ancien Médecin de S.A. Mgr. le Prince Hen-

ri des Pays Bas“ (Luxemburger Wort, 18 avril 1922).

- „Großherzoglicher Leibarzt. S. Kgl. Hoheit hat den Hofarzt Hrn. Dr. Paul Koch zu seinem Leibarzt ernannt“ (Obermosel-Zeitung, 30 juillet 1897). „Ueber das Befinden Sr. Kgl. Hoh. des Großherzogs theilt das Hofmarschallamt mit: Allgemeinbefinden relativ gut. Luxemburg, 6. Juni 1898. Leibarzt Dr. Koch - Dr. Alesch“ (Luxemburger Wort, 6 juin 1898). „Der Krankheitsbericht von gestern lautet: Allgemeinbefinden relativ gut. Leibarzt Dr. Koch - Dr. Alesch“ (Obermosel-Zeitung, 7 juin 1898). „Unfall des Großherzogs. Ueber das Befinden S. Kgl. H. des Großherzogs teilte das Hofmarschallamt am 17. Juni mit : Vor einigen Tagen bei S.K.H. dem Großherzoge aufgetretene bronchitische Erscheinungen (Entzündung der Atmungswege) haben abgenommen. Allgemeinbefinden andauernd zufriedenstellend. Leibarzt Dr. Koch - Dr. Alesch“ (Obermosel-Zeitung, 21 juin 1898). „Ueber das Befinden S.K.H. des Großherzogs theilt das Hofmarschallamt mit: Besserung dauert an. Dr. Alesch - Leibarzt Dr. Koch“ (Luxemburger Wort, 29 juin 1898). „Auszeichnung. S.K.Hoheit der Großherzog hat seinen Leibarzt Hrn. Dr. Koch zum Offizier und den mitbehandelnden Arzt Herrn Dr. Alesch zum Ritter im Orden der Eichenlaubkrone ernannt“ (Obermosel-Zeitung, 26 juin 1898). Puisqu'Adolphe de Nassau était grand fumeur enclin à la laryngite, le choix de l'otorhinologue Paul Koch (1842-1902) comme médecin privé n'était pas une mauvaise idée!

Victor Alesch (1845-1917) établi à Luxembourg comme médecin généraliste dès 1871, immortel pour ses blagues crues et sarcastiques, n'a été à

aucun moment ni médecin de la cour ni médecin personnel du grand-duc Adolphe qui, il est vrai, l'appela à plusieurs reprises à son chevet.

Les médecins-dentistes de la Cour

Le premier de nos dentistes était médecin-dentiste personnel du grand-duc Adolphe: „Im Jahre 1891 ernannte ihn Großherzog Adolf zu seinem Zahnarzt“ (Ons Hémecht, 1 janvier 1909 p.11). Le 10 juillet 1892 le grand-duc se faisait traiter par „son“ médecin-dentiste : „Am verfl. Sonntag fuhr S.K.H. der Großherzog im Regierungsgebäude vor und consultirte all da Hrn. Zahnarzt Weber wegen eines Zahnleidens“ (Obermosel-Zeitung, 12 juillet 1892). François-Josef Weber (1856-1908) pratiquait à Luxembourg-Ville depuis 1879 - un homme aux multiples talents - sténotypiste de la Chambre, professeur pour la langue italienne à l'Ecole industrielle, consul d'Italie et vice-consul d'Espagne, poète “au service de bonnes causes” (Luxemburger Wort, 7 août 1891) ...

Les deux autres étaient médecin-dentiste de la Cour:

- Aloyse Decker (1866-1954) était médecin-dentiste à Luxembourg-ville depuis 1891 et portait le titre de „Hofzahnarzt“ depuis juillet 1912: „Hofnachricht. I.K.H. die Großherzogin hat dem Zahnarzt Herrn Alois Decker in Luxemburg den Titel Großherzoglich Luxemburgischer Hofzahnarzt verliehen. (Vom Hofmarschallamt mitgeteilt)“ (Obermosel-Zeitung, 5 juillet 1912).
- Un deuxième médecin-dentiste portait le titre à la même époque: „An den Folgen eines Schlaganfalles verschied gestern abend Herr Hofzahnarzt André Gruber, Bürgermeister der Stadt Diekirch“ (Luxemburger Wort, 13 février 1928). André Gruber (1869-1926) pratiquait depuis 1896 - je n'ai pas réussi à trouver la date de sa nomination comme médecin-dentiste de la Cour.

«La notion de «Pharmacie de la cour» respectivement de «Hofapotheke» fut introduite lors de l'installation d'un prince régent à Luxembourg peu après 1880.»



AXURA® 20 mg 1x par jour

**AXURA®. Vous-même plus longtemps.
Ensemble plus longtemps.**

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

Axura® 10 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 10 mg. Axura® 20 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine. Excipients à effet notoire: sorbitol E420 (100 mg/millilitre), potassium (0,5 mg/millilitre). Indication thérapeutique: traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Posologie et mode d'administration*: le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. Axura doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés et la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Adultes: la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. A partir de la 4^e semaine, traitement à la dose d'entretien recommandée soit 20 mg par jour. Insuffisance rénale modérée: 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Insuffisance rénale sévère: 10 mg par jour. Insuffisance hépatique sévère: non recommandé. Contre-indications: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*: prudence chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque d'épilepsie. L'association aux antagonistes NMDA doit être évitée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*: L-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, dantrolène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphan, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyle hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des événements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les événements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage*. Propriétés pharmacodynamiques*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg; Vd = 10 l/kg; 45 % de liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9. Données de sécurité précliniques*. Excipients*. Durée de conservation: 4 ans. Flacon après ouverture: 3 mois. Précautions particulières de conservation*. Nature et contenu de l'emballage extérieur*: 10 mg: 50 ou 98x1 comprimés; 20 mg: 42 ou 98x1 comprimés; flacons de 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.





Officine de Luxembourg ville ©pierre-heckler

Les pharmacies de la Cour

La notion de "Pharmacie de la cour" respectivement de ‚Hofapotheke‘ fut introduite, elle aussi, lors de l’installation d’un prince régent à Luxembourg peu après 1880. Le Roi-Grand-duc, surmené et malade, avait désigné comme régent pour le Grand-Duché son frère le prince Henri des Pays-Bas qui prenait résidence à Walferdange. Deux pharmacies reçurent le titre de ‚Hofapotheke‘: une à Walferdange à proximité du château du prince-régent, suivie d’une autre dans le périmètre du Palais royal centre-ville:

1) Une seule pharmacie était installée sur le parcours de la route Luxembourg-Walferdange: la pharmacie de Eich ! Le Prince-régent Henri, lieutenant du roi depuis le 5 février 1850, y passa à chaque fois que les affaires l’appelaient dans la capitale. Le couple princier avait débarqué à Luxembourg le 14 août 1853 pour s’installer au château de Walferdange - la Princesse allait y mourir le 1^{er} mai 1872... d’une pneumonie, le Prince le 13 janvier 1879... de rougeole. En 1878 la pharmacie d’Éloi Schoué à Eich, située sur la route que le grand-duc emprunta pour regagner son pied-à-terre à Walferdange, eut droit au titre de

„Hofapotheke“. „Echternach, im Februar. Wie wir vernehmen, hat S.K.H. der Prinz-Statthalter den Apotheker Hrn. Schoué, zu Eich, ermächtigt, den Titel als Hof-Apotheker mit dem desfalligen Wappen zu führen“ (Luxemburger Wort, 2 mars 1878). „Herr Schoué in Eich hat den Titel als Hofapotheke erlangt“ (Luxemburger Gazette, 19 mars 1878) - un titre que sa pharmacie arborait fièrement (Obermosel-Zeitung, 1^{er} mai 1888, Luxemburger Wort, 21 mai 1888).

• Quand Pierre Eloi Schoué mourut le 11 septembre 1919, le titre passa sur son successeur Xavier Perlia (1862-1936): „Die sieben Jahre alte Tochter des hiesigen Hofapothekers Herrn X. Perlia fiel so unglücklich, daß sie den rechten Arm brach“ (Obermosel-Zeitung, 14 août 1906). En 1946 la pharmacie Perlia à Eich était désignée comme pharmacie de la Cour dans une liste de souscription du Nouvel An en faveur de l’Oeuvre Nationale de Secours Grande-Duchesse Charlotte.

2) À Luxembourg-Ville une seule pharmacie était autorisée à porter le titre: la pharmacie Namur - un titre purement honorifique cette-fois-ci. Le titre faisant partie de la

pharmacie et non du pharmacien, il demeura partie intégrante de la maison. En 1875 Pierre-Joseph-Charles Namur (1847-1903) reprit de son prédécesseur Anatole Richard (1814-1882) la pharmacie de l’Aigle vis-à-vis du Puits rouge qu’il transféra rue de l’Arsenal.

• Quand il mourut le 25 janvier 1903, le titre de „Hofapotheke“, qu’il portait depuis 1899 au moins (Bürger- und Beamten-Zeitung, 5 août 1899), se transmit à son fils Prosper Namur (1875-1917) qui le transmit à Ernst Wilhelmy (1888-1973) en 1917: „Verkauf einer Apotheke. Hr. Apotheker Ernest Wilhelmy aus hiesiger Stadt hat die Hofapotheke Namur käuflich erworben und wird sie zum nächsten 1. April auf seine Rechnung übernehmen“ (Luxemburger Wort, 6 mars 1917; Die Volkstribüne, 14 juin 1917).

• Wilhelmy transmet le titre ‚Hofapotheke‘ à Nicolas Muller (1883-1960) en 1924 - Muller utilisera le titre dans toutes ses annonces publicitaires: „Hofapotheke und Droguerie N. Muller, Luxemburg, Grosstrasse 13“ (Obermosel-Zeitung, 6 avril 1926). Le titre resta l’apanage de la maison, quand elle fut transférée aux n°56 (1927) et 52 (1930) de la Grand’rue: le 4 juillet 1946 Muller annonça que la Pharmacie de la Cour au 52 de la Grand’rue était fermée du 8 au 21 du mois (Obermosel-Zeitung, 4 juillet 1946).

3) Le droguiste Pierre Bertogne (1897-1990) était honoré du titre de ‚Fournisseur de la Cour‘ en 1929 (d’Letzeburger Land, 13 avril 1929) et appela sa droguerie au 2 de la Grand-rue par conséquent ‚Droguerie de la Cour‘ au moment d’une collecte (Luxemburger Wort, 4 août 1939), de même dans des publicités parues en 1945 (D’Unio’n, 1^{er} août 1945), 1946 (Luxemburger Wort, 25 mars 1946) et 1950 (Luxemburger Wort, 16 septembre 1950) - une vraie droguerie de la Cour, puisque la grande-duchesse

s'y approvisionna régulièrement en Eau de Cologne...

Les pharmaciens de la Cour

Dans plusieurs cas les titres se rattachaient moins à la pharmacie qu'au détenteur - un titre décerné plutôt "à titre personnel":

- 1) Aloyse Kuborn (1866-1958) reçu pharmacien en 1889, était propriétaire de la pharmacie du Cygne depuis 1896, rue des bouchers. Dans une publication de la ligue pour la protection des animaux il est désigné comme „pharmacien de la cour” (Luxemburger Wort, 13 octobre 1933) - un titre qui ne fut utilisé qu'accidentellement... Son successeur en 1932 Lucien PITZ (1907-1994) ne fera à aucun moment usage de ce titre.
- 2) Joseph Champagne (1876-1953) reçu pharmacien en 1876, fut nommé pharmacien de la Cour en 1907. „Ettelbrück, 31. Juli. Dem hiesigen Apotheker Hrn. Jos. Champagne ist der Titel „Grossherzoglicher Hofapotheker” verliehen worden. Unsere herzlichsten Glückwünsche!” (Luxemburger Wort, 31 juillet 1907). Joseph Champagne tenait cette pharmacie depuis 1902. Pendant l'occupation allemande le titre fut abrogé „Firmenänderung in Ettelbrück. Mit der neuen Zeit wandeln sich auch bei uns die Firmenschilder. So ist jetzt aus der Hofapotheke (Champagne) eine Adler-Apotheke geworden” (Luxemburger Wort, 25 avril 1942).
- 3) Emile Peusch (1891-1957) reçu pharmacien en 1914, reprit la pharmacie du Lion à Echternach en 1918. "Nomination. S.A.R. la Grande-Duchesse a conféré le titre de Pharmacien de la Cour à M.

Emile Peusch, pharmacien à Echternach" (L'Indépendance luxembourgeoise, 27 mai 1933).

Une pharmacie de la Cour luxembourgeoise à Tölz

Dans la petite ville bavaroise de Tölz on tombe sur une pharmacie "quasi luxembourgeoise" en se promenant dans la zone piétonne (Marktstraße, 35). Une pharmacie séculaire: „Die alte Klosterapotheke von Benediktbeuern wurde anlässlich der Säkularisation im Jahre 1804 nach Tölz verlegt. Hier als Landgerichtsapotheke und später als Großherzoglich Luxemburgische Hofapotheke weitergeführt" (Panneau apposé sur la façade du bâtiment) - la première pharmacie du lieu. Adolphe de Nassau-Weilburg (1817-1905) avait acheté une propriété à Hohenbourg près de Lengries en 1870, un domaine que sa petite-fille, la grande-duchesse Charlotte (1896-1985), allait vendre à l'industriel Max Grundig en 1953. Comme fournisseur de ce château la pharmacie de Tölz se vit honorée du titre de „pharmacie grand-ducale” vers 1890/91 - en tout cas après l'avènement d'Adolphe au trône du grand-duché de Luxembourg le 23 novembre 1890. Le professeur Nicolas Hein (1889-1969) de Ehnen nous parle de cette pharmacie dans son „Erinnerung an eine deutsche Reise" (Luxemburger Wort, 9 novembre 1936): „Ich habe das Gefühl, als sei die Literatur auf meiner Reise zu kurz gekommen. Nicht einmal das geliebte Weimar sah ich. Und aus den Dichterbesuchen wurde nichts. Verreist! So gab ich es nach dem zweiten Versuch auf. Und doch hätte ich noch zu gerne, als wir durch Tölz fahren, und sogar eine Großherzoglich luxemburgische Hofapotheke Heimatstimmung und Vertrauen weck-

te, den stillen Doktor Hans Carossa aufgesucht. Aber die Zudringlichkeit der Reporter Menschen geht mir ab, und so grüßte ich nur im stillen Vorbeifahren den großen Seelenkürder. Zum Bodenseedampfer winkten verlockend die Lichter von Meersburg herüber, aber ich mußte sagen: Ein andermal”.

“Fournisseur de la Cour est un titre royal admis aux entreprises, fournisseurs d'une cour royale, impériale, princière, prince-épiscopale ou papale” (Wikipedia).

Epilogue

Le titre de Pharmacie respectivement de Pharmacien de la cour n'existe plus au grand-duché de Luxembourg. Il a été remplacé par la notion de fournisseur de la Cour. „De nos jours, pour pouvoir postuler au titre de „Fournisseur de la Cour” il faut avoir livré régulièrement fournitures ou services à la famille grand-ducale depuis au moins dix ans, justifier ces fournitures par les factures des cinq dernières années et introduire une demande écrite auprès du maréchal de la Cour” (Christiane Schlessler-Knaff, Petites armoiries à grande réputation, dans: Luxemburger Wort, 21 juin 2013). Parmi ces fournisseurs de la cour, on trouve des domaines viticoles, une source d'eau minérale, une laiterie, une brasserie, une maison d'habillement, un magasin de chaussures et pantoufles, des pâtisseries, des joailliers, une maison d'édition d'objets de souvenirs, une entreprise de voyage, une centrale alimentaire, une maison d'installation sanitaires et un producteur de céramique. Les professions les plus diverses sont représentées: coiffeur, boucher, ramoneur, corderie, institut de beauté et maroquinerie. Actuellement deux pharmacies portent ce titre

- la pharmacie Thilges à Ettelbruck “fournisseur depuis 1992”, et
- la pharmacie de Colmar-Berg “fournisseur depuis 2019”.

A vous de juger de l'opportunité de ces titres ! ■

«Parmi ces fournisseurs de la cour, on trouve des domaines viticoles, une source d'eau minérale, une laiterie, une brasserie, une maison d'habillement, un magasin de chaussures et pantoufles, des pâtisseries, des joailliers...



© Jemma Corbett

Concert

Grand Corps Malade

Avec le succès de son dernier album *Mesdames* certifié disque de platine en moins de 2 mois, *Grand Corps Malade* revient pour une tournée des Zéniths en France, Belgique et Suisse. Entouré de ses musiciens, *Grand Corps Malade* nous présente un concert plus rythmé que jamais.

Vous passerez sans nul doute une magnifique soirée avec un artiste incroyable. Fabien a une maîtrise des mots qui est juste fabuleuse. C'est un homme émouvant, bluffant. Ses textes infiniment touchants sont emplis de vérités et de bienveillance. C'est un véritable poète des temps modernes, un poète de l'émotion avec des textes lourds de sens et un flow sans équivalent.

Fan de Slam ou pas, le concert est mémorable. Nous ne pouvons qu'être touchés par cet artiste sincère, gentil, modeste. GCM est un artiste qui nous emmène dans son univers engagé, parfois grave, souvent drôle et toujours poétique. Sa maîtrise des mots est poignante, éloquente, étonnante !

Au Galaxie - Rue de l'Europe - Amnéville - France. Le vendredi 3 décembre 2021 à 20h.

Expo

Isamu Noguchi/Danh Vo

Cette nouvelle installation conçue par Danh Vo prolonge une conversation entre les deux artistes entamée en 2018. Elle rassemble un ensemble des célèbres lampes *Akari* de Isamu Noguchi, qui sont suspendues à la verrière du Pavillon, et une installation végétale inédite de Danh Vo, pensée comme un contrepoint à l'œuvre de l'artiste américano-japonais. Conçue comme une œuvre sensible au passage du temps, l'installation fait de la lumière un point focal, une source de vie pour les plantes et un phénomène immatériel auquel les lampes de Noguchi donnent une forme sculpturale. L'installation végétale de Danh Vo, réalisée en collaboration avec des jardiniers luxembourgeois à partir de plantes endémiques, évoluera quant à elle pendant les quatre saisons de l'exposition. L'œuvre que Danh Vo développe depuis le début des années 2000 se distingue par sa capacité à mêler les récits de vies personnelles ou de faits méconnus avec des enjeux politiques, sociaux et historiques plus vastes, interrogeant ainsi les processus de construction des identités et des individualités.

Au MUDAM du 11.12.2021 au 19.09.2022.



Nature

Natur- & Geopark Mëllerdall

Le parc naturel «Natur- & Geopark Mëllerdall» a été fondé en 2016 et représente le plus récent des trois parcs naturels du Luxembourg. Le nom rappelle les nombreux moulins qui fonctionnaient jadis en bordure des rivières de l'Ernz Noire, de la Sûre et de plusieurs ruisseaux. Formant une région à l'est du Grand-Duché, le Parc Naturel Mëllerdall forme la frontière avec l'Allemagne. Sur 256 km², il accueille près de 23.000 habitants.



© SJP, Unifreilz

Partez à la découverte de la région de ce parc naturel, avec ses paysages variés, ses vergers et forêts étendues. Vous serez impressionnés des spécificités géologiques, dont les parois en gré de Luxembourg, les ravins et les fentes profondes séparant des blocs de roches. Cette richesse naturelle trouve son reflet également dans la diversité biologique des produits. Savourez les spécialités culinaires locales et régionales, faites du sport en plein air: vtt, cyclotourisme, escalade, sports aquatiques...

Le «Natur- & Geopark Mëllerdall» regroupe 11 communes: Beaufort, Bech, Berdorf, Consdorf, Echternach, Fischbach, Heffingen, Larochette, Nommer, Rosport-Mompach und Waldbillig. ■

Sécurisez votre avenir tout en profitant des avantages fiscaux !

Depuis de nombreuses années, l'égalité de traitement des indépendants par rapport aux salariés est prônée. Avec l'extension du champ d'application de la loi sur les régimes complémentaires de pension aux professions libérales et aux indépendants, une étape importante a été franchie !

À cette occasion, LALUX a créé *lalux-Safe Future*, un produit spécialement dédié à ces nouveaux avantages fiscaux, assorti de garanties modulables permettant de sécuriser votre futur et celui de vos proches. Alors, comme les médecins, architectes, commerçants, artisans, administrateurs,... assurez-vous aussi, en tant que professionnel du droit, un revenu supplémentaire lors de votre départ en retraite !

Liberté et flexibilité

lalux-Safe Future s'adapte entièrement aux besoins individuels. Vous pouvez librement décider du montant de la prime que vous souhaitez investir. Le montant des cotisations peut être adapté chaque année en fonction de votre situation. Ainsi, la prime retraite déductible comme « dépenses spéciales » peut aller jusqu'à 20% de votre revenu annuel.

Cette prime est soumise à un impôt forfaitaire de 20% et à une taxe rémunératoire de 0.9% non déductibles. Cependant en contrepartie, le capital épargne versé au terme du contrat est exempt de taxation sur le revenu au Luxembourg.

La flexibilité va bien au-delà. Si vous désirez un rendement plus performant, vous pouvez investir dans des fonds d'investissements. Si par contre, vous souhaitez plus de sécurité, vous choisissez un produit d'assurances vie classique à capital garanti. La combinaison de ces options est possible : vous bénéficiez alors d'un investissement hybride.

Protection des proches

Une planification financière efficace passe aussi par la protection des membres de votre famille contre les aléas de la vie. Des couvertures complémentaires en cas de décès ou d'invalidité veillent à ce que le niveau de vie de votre famille soit protégé quoi qu'il vous arrive !

Enfin, les primes servant à financer ces couvertures optionnelles constituent, au même titre que la prime retraite, une charge déductible qui, de nouveau, va réduire votre revenu imposable.

Rapidité et simplicité

Enfin, le contrat *lalux-Safe Future* peut être conclu complètement sous forme digitale, ce qui vous permet d'optimiser votre temps et de faciliter le processus de souscription.

Une communication facilitée

Une nouvelle plateforme digitale dédiée à l'assurance Vie professionnelle, *easyPENSION PRO*, a été lancée avec pour ambition de devenir le canal de communication de référence tant avec les clients employeurs et leurs affiliés qu'avec les clients indépendants. Cet espace digital sécurisé offre une visualisation des certificats annuels, la consultation de l'épargne actuelle et sa situation à terme, ainsi qu'une vue complète des prestations assurées et une fonctionnalité d'arbitrage de fonds pour les contrats concernés.

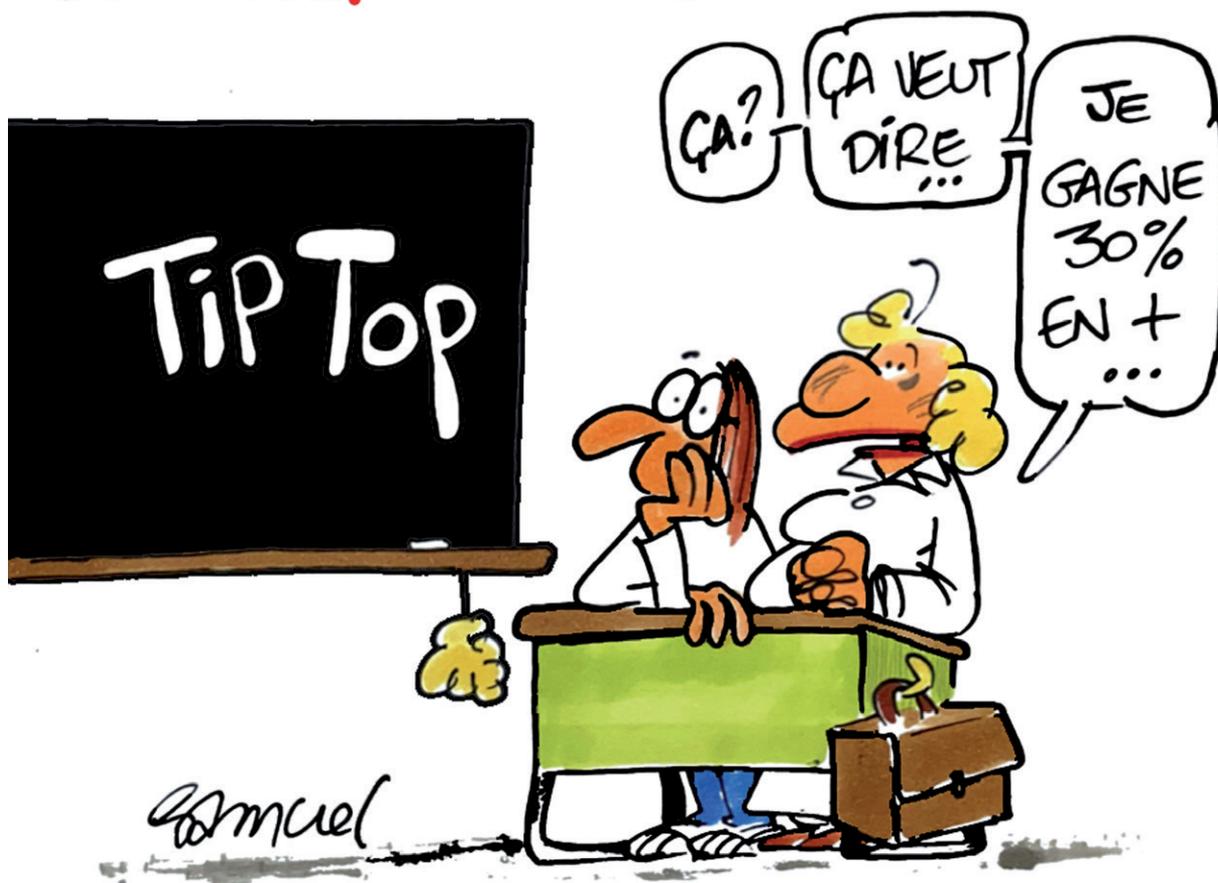
Sécuriser encore plus votre futur

En tant que particulier, il est possible de souscrire en plus à un plan de pension personnel. Avec *easyLIFE Pension*, vous payez non seulement moins d'impôts, mais vous sécurisez également votre futur et vous protégez vos proches. Choisissez la forme d'investissement qui vous convient le mieux : optez pour un rendement garanti avec un taux d'intérêt minimum fixé ou pour un rendement potentiellement plus élevé lié à des fonds d'investissement.

Toutes les informations sur *lalux-Safe Future* sont disponibles sous :



LES INFIRMIÈRES BELGES SUIVENT DES COURS DE LUXEMBOURGEOIS



N°140 NOVEMBRE 2021
Semper
 LUXEMBOURG



Directeur général
 Dr Eric Mertens
 drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
 Françoise Moitroux
 fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
 Nathalie Ruykens
 nruykens@dsb.lu

Chargée de communication
 Sandrine Stauner-Facques
 sstauner@dsb.lu

Photographes Semper
 Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
 Dr A.M. Bilas, Dr A. Chioti, Dr H. Kugener,
 C. Vrancken

Production et impression
 Sacha Design s.à.r.l.
 contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé
 sur du papier certifié issu de la
 gestion responsable des forêts.

www.dsb.lu

dsb
 communication

DSB Communication s.a.
 Société anonyme au capital de 31.000 €
 Adm. dél.: Dr Corinne Rosman
 25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen
 R.C.S. Luxembourg B 110.223
 Autorisation d'établissement N°123743



Chargées de relations
 Micheline Legrand
 Tél. +32 475 306 311
 mlegrand@dsb.lu

Roseline Lhote
 Tél. +352 691 22 99 22
 rlhote@dsb.lu

Un microbiote équilibré pour une meilleure immunité

Saviez-vous que 60% des cellules immunitaires sont situées dans l'intestin ?
Imubiol renforce l'action immunitaire en favorisant **l'équilibre du microbiote**
et **l'intégrité de la paroi intestinale**.



Une association unique de
minéraux, ferments lactiques,
vitamines et plantes

- ✓ **Ferments lactiques :**
8 milliards de bactéries de 9 souches différentes
- ✓ **Curcuma :**
modulateur de la réponse inflammatoire
- ✓ **Shiitaké bio :**
source de bêta-glucanes (immunostimulant)
- ✓ **L-glutamine :**
soutien immunitaire, maintien des jonctions serrées
- ✓ **Zinc, vitamines B6 et C :**
aide au bon fonctionnement immunitaire

Complément alimentaire
en vente en **pharmacies et parapharmacies**

CNK 2879-021 | 30 géls. acido-résistantes | 1 géls. max/jour | P.P. 16,70€

Découvrez notre gamme complète sur
www.be-life.eu

