N°161 - OCTOBRE 2023

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

LIH:
des allergies chez près de la moitié de la population adulte luxembourgeoise

URGENCES
- Maladie de Sever
- Maladie de Scheuermann
- Lyse isthmique

CONGRESS
World congress on gastrointestinal cancer

MEETINGS
- Insuffisance rénale chronique, albuminurie et insuffisance cardiaque
- Cholangiocarcinome et cancer du pancréas

INTERVIEW
Recommandations GOLD: les enseignements

MÉDECINE PHYSIQUE

David Health: rééducation active à MONDORF Domaine Thermal

CAS CLINIQUE
Le bouchon qui cache la caverne

ÉVASION
Les Violettes, hôtel et Spa 4 étoiles en Alsace

HISTOIRE DE LA MÉDECINE
Honneur aux dames... ...de Louise à Martine

Galápagos
Jyseleca® filgotinib
LU-JY-202112-00002

NEW indication

TRODELVY® ▼

sacituzumab govitecan

200 mg powder for concentrate for solution for infusion

The first and only approved TROP-2-directed ADC[1]

Survival Elevated

TRODELVY significantly improved overall survival vs single-agent chemotherapy in pretreated HR+/HER2- mBC in the Phase 3 TROPiCS-02 trial[*1]

Trodelvy as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative breast cancer who have received endocrine-based therapy, and at least two additional systemic therapies in the advanced setting.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.
*TROPiCS-02 was an international, Phase 3, multicentre, open-label, randomised trial of patients with unresectable locally advanced or metastatic HR-positive, HER2-negative BC (N=543). Patients were randomised 1:1 to receive TRODELVY 10 mg/kg IV on Days 1 and 8 every 21 days, or single-agent chemotherapy of the physician's choice (eribulin, vinorelbine, gemcitabine, or capecitabine). The primary endpoint was PFS as measured by BICR based on RECIST v1.1 criteria. Median PFS was 5.5 months with TRODELVY vs 4.0 months with single-agent chemotherapy (HR: 0.66; P=.0003). Median OS was 14.4 months with TRODELVY vs 11.2 months with single-agent chemotherapy (HR: 0.79; P=.0200).[1]
Abbreviations: ADC, antibody-drug conjugate; HR, hazard ratio; HR+/HER2– mBC, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer; IV, intravenous; mBC, metastatic breast cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TROP-2, trophoblast cell surface antigen 2. Reference:
1. TRODELVY (sacituzumab govitecan) Summary of Product Characteristics.

GILEAD

Trodelvy® 200mg*: **€ 998,00**

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Trodelvy 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION One vial of powder contains 200 mg sacituzumab govitecan. After reconstitution, one mL of solution contains 10 mg sacituzumab govitecan. Sacituzumab govitecan is a Trop2-directed antibody-drug conjugate (ADC). Sacituzumab is a humanised monoclonal antibody (hRS7 IgG1κ) that recognises Trop2. The small molecule, SN38, is a topoisomerase I inhibitor, which is covalently attached to the antibody by a hydrolysable linker. Approximately 7-8 molecules of SN-38 are attached to each antibody molecule. For the full list of excipients, see section 6.1. PHARMACEUTICAL FORM Powder for concentrate for solution for infusion. Off-white to yellowish powder. CLINICAL PARTICULARS Therapeutic indications: Trodelvy as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, including at least one of them for advanced disease (see section 5.1). Trodelvy as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative breast cancer who have received endocrine-based therapy, and at least two additional systemic therapies in the advanced setting (see section 5.1). Posology and method of administration: Trodelvy must only be prescribed and administered to patients by healthcare professionals experienced in the use of anti-cancer therapies and administered in an environment where full resuscitation facilities are available. Posology The recommended dose of sacituzumab govitecan is 10 mg/kg body weight administered as an intravenous infusion once weekly on Day 1 and Day 8 of 21-day treatment cycles. Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity. Prevention treatment Prior to each dose of sacituzumab govitecan, treatment for prevention of infusion-related reactions and prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is recommended (see section 4.4). Dose modifications for infusion-related reactions The infusion rate of sacituzumab govitecan should be slowed down or infusion interrupted if the patient develops an infusion-related reaction. Sacituzumab govitecan should be permanently discontinued if life-threatening infusion-related reactions occur (see section 4.4). Dose modifications for adverse reactions Dose modifications to manage adverse reactions of sacituzumab govitecan are described in Table 1. The sacituzumab govitecan dose should not be re-escalated after a dose reduction for adverse reactions has been made. Table 1: Recommended dose modifications for adverse reactions: Adverse reaction: Severe neutropenia: Grade 4 neutropenia ≥ 7 days or less if clinically indicated, OR Grade 3-4 febrile neutropenia, OR At time of scheduled treatment, Grade 3-4 neutropenia which delays dosing by 2 or 3 weeks for recovery to ≤ Grade 1. Occurrence: First. Dose modification: Administer granulocyte-colony stimulating factor (GCSF) as soon as clinically indicated. - Occurrence: Second. Dose modification: 25% dose reduction; administer G-CSF as soon as clinically indicated. - Occurrence: Third. Dose modification: 50% dose reduction; administer G-CSF as soon as clinically indicated. - Occurrence: Fourth. Dose modification: Discontinue treatment; administer G-CSF as soon as clinically indicated. • At time of scheduled treatment, Grade 3-4 neutropenia which delays dosing beyond 3 weeks for recovery to ≤ Grade 1. Occurrence: First. Dose modification: Discontinue treatment; administer G-CSF as soon as clinically indicated. • Adverse reaction: Severe non-neutropenic toxicity: Grade 4 non-hematologic toxicity of any duration, OR Any Grade 3-4 nausea, vomiting or diarrhoea due to treatment that is not controlled with antiemetics and anti-diarrhoeal agents, OR Other Grade 3-4 non-hematologic toxicity persisting > 48 hours despite optimal medical management, OR At time of scheduled treatment, Grade 3-4 non-neutropenic hematologic or non-hematologic toxicity, which delays dose by 2 or 3 weeks for recovery to ≤ Grade 1. Occurrence: First. Dose modification: 25% dose reduction. - Occurrence: Second. Dose modification: 50% dose reduction. - Occurrence: Third. Dose modification: Discontinue treatment. • Adverse reaction: In the event of Grade 3-4 non-neutropenic hematologic or non-hematologic toxicity, Grade 3 nausea or Grade 3-4 vomiting, which does not recover to ≤ Grade 1 within 3 weeks. Occurrence: First. Dose modification: Discontinue treatment. • Special populations *Elderly:* No dose adjustment is required in patients ≥ 65 years old. Data from sacituzumab govitecan in patients ≥ 75 years are limited. *Hepatic impairment:* No adjustment to the starting dose is required when administering sacituzumab govitecan to patients with mild hepatic impairment (bilirubin ≤ 1.5 upper limit of normal [ULN] and aspartate aminotransferase [AST]/alanine aminotransferase [ALT] < 3 ULN). The safety of sacituzumab govitecan in patients with moderate or severe hepatic impairment has not been established. Sacituzumab govitecan has not been studied in patients with any of the following: serum bilirubin > 1.5 ULN, or AST or ALT > 3 ULN in patients without liver metastases, or AST or ALT > 5 ULN in patients with liver metastases. The use of sacituzumab govitecan should be avoided in these patients. *Renal impairment:* No adjustment to the starting dose is required when administering sacituzumab govitecan to patients with mild or moderate renal impairment. Sacituzumab govitecan has not been studied in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (Creatinine Clearance [CrCl] < 15 mL/min). *Paediatric population:* The safety and efficacy of sacituzumab govitecan in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Method of administration Sacituzumab govitecan is for intravenous use only. It must be reconstituted and diluted by a healthcare professional experienced in the handling of anti-cancer therapies. It must be administered as an intravenous infusion, not as an intravenous push or bolus. First infusion: the infusion should be administered over a period of 3 hours. Subsequent infusions: the infusion should be administered over a period of 1 to 2 hours if prior infusions were tolerated. Patients have to be observed during each infusion and for at least 30 minutes after each infusion for signs or symptoms of infusion-related reactions (see section 4.4). For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6. CONTRAINDICATIONS Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. UNDESIRABLE EFFECTS Summary of the safety profile The most common adverse reactions reported in patients treated with sacituzumab govitecan were: neutropenia (67.6%), nausea (62.6%), diarrhoea (62.5%), fatigue (61.5%), alopecia (45.6%), anaemia (40.7%), constipation (36.2%), vomiting (33.6%), decreased appetite (25.7%), dyspnoea (22.1%) and abdominal pain (20.2%). The most common grade 3 or higher adverse reactions were neutropenia (50.7%), leukopenia (10.5%), diarrhoea (10.3%), anaemia (9.3%), fatigue (6.8%), febrile neutropenia (6.1%), hypophosphataemia (4.2%), dyspnoea (3.1%), lymphopenia (2.9%), abdominal pain (2.8%), nausea (2.8%), vomiting (2.5%), hypokalaemia (2.5%), pneumonia (2.3%) and aspartate aminotransferase increased (2.2%). The most frequently reported serious adverse reactions in patients treated with sacituzumab govitecan were febrile neutropenia (4.8%), diarrhoea (3.9%), neutropenia (2.6%) and pneumonia (2%). Tabulated list of adverse reactions The frequencies of adverse reactions are based on pooled data from three clinical studies involving 688 patients who received sacituzumab govitecan 10 mg/kg body weight for the treatment of metastatic TNBC and HR+/HER2- breast cancer. The median exposure to sacituzumab govitecan in this data set was 4.63 months. The adverse reaction frequencies are based on all-cause adverse event frequencies, where a proportion of the events for an adverse reaction may have other causes than sacituzumab govitecan, such as the disease, other medicinal products or unrelated causes. The severity of adverse drug reactions was assessed based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), defining grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe, grade 4 = life threatening, and 5 = death. Adverse reactions are listed by System Organ Class and frequency category. Frequency categories are defined as: 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 the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. Table 2: List of adverse reactions: System organ class (SOC): Infections and infestations. Frequency: Very common. Adverse reactions: Urinary tract infection; Upper respiratory tract infection. - Frequency: Common. Adverse reactions: Sepsis; Pneumonia; Influenza; Bronchitis; Nasopharyngitis; Sinusitis; Oral herpes. • System organ class (SOC): Blood and lymphatic system disorders. Frequency: Very common. Adverse reactions: Neutropenia[1]; Anaemia[2]; Leukopenia[3]; Lymphopenia[4]. - Frequency: Common. Adverse reactions: Febrile neutropenia; Thrombocytopenia[5]. • System organ class (SOC): Immune system disorders. Frequency: Very common. Adverse reactions: Hypersensitivity[6]. • System organ class (SOC): Metabolism and nutrition disorders. Frequency: Very common. Adverse reactions: Decreased appetite; Hypokalaemia; Hypomagnesaemia. - Frequency: Common. Adverse reactions: Dehydration; Hyperglycaemia; Hypophosphataemia; Hypocalcaemia; Hyponatraemia. • System organ class (SOC): Psychiatric disorders. Frequency: Very common. Adverse reactions: Insomnia. - Frequency: Common. Adverse reactions: Anxiety. • System organ class (SOC): Nervous system disorders. Frequency: Very common. Adverse reactions: Headache; Dizziness. - Frequency: Common. Adverse reactions: Dysgeusia. • System organ class (SOC): Vascular disorders. Frequency: Common. Adverse reactions: Hypotension. • System organ class (SOC): Respiratory, thoracic and mediastinal disorders. Frequency: Very common. Adverse reactions: Dyspnoea[7]; Cough. - Frequency: Common. Adverse reactions: Epistaxis; Productive cough; Rhinorrhoea; Nasal congestion; Upper airway cough syndrome. • System organ class (SOC): Gastrointestinal disorders. Frequency: Very common. Adverse reactions: Diarrhoea; Vomiting; Nausea; Constipation; Abdominal Pain. - Frequency: Common. Adverse reactions: Neutropenic colitis[8]; Colitis; Stomatitis; Abdominal pain upper; Dyspepsia; Gastrooesophageal reflux disease; Abdominal distension. - Frequency: Uncommon. Adverse reactions: Enteritis. • System organ class (SOC): Skin and subcutaneous tissue disorders. Frequency: Very common. Adverse reactions: Alopecia; Rash; Pruritus. - Frequency: Common. Adverse reactions: Rash maculopapular; Skin hyperpigmentation; Dermatitis acneiform; Dry skin. • System organ class (SOC): Musculoskeletal and connective tissue disorders. Frequency: Very common. Adverse reactions: Back pain; Arthralgia. - Frequency: Common. Adverse reactions: Musculoskeletal chest pain; Muscle spasms. • System organ class (SOC): Renal and urinary disorders. Frequency: Common. Adverse reactions: Haematuria; Proteinuria; Dysuria. • System organ class (SOC): General disorders and administration site conditions. Frequency: Very common. Adverse reactions: Fatigue[9]. - Frequency: Common. Adverse reactions: Pain; Chills. • System organ class (SOC): Investigations. Frequency: Common. Adverse reactions: Weight decreased; Blood alkaline phosphatase increased; Activated partial thromboplastin time prolonged; Blood lactate dehydrogenase increased. • System organ class (SOC): Injury, poisoning and procedural complications. Frequency: Uncommon. Adverse reactions: Infusion related reaction. • 1: Includes the following preferred terms: neutropenia; neutrophil count decreased. 2: Includes the following preferred terms: anaemia; haemoglobin decreased; red blood cell count decreased. 3: Includes the following preferred terms: leukopenia; white blood cell count decreased. 4: Includes the following preferred terms: lymphopenia; lymphocyte count decreased. 5: Includes the following preferred terms: thrombocytopenia; platelet count decreased. 6: Hypersensitivity events reported up to the end of the day after treatment was administered. Includes events coded to the following preferred terms: dyspnoea; hypotension; flushing; erythema; chest discomfort; rhinitis allergic; wheezing; oedema; urticaria; anaphylactic reaction; mouth ulceration; skin exfoliation; swollen tongue; throat tightness. 7: Includes the following preferred terms: dyspnoea; dyspnoea exertional. 8: Includes the preferred term of neutropenic colitis and events reported as typhlitis. 9: Includes the following preferred terms: fatigue, asthenia. Description of selected adverse reactions *Neutropenia:* The median time to onset of neutropenia (including febrile neutropenia) following the start of the first treatment cycle was 16 days. The median duration of neutropenia was 8 days. Neutropenia occurred in 67.6% (465/688) of patients treated with sacituzumab govitecan, including Grade 3-4 neutropenia in 50.7% of patients. Neutropenia was the reason for dose reduction in 12.4% of patients. Neutropenic colitis was observed in 1% (7/688) of patients. Febrile neutropenia occurred in 6.1% (42/688) of patients treated with sacituzumab govitecan. Febrile neutropenia was the reason for dose reduction in 2.9% of patients. *Use in patients with reduced UGT1A1 activity:* The incidence of Grade 3-4 neutropenia was 60.6% (43/71) in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele, 52.9% (144/272) in patients heterozygous for the UGT1A1*28 allele, and 49.1% (140/285) in patients homozygous for the wild-type allele. The incidence of Grade 3-4 febrile neutropenia was 14.1% (10/71) in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele, 5.9% (16/272) in patients heterozygous for the UGT1A1*28 allele, and 4.6% (13/285) in patients homozygous for the wild-type allele. The incidence of Grade 3-4 anaemia was 15.5% (11/71) in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele, 7.4% (20/272) in patients heterozygous for the UGT1A1*28 allele, and 8.1% (23/285) in patients homozygous for the wild-type allele. Compared to patients homozygous for the wild-type allele, earlier median onset of neutropenia and anaemia was observed in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele and in patients heterozygous for the UGT1A1*28 allele. *Diarrhoea:* The median time to onset of diarrhoea following the start of the first treatment cycle was 13 days. The median duration of diarrhoea was 8 days. Diarrhoea occurred in 62.5% (430/688) of patients treated with sacituzumab govitecan. Grade 3 events occurred in 10.3% (71/688) of patients. Three of 688 patients (< 1%) discontinued treatment because of diarrhoea. *Hypersensitivity:* Hypersensitivity reactions reported up to the end of the day following dosing occurred in 33.0% (227/688) of patients treated with sacituzumab govitecan. Grade 3 and above hypersensitivity occurred in 1.7% (12/688) of patients treated with sacituzumab govitecan. The incidence of hypersensitivity reactions leading to permanent discontinuation of sacituzumab govitecan was 0.1% (1/688). *Immunogenicity:* Across clinical studies in patients treated with sacituzumab govitecan, 9 (1.1%) of 785 patients developed antibodies to sacituzumab govitecan; 6 of these patients (0.8% of all patients treated with sacituzumab govitecan) had neutralizing antibodies against sacituzumab govitecan. *Special Populations:* There was no difference in discontinuation rate due to adverse events in patients aged 65 years or older compared with younger patients with mTNBC. There was a higher discontinuation rate due to adverse reactions in patients aged 65 years or older (14%) compared with younger patients (3%) with HR+/HER2- metastatic breast cancer. There was a higher incidence rate of serious adverse events in patients aged 75 years or older (67%) compared to patients aged 65 years or older (43%) and patients younger than 65 years (24%) with HR+/HER2- metastatic breast cancer. 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: *Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Galileelaan 5/03 - 1210 BRUSSEL - Postbus 97 - 1000 BRUSSEL - Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.* Luxembourg/Luxemburg: *Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet :* www.guichet.lu/pharmacovigilance. MARKETING AUTHORISATION HOLDER Gilead Sciences Ireland UC: Carrigtohill - County Cork, T45 DP77 - Ireland. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S) EU/1/21/1592/001. MODE OF DELIVERY Medicinal product subject to restricted medical prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT 07/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

BE-TRO-0238 - Date of preparation September 2023

Solution d'affichage numérique inventive
pour votre salle d'attente

Contenu éditorial exclusif et fiable
Personnalisé pour votre cabinet

Wasabee
Health Solution

dsb.lu/wasabee

Edito

Honneur aux dames…
…de Louise à Martine

Il est de ces moments où les astres s'alignent.

Ainsi c'est en ce mois d'octobre - dédié aux femmes - que tombe sur les téléscripteurs l'information de la nomination du Dr Martine Goergen à la direction générale du CHL à partir du 1er mars 2024, pour succéder au Dr Romain Nati[1].

A juste titre, le CHL souligne que le Dr Martine Goergen marquera l'histoire en devenant la première femme à occuper le poste de Directeur général d'un hôpital aigu au Luxembourg. La date est symbolique: en 1923, soit un siècle plus tôt, le Dr Louise Welter devenait la première femme médecin du Grand-Duché. C'est pourquoi nous republions dans ce numéro de *Semper Luxembourg* l'article «Honneur aux dames» que, avec notre ami le Dr Henri Kugener, nous consacrions à la gent féminine médicale en 2011.

Edito

Louise Welter fut non seulement la première femme à exercer la médecine au Grand-Duché, mais elle innova à plusieurs autres titres. Notamment en devenant médecin scolaire de la ville de Luxembourg, un nouveau poste toujours en chantier à l'époque. Dans son premier rapport en 1927, elle dénonçait l'état de saleté déplorable des enfants des bidonvilles de Pfaffenthal, Clausen, Eich et Weimerskirch. Elle introduisit aussi les cours de gymnastique orthopédique, les classes de plein air et les cures pour les enfants. De la vaccination à la malnutrition, elle lutta sur tous les fronts. Enfin, en 1947, soit plus de 50 ans avant la popularisation du trop argotique terme de cougar, elle détonnait en épousant le marchand d'origine hongroise Etienne Gombos, de vingt ans son cadet. A noter que Louise Welter est décédée à l'âge vénérable de 102 ans[2].

Chef des docteurs

Et en parlant d'âge vénérable, ne boudons pas notre plaisir… Saviez-vous que la plus ancienne femme médecin attestée remonte à la fin de la IVe dynastie des pharaons, avec Peseshet[3], qui a dû vivre vers 2700 avant notre ère, et dont la stèle qui lui est dédiée, exhumée dans les excavations de Guizèh I par l'égyptologue Selim Hassan, parle comme la «Superviseuse des docteurs» ou «chef des docteurs».

L'Afrique ancienne, on l'oublie, surpassait en effet, et de loin, la Mésopotamie ou la Grèce en termes de place de la femme dans la société. Et de la Grèce, berceau d'une démocratie bien peu accessible aux femmes, à nos jours, il aura fallu plusieurs millénaires pour que les choses évoluent.

Pour toutes ces raisons, la conclusion qui s'impose est: *Félicitations chères consoeurs.*

Dr Eric Mertens

Références:
1. chl.lu/fr/un-nouveau-directeur-general-pour-le-chl-partir-du-1ier-mars-2024
2. Source: rues-au-feminin.lu
3. medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/pesehet.html

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

SILODYX™

silodosine

MAINTENANT REMBOURSÉ*

	P.P. Luxembourg (TVA incl.)	Remboursement
0557631 SILODYX GELUL. 4 MG 1*30 GELULES SS BLIST.	25,36 €	80%
0557708 SILODYX GELUL. 8 MG 1*30 GELULES SS BLIST.	25,36 €	80%
0557725 SILODYX GELUL. 8 MG 1*90 GELULES SS BLIST.	46,99 €	80%

Silodyx est indiqué dans le traitement des troubles urinaires de l'hyperplasie benigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte.[1]

- **Meilleur que la tamsulosine pour le traitement des LUTS les plus contraignants: la vidange incomplète, la nycturie et la fréquence.**[2-4]
- **Une efficacité prouvée et une diminution significative de l'IPSS.**[2]
- **Pas de différence de la tension orthostatique comparé au placebo.**[3]

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Silodyx 4 mg gélules Silodyx 8 mg gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Silodyx 4 mg gélules Chaque gélule contient 4 mg de silodosine. Silodyx 8 mg gélules Chaque gélule contient 8 mg de silodosine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Silodyx 4 mg gélules Gélule en gélatine, jaune et opaque. Silodyx 8 mg gélules Gélule en gélatine, blanche et opaque. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 4 mg chaque jour. Sujets âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} ≥ 50 et ≤ 80 ml/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} ≥ 30 et < 50 ml/min) est de 4 mg une fois par jour, pouvant être portée à 8 mg une fois par jour au bout d'une semaine de traitement, selon la réponse spécifique du patient. L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) n'est pas recommandée. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de données, l'utilisation chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée. Population pédiatrique: Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Silodyx dans la population pédiatrique dans l'indication d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Mode d'administration Voie orale. La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité La sécurité d'emploi de la silodosine a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques de phase II-III contrôlées en double aveugle (931 patients ayant reçu 8 mg de silodosine une fois par jour et 733 patients ayant reçu le placebo) et de l'extension de deux d'entre elles, en ouvert. Au total, 1 581 patients ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour. Parmi eux, 961 patients ont été exposés pendant au moins 6 mois et 384 patients pendant 1 an. Lors des études cliniques contrôlées versus placebo et de l'utilisation à long terme, les effets indésirables les plus fréquents (23 %) avec la silodosine ont été les troubles de l'éjaculation comme l'éjaculation rétrograde ou l'émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation. Cet effet peut affecter temporairement la fertilité masculine. Il est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement. Liste récapitulatif des effets indésirables La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Affections du système immunitaire** Très rare : Réactions de type allergique, y compris gonflement facial, langue gonflée et oedème pharyngé[1]. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : Diminution de la libido. **Affections du système nerveux** Fréquent : Sensation vertigineuse ; Rare : Syncope, Perte de conscience[1]. **Affections cardiaques** Peu fréquent : Tachycardie[1] ; Rare : Palpitations[1]. **Affections vasculaires** Fréquent : Hypotension orthostatique ; Peu fréquent : Hypotension[1]. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent : Congestion nasale. **Affections gastro-intestinales** Fréquent : Diarrhée ; Peu fréquent : Nausées, Sécheresse buccale. **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent : Tests de fonction hépatique anormaux[1]. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : Rash cutané[1], Prurit[1], Urticaire[1], Éruption d'origine médicamenteuse[1]. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très fréquent : Troubles de l'éjaculation, dont éjaculation rétrograde, Emission réduite ou nulle de sperme ; Peu fréquent : Dysfonction érectile. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Fréquence indéterminée : Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire. 1 - effets indésirables signalés de manière spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance internationale après la commercialisation (fréquences calculées d'après les événements rapportés dans les essais cliniques de phase I–IV et les études non interventionnelles). Description de certains effets indésirables particuliers Hypotension orthostatique L'incidence de l'hypotension orthostatique lors des études cliniques contrôlées versus placebo a été de 1,2 % sous silodosine contre 1,0 % sous placebo. L'hypotension orthostatique peut occasionnellement entraîner une syncope. Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) Des cas de SIHP ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte. 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 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** Recordati Ireland Ltd., Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irlande **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/09/607/004 EU/1/09/607/011 EU/1/09/607/013 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2021.

RÉFÉRENCES : 1. RCP Silodyx dernière version. **2.** Montorsi F et al. Int J Urol 2016;23(7):572-9 **3.** Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010;9(4):491-495. **4.**Chapple et al. European Urology, 2011; 59(3)342-352. *Remboursé depuis le 1er november 2021.

ABRÉVIATIONS : LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms - IPSS: International Prostate Symptom Score

Recordati SRL - Avenue du Bourgmestre Etienne Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2021/173/RecBE - Décembre - Date d'approbation du matériel 12/21

RECORDATI

NOUVEAU
Remboursé à 100%
au Grand-Duché de Luxembourg[1]

TEZSPIRE®▼
(tezepelumab) Subcutaneous Injection

Rise above the complexity of severe asthma

Treat across phenotypes and irrespective of biomarker levels[2,*]

▼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. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Tezspire 210 mg solution injectable en seringue préremplie Tezspire 210 mg solution injectable en stylo prérempli **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Seringue préremplie Chaque seringue préremplie contient 210 mg de tézépélumab dans 1,91 mL de solution (110 mg/mL). Stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 210 mg de tézépélumab dans 1,91 mL de solution (110 mg/mL). Le tézépélumab est un anticorps monoclonal humain produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (*Chinese hamster ovary*, CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable en seringue préremplie (injection). Solution injectable en stylo prérempli (injection). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune clair. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Tezspire est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Posologie *Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)* La dose recommandée est de 210 mg de tézépélumab en injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Tezspire est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme du patient. *Oubli de dose* En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Le patient peut ensuite reprendre la dose le jour prévu de l'administration. Si la dose suivante est déjà planifiée, celle-ci peut être administrée comme prévu. Ne pas administrer une double dose. Populations particulières *Population âgée (≥ 65 ans)* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance rénale et hépatique* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de Tezspire chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Tezspire est administré en injection sous-cutanée. L'injection du médicament peut être réalisée par le patient lui-même ou son aidant après avoir reçu une formation à la technique d'injection sous-cutanée. Une formation adéquate des patients et/ou des aidants sur la préparation et l'administration de Tezspire doit être assurée avant l'utilisation, conformément aux « Instructions pour l'administration ». Tezspire doit être injecté dans la cuisse ou l'abdomen, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril. Si c'est un professionnel de santé ou un aidant qui réalise l'injection, celle-ci peut également être faite dans la partie supérieure du bras. Un patient ne doit pas réaliser lui-même une injection dans le bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou indurée. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque administration. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie ou du stylo prérempli sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les arthralgies (3,8 %) et les pharyngites (4,1 %). Tableau récapitulatif des effets indésirables Dans les études cliniques conduites chez des patients atteints d'asthme sévère, un total de 665 patients a reçu au moins une dose de Tezspire au cours d'études d'une durée de 52 semaines. La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. [a] La pharyngite était définie par les termes préférentiels suivants : pharyngite, pharyngite bactérienne, pharyngite à streptocoques et pharyngite virale. [b] L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée maculeuse. [c] Voir « Description d'effets indésirables particuliers ». Description d'effets indésirables particuliers *Réactions au site d'injection* Les données de tolérance issues du regroupement des études PATHWAY et NAVIGATOR ont mis en évidence des réactions au site d'injection (telles que érythème, gonflement, douleur) survenues avec une incidence de 3,8 % chez les patients traités par tézépélumab 210 mg sous-cutané toutes les 4 semaines (Q4S). Population pédiatrique Un total de 82 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme sévère, non contrôlé a été inclus dans l'étude de phase 3 de 52 semaines NAVIGATOR (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le profil de tolérance chez les adolescents était globalement similaire à celui observé pour l'ensemble de la population étudiée. 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 : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/22/1677/001 1 seringue préremplie EU/1/22/1677/002 Conditionnement multiple : 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies EU/1/22/1677/003 1 stylo prérempli EU/1/22/1677/004 Conditionnement multiple 3 (3 boîtes de 1) stylos prérempli **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

§ Liste positive-cns.public.lu

	Prix public TVA incl.	Remboursement
TEZSPIRE®	1142,91 €	100%

§

Tableau 1 Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite[a]	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée[b]	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection[c]	Fréquent

*Eosinophilic and noneosinophilic, allergic and nonallergic phenotypes; eosinophils, IgE and FeNO biomarkers. FeNO = fractional exhaled nitric oxide; IgE = immunoglobulin E.

Reference: 1. Liste positive-cns.public.lu; 2. Tezspire. Summary of Product Characteristics, latest version consulted on 01/07/2023.

NS ID LU-0296-Revision date 07/2023-LB Local code 1166

Sommaire

12

FLASH

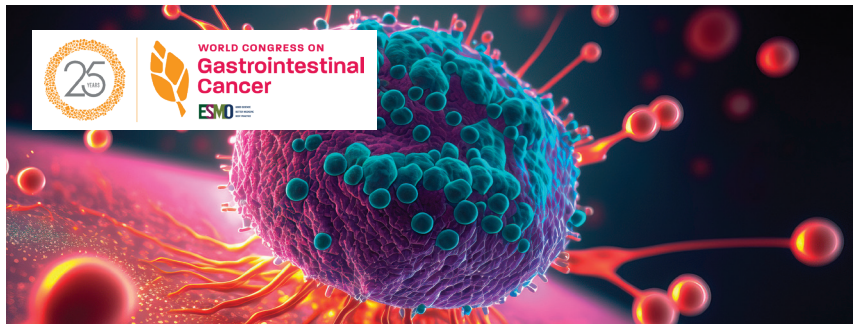
25e anniversaire d'ALAN

14

INTERVIEW

Dr Marc Schlesser:
Recommandations GOLD: les enseignements

18



CONGRESS

Le cancer du pancréas fait le buzz

- Innovation dans le cancer pancréatique localement avancé: la gemcitabine en intra-artériel
- Carcinomes hépatocellulaires non résécables: HIMALAYA, une étude de haut niveau
- Cancer du pancréas: qu'a-t-on gagné en survie en 20 ans?
- Adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique: voir NAPOLI et puis ne pas mourir
- Cancer colorectal métastatique: le «Standard-of-Care» résiste...
- Prise en charge du cancer colorectal métastatique: qu'en est-il en vie réelle chez le patient ≥ 70 ans?

28

MEETING

Dr Alain Vandivinit:
Insuffisance rénale chronique: quel rôle pour le médecin généraliste?
Dr Bruno Pereira:
Albuminurie et insuffisance cardiaque: une relation de cause à effet?

32

MEETING

Pr Ivan Borbath:
Cholangiocarcinome: importance du typage moléculaire dès le diagnostic
Pr Gerald Prager
Modérateur: Dr Dominic Kaddu-Mulindwa
Cancer du pancréas: vers des traitements efficaces

Sommaire

36

RECHERCHE .....

Le LIH détecte des allergies chez près de la moitié de la population adulte luxembourgeoise

38

CAS CLINIQUE .....

Le bouchon qui cache la caverne

46

URGENCES .....

- La maladie de Sever
- La maladie de Scheuermann
- La lyse isthmique

50

MÉDECINE PHYSIQUE .....

David Health: la rééducation active à réaliser à MONDORF Domaine Thermal

54

EVASION .....

Les Violettes, hôtel et Spa 4 étoiles en Alsace

56

SORTIES .....

Concerts, exposition

58

HISTOIRE DE LA MÉDECINE .....

Honneur aux dames

65

PROFESSION .....

Les services eSanté, au coeur de l'écosystème de la santé

60

AGENDA .....

61

COMMUNIQUÉ .....

66

CARTOON .....

Colophon en page 66

MERCK

FOR YOUR PATIENTS* WITH HIGHLY-ACTIVE RELAPSING MS

MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

- **Disease control† beyond the dosing period**[1-3]
- **Immune system recovery‡ after dosing period**[1,2]
- **Lowest§ monitoring burden of all currently approved high-efficacy DMDs over a 4 year horizon**[3-9]

MAVENCLAD®
cladribine tablets

Strong. Sustained. Simple.¶

Conditionnement	Prix hospitalier (EUR)
MAVENCLAD 10mg 1 comprimé	€ 2.126,-
MAVENCLAD 10mg 4 comprimés	€ 8.504,-
MAVENCLAD 10mg 6 comprimés	€ 12.756,-

*MAVENCLAD® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) tel que défini par des caractéristiques cliniques ou d'imagerie.[3] †Le contrôle de la maladie fait référence à 75,6 % des patients qui sont restés sans rechute sans autre traitement au cours des années 3 et 4.2 ‡Il est prévu que la plupart des patients retrouvent un nombre de lymphocytes normal ou une lymphopénie de grade 1 dans les 9 mois.[3] §Selon les informations accessibles au public au moment de la création - novembre 2020. ¶Maximum de 20 jours de traitement oral au cours des 2 premières années, sans autre traitement nécessaire au cours des 2 années suivantes. Pour des informations importantes sur la sécurité, se référer au Résumé abrégé des caractéristiques du produit.[3]

1. Comi G et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:168-174. **2.** Giovannoni G et al. *Mult Scler.* 2018;24(12):1594-1604. **3.** MAVENCLAD EU SmPC latest version. **4.** Lemtrada® EU SmPC, January 2020. **5.** Tecfidera® EU SmPC, January 2020. **6.** Gilenya® EU SmPC, December 2019. **7.** Tysabri® EU SmPC, April 2020. **8.** Ocrevus® EU SmPC, April 2020. **9.** Aubagio® EU SmPC, February 2020.

E.R./V.U.: Merck nv/sa - Ildefonse Vandammestraat 5/7B - 1560 Hoeilaart BE-MAV-00101 V5.0 – January 2023

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT MAVENCLAD 10 mg comprimés, 1 comprimé MAVENCLAD 10 mg comprimés, 4 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 5 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 6 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 7 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 8 comprimés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 10 mg de cladribine. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 64 mg de sorbitol. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. Comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 8,5 mm de diamètre, portant la lettre « C » gravée sur une face et le nombre « 10 » sur l'autre face **Indications thérapeutiques** MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) **Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP. Posologie La dose cumulée recommandée est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Si nécessaire pour des raisons médicales (par exemple, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise), le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours au cours desquels le patient reçoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimé[s]) en une prise quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour des précisions supplémentaires, voir les tableaux 1 et 2 cidessous. Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4. La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée. *Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement* Le nombre de lymphocytes doit être : normal avant l'instauration du traitement lors de de l'année 1 ; d'au moins 800 cellules/mm³ avant le second cycle de traitement de l'année 2. Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra plus recevoir de comprimés de cladribine. *Répartition de la dose* La répartition de la dose totale sur les 2 années de traitement est présentée dans le tableau 1. Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante. L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée.

Tableau 1 Dose de cladribine par semaine de traitement selon le poids du patient au cours de chaque année de traitement

Tranche de poids	Dose en mg (nombre de comprimés) par semaine de traitement	
kg	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2
40 à < 50	40 mg (4 comprimés)	40 mg (4 comprimés)
50 à < 60	50 mg (5 comprimés)	50 mg (5 comprimés)
60 à < 70	60 mg (6 comprimés)	60 mg (6 comprimés)
70 à < 80	70 mg (7 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
80 à < 90	80 mg (8 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
90 à < 100	90 mg (9 comprimés)	80 mg (8 comprimés)
100 à < 110	100 mg (10 comprimés)	90 mg (9 comprimés)
110 et plus	100 mg (10 comprimés)	100 mg (10 comprimés)

Le tableau 2 montre la répartition du nombre total de comprimés par semaine de traitement au cours des différentes journées. Il est recommandé que les doses quotidiennes de cladribine, au cours de chaque semaine de traitement, soient prises à 24 heures d'intervalle, à peu près à la même heure chaque jour. Lorsque la dose quotidienne comprend deux comprimés, les deux comprimés doivent être pris simultanément.

Tableau 2 Nombre de comprimés par jour de la semaine

Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En cas d'oubli, la dose doit être prise dès que l'oubli est constaté, le jour même, suivant le calendrier de traitement. Si la dose oubliée n'a pu être prise le jour de l'oubli, elle sera à prendre le jour suivant la fin de traitement prévue initialement (traitement prolongé d'un jour). Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique et la semaine de traitement devra être prolongée de deux jours. *Utilisation concomitante d'autres médicaments par voie orale* Il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de MAVENCLAD pendant les quelques jours de traitement. Populations particulières *Insuffisance rénale:* Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire. La sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été établies. Par conséquent, la cladribine est contre-indiquée chez ces patients. *Insuffisance hépatique :* Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Bien que le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine soit considéré comme négligeable, en l'absence de données, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. L'utilisation de la cladribine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de ChildPugh > 6). *Patients âgés* En cas d'utilisation de la cladribine chez des patients âgés, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de MAVENCLAD chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration MAVENCLAD doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longtemps que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est posé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée. Le patient doit avoir les mains sèches lors de la manipulation des comprimés et les laver soigneusement après la prise. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Infection chronique active (tuberculose ou hépatite). Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur. Affection maligne évolutive. Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min). Grossesse et allaitement. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus pertinents d'un point de vue clinique sont la lymphopénie (25,6%) et le zona(3,0%). L'incidence du zona a été plus élevée pendant la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm³ **ou < 200 cellules/mm³)** que pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou 4. Tableau des effets indésirables : Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP au cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose cumulée de 3,5 mg/kg. Les données de sécurité issues de ces études portent sur un total de 923 patients. Les effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation sont signalés par un astérisque [*]. Les catégories de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : 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). *Infections et infestations :* Fréquent : Herpès buccal, zona touchant un dermatome. Très rare : Tuberculose. *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Très fréquent : Lymphopénie. Fréquent : Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles. Affections du système immunitaire : Fréquent : Réactions d'hypersensibilité*, telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et de rares cas d'angio-œdème. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent :Atteintes hépatiques* *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Fréquent : Éruption cutanée, alopécie. Description de certains effets indésirables particuliers *Lymphopénie :* Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 3 lors de l'année 1 et de l'année 2 ; 0 % et 0,4 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois. Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées. *Affections malignes* Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patientannées [0,29 évènement pour 100 patientannées]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patientannées [0,15 évènement pour 100 patientannées]). *Hypersensibilité* Au cours des études cliniques menées chez des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, des réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par la cladribine (11,8 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (8,4 %). Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées chez 0,3 % des patients traités par la cladribine et aucun cas n'a été observé chez les patients ayant reçu le placebo. Les réactions d'hypersensibilité ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,4 % des patients traités par la cladribine et chez 0,3 % des patients ayant reçu le placebo. *Atteintes hépatiques* Après la mise sur le marché du médicament, des cas peu fréquents d'atteintes hépatiques, y compris des cas graves et des cas ayant conduit à l'arrêt du traitement, ont été signalés en association temporelle avec MAVENCLAD. Les élévations transitoires des transaminases sériques étaient généralement supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des cas isolés d'élévations transitoires des transaminases sériques allant jusqu'à 40 fois la LSN et/ou des cas d'hépatites symptomatiques avec élévation transitoire de la bilirubine et ictère ont été observés. Le délai d'apparition était variable, la plupart des cas survenant dans les 8 semaines après le premier cycle de traitement (voir rubrique 4.4). 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 Boîte Postale 97 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 / 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** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/17/1212/001 (1 comprimé), EU/1/17/1212/002 (4 comprimés), EU/1/17/1212/003 (5 comprimés), EU/1/17/1212/004 (6 comprimés), EU/1/17/1212/005 (7 comprimés), EU/1/17/1212/006 (8 comprimés) **REPRESENTANT LOCAL:** Merck n.v./s.a., Ildefonse Vandammestraat 5/7B ,1560 Hoeilaart, Belgique **MODE DE DELIVRANCE** Médicament sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2022

Plus d'informations sur MAVENCLAD® sur www.mavenclad.be

25e anniversaire d'ALAN

Cette année, ALAN – Maladies Rares Luxembourg, l'a.s.b.l. et alliance nationale représentant les personnes concernées par une maladie rare au Luxembourg fête son 25e anniversaire. Dans ce cadre l'association a organisé une séance académique au Centre Culturel «Kinneksbond» à Mamer, le 20 septembre 2023 en présence de S.A.R. la Grande-Duchesse. La séance académique marquait la publication du livre pour enfants «Toni Konfettoni» de l'écrivaine et présidente d'ALAN, Anja Di Bartolomeo et de l'illustratrice Snejana Granatkina, publié aux Éditions Guy Binsfeld. De plus, l'association a lancé sa nouvelle campagne en ligne «30 000 espoirs – 1 plan» - un plaidoyer pour un deuxième Plan National Maladies Rares pour les quelque 30.000 personnes vivant avec une maladie rare au Luxembourg.

Depuis un quart de siècle, l'association ALAN – Maladies Rares Luxembourg s'engage à améliorer la qualité de vie des personnes touchées par une maladie rare, tant en fournissant des services de consultation psycho-sociale et d'activités récréatives et sportives adaptées aux personnes et familles concernées, qu'à travers un travail de plaidoyer intense. Pour les approximativement 30.000 enfants et adultes concernés au Grand-Duché de Luxembourg, ces maladies entraînent de nombreux défis complexes, notamment une véritable «odyssée» jusqu'au diagnostic correct, l'isolement, le manque cruel d'options de traitement, le bouleversement du parcours professionnel ou éducatif et le risque de problèmes de santé mentale.

Séance académique

Près de 250 invités ont suivi l'invitation de cette séance académique qui était encadrée par Madame Violetta Caldarelli et Monsieur Olivier Catani. Les mots de bienvenue de Monsieur Gilles Roth, Bourgmestre de la Commune de Mamer, de Madame Anja Di Bartolomeo, Présidente d'ALAN

Fluomizin®: remboursé à 80% et disponible en Vente Libre au Luxembourg

Depuis le 1er aout 2023, le médicament en vente libre Fluomizin® (chlorure de déqualinium) bénéficie d'un remboursement à hauteur de 80% au Luxembourg pour le traitement des infections vaginales.

La particularité de Fluomizin® est son spectre anti-infectieux le plus large contre tous les agents pathogènes pertinents associés aux infections vaginales (in vitro)[1,2].

Fluomizin® a un mode d'action unique et fiable grâce au chlorure de déqualinium. Son mécanisme d'action limite la probabilité de résistance, garantissant ainsi l'efficacité continue du médicament.

Aucune résistance acquise n'a été observée jusqu'à présent. Fluomizin® agit rapidement en éliminant les bactéries en seulement 30 à 60 minutes[3,4].

Fluomizin est contre-indiqué chez les enfants de moins de 18 ans ou chez des patientes qui n'ont pas encore eu leurs premières règles. ■

Références:
1. Della Casa et al., Arznelm-Forsch / Drug Res. 52, No.9, 699-705 (2002)
2. Lopes dos Santos et al., bmc Research Notes 2012, 5:151
3. Mendling et al., Arch Gynecol Obstet 2016;293:469-484
4. RCP Fluomizin® dernière version approuvée

et de Madame Shirley Feider-Rohen, Présidente d'honneur d'ALAN, ont été suivis par les allocutions de Madame Paulette Lenert, Ministre de la Santé, de Monsieur Christian Cottet, Directeur Général d'AFM-Téléthon et de Monsieur Yann Le Cam, CEO d'EURORDIS.

Dans le cadre du 25e anniversaire d'ALAN, l'écrivaine et présidente d'ALAN Anja Di Bartolomeo et l'illustratrice Snejana Granatkina, se sont associées pour créer le livre pour enfants «Toni Konfettoni». Publié aux Éditions Guy Binsfeld, le livre est désormais disponible dans les librairies luxembourgeoises.

Plaidoyer pour un nouveau Plan National Maladies Rares

Le premier Plan National Maladies Rares touchera à sa fin cette année. Grâce à ce plan, des mesures importantes ont été mises en place pour améliorer la qualité de vie des personnes concernées par une maladie rare.

Il est désormais essentiel de ne pas lâcher prise et de continuer à travailler ensemble pour que les enfants et adultes vivant avec une maladie rare aient un meilleur accès au diagnostic, aux traitements médicaux adéquats, au soutien psychosocial et aux droits socio-économiques.

> «Depuis un quart de siècle, l'association ALAN s'engage à améliorer la qualité de vie des personnes touchées par une maladie rare, tant en fournissant des services de consultation psycho-sociale et d'activités récréatives et sportives adaptées aux personnes et familles concernées, qu'à travers un travail de plaidoyer intense.»

C'est pourquoi, en septembre 2023, ALAN a lancé une nouvelle campagne de plaidoyer sur les réseaux sociaux avec le soutien de l'a.s.b.l. EDS Lëtzebuerg. Le message-clé de la campagne est clair: il faut consolider les acquis du premier Plan National Maladies Rares & adopter un 2e plan dès le début de 2024 pour améliorer la qualité de vie des 30.000 personnes concernées par une maladie rare. ■

ALAN MALADIES RARES LUXEMBOURG

D'ores et déjà, Semper Luxembourg s'engage à poursuivre son soutien à l'ALAN dans sa communication à destination des professionnels de santé.

INTERVIEW

Recommandations GOLD: les enseignements

La nouvelle mouture des recommandations GOLD[1] confirme des priorités que nous avons déjà abordées avec le Dr Marc Schlesser. Nous faisons donc le point avec lui sur les messages importants à dégager pour la prise en charge de la BPCO en pratique quotidienne.

Semper Luxembourg: Comme professeur de pneumologie à l'université du Luxembourg, que pensez-vous des nouvelles recommandations GOLD?

Dr Marc Schlesser: Avant tout, je dirais que cette nouvelle version des recommandations GOLD est plus réussie que les précédentes. Certes, le **diagnostic de la BPCO** repose, comme par le passé, sur un compromis, à savoir un rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) inférieur à 70% après bronchodilatation[1]. Nous savons que ce compromis est une facilité, mais il faut aussi savoir qu'il engendre des sous-diagnostics pour les patients les plus jeunes, et peut-être des surdiagnostics pour les plus âgés. Mais différentes choses ont changé, notamment l'accent mis sur le capital pulmonaire. Ce capital pulmonaire dépend à la fois du capital génétique et de l'exposome, à savoir les antécédents en termes d'exposition (tabac, autres substances toxiques, infections)[1].

Parmi les nouvelles tendances, on peut mentionner l'attention portée aux patients jeunes…

Dr Marc Schlesser: En effet, les recommandations s'intéressent davantage aux patients qui développent une BPCO à un jeune âge - on parle de ***young COPD***, chez des patients âgés de 20 à 50 ans[1]. On voit aussi se développer le concept de **pré-BPCO**: des patients qui présentent certains signes indicateurs d'une évolution potentielle vers la BPCO[1], chez qui il faudra aussi rester attentif.
Enfin, une notion récente et très intéressante est le **PRISm (*preserved ratio impaired spirometry*)**, défini comme une réduction du VEMS ou de la CVF dans un contexte où le rapport VEMS/CVF est préservé. Là aussi, il s'agit de rester très attentif car ce PRISm constitue un potentiel signe prémonitoire de BPCO, en particulier chez les jeunes ou chez des patients dont la maladie est débutante.

Deux autres sujets qui vous tiennent à coeur depuis longtemps sont le dosage des éosinophiles et la place du scanner thoracique. Qu'en dites-vous aujourd'hui?

Dr Marc Schlesser: En ce qui concerne le dosage des éosinophiles, il faut clairement insister sur l'absolue nécessité de **doser les éosinophiles** dans la BPCO. Le tableau d'orientation thérapeutique fait d'ailleurs une nette distinction entre les patients ayant une éosinophilie sanguine <100 cellules/µl et ceux ayant une éosinophilie sanguine de ≥300 cellules/µl[1]. Au-delà de 300 éosinophiles/µl, on a clairement affaire à des patients qui peuvent bénéficier des corticoïdes inhalés. Pour les patients sous LABA+LAMA présentant encore des exacerbations et ayant entre 100 et 300 éosinophiles/µl, l'addition d'un ICS peut également être suggérée.[1]

Quant au **scanner thoracique**, les raisons de son importance sont multiples. D'abord pour le phénotypage, à savoir la mise en évidence de bronchiectasies ou d'un emphysème, ce qui aura des implications thérapeutiques, mais aussi pour le dépistage du cancer du poumon[1]. Suivre un patient BPCO, qui a souvent un lourd passé de fumeur, sans dépister le cancer du poumon est selon moi une faute mé-

MAYO CLINIC

MAYO CLINIC PROCEEDINGS

REVIEW

Réduire le risque de mortalité dans la BPCO grâce au traitement pharmacologique: tel était le titre de la contribution de Mintz[7] et al. en février dernier dans Mayo Clinic Proceedings, la publication de la prestigieuse institution éponyme. Nous en sélectionnons quelques extraits.

Sur la situation avant IMPACT et ETHOS:

«Un nombre limité d'interventions thérapeutiques pour la BPCO, dont le sevrage tabagique, l'oxygénothérapie à long terme, la ventilation non invasive et la chirurgie de réduction du volume pulmonaire, ont permis de réduire la mortalité liée à la BPCO.
La plupart des interventions pharmacologiques se sont concentrées sur l'amélioration de la fonction pulmonaire, des symptômes et de la qualité de vie liée à la santé, ainsi que sur la réduction des exacerbations.»

Sur les enseignements d'IMPACT et ETHOS:

«Les récents essais cliniques de phase 3 IMPACT et ETHOS ont mis en évidence des bénéfices en termes de mortalité avec la trithérapie ICS/LAMA/LABA, par rapport à la bithérapie LAMA/LABA dans des populations de patients atteints d'une BPCO symptomatique présentant un risque élevé d'exacerbations futures.»

Sur les mécanismes des bénéfices observés:

«L'avantage en termes de mortalité toutes causes confondues observé avec le traitement par ICS/LAMA/LABA pourrait être dû à une réduction des exacerbations, probablement due à la composante ICS, ce qui souligne que les patients atteints de BPCO modérée à sévère et présentant un risque d'exacerbations futures sont susceptibles de tirer le meilleur parti d'une trithérapie ICS/LAMA/LABA.»

Sur l'intérêt de la trithérapie en termes de santé publique:

«Dans la BPCO, lorsque l'on considère le NNT (nombre de sujets à traiter), en tenant compte des différentes durées d'intervention, la trithérapie offre des effets bénéfiques sur la mortalité similaires ou supérieurs à ceux des interventions utilisées couramment en première ligne pour réduire le risque de mortalité des patients, par exemple les stratégies de cardioprotection et de cessation tabagique.»

Conclusion des auteurs

Il a été constaté que la trithérapie ICS/LAMA/LABA réduit le risque de décès toutes causes confondues chez les patients atteints de BPCO symptomatique caractérisée par une obstruction modérée ou sévère et des antécédents récents d'exacerbations modérées ou sévères. Ce bénéfice en termes de mortalité semble principalement dû à une réduction des exacerbations modérées/sévères. Les futurs efforts de recherche devraient se concentrer sur l'amélioration du pronostic à long terme des patients atteints de BPCO.

Adapté et traduit d'après Mintz et al., 2023

dicale, d'autant que la BPCO est un facteur de risque indépendant de cancer du poumon.

Une autre évolution est la place de la trithérapie. Pouvez-vous nous résumer le cheminement du changement d'évidence thérapeutique actuel?

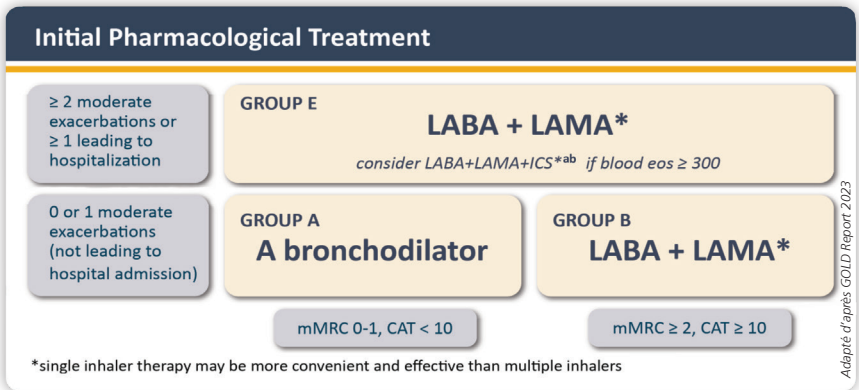
Dr Marc Schlesser: La combinaison LABA-ICS n'est plus recommandée dans la BPCO, sauf pour les patients qui sont déjà bien contrôlés sous celle-ci[1].
Les LAMA réduisent davantage les exacerbations et la symptomatologie que les LABA[1], et améliorent également la qualité de vie de façon plus prononcée que les LABA[1]. La capacité à l'exercice a par exemple été mieux évaluée sous LAMA que sous LABA[1].

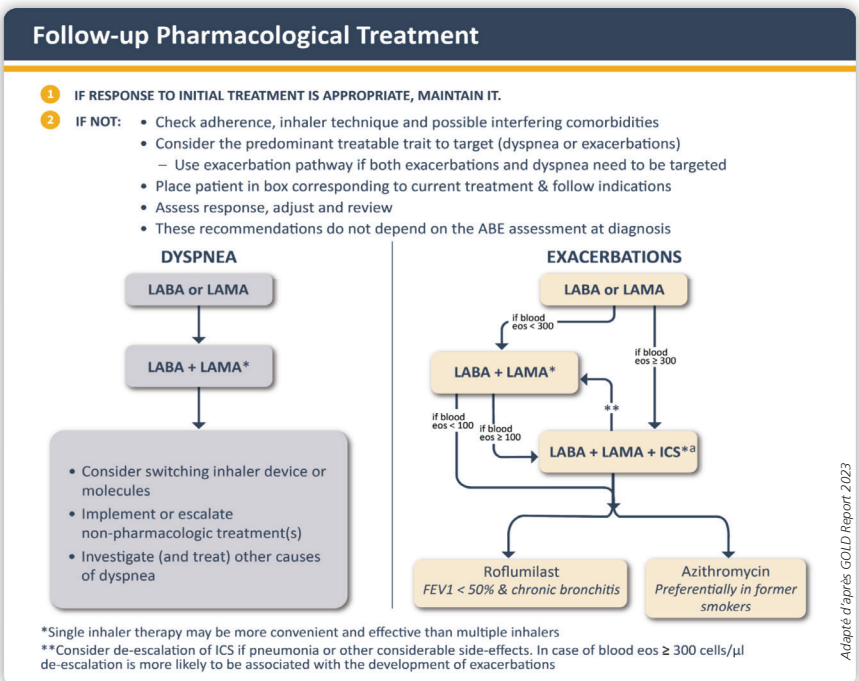
Par ailleurs, les corticoïdes améliorent la qualité de vie et réduisent le nombre d'exacerbations, tout en ayant une faible interaction avec la fonction pulmonaire[1]. Lorsque l'on est confronté à des exacerbations, il est donc recommandé d'inclure un ICS[1].

Pour les patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés sous LABA-LAMA ou LABA-ICS, l'option thérapeutique à recommander en 2023 est donc la trithérapie LABA-LAMA-ICS[1].

Les exacerbations ne sont-elles pas souvent sous-évaluées?

Dr Marc Schlesser: On passe en effet hélas trop souvent à côté des **exacerbations**, car il s'agit d'un constat subjectif. Si l'on voit les patients quelques mois plus tard, ils ont généralement oublié que pendant quelques jours ils ont été moins bien, voire qu'ils ont reçu une antibiothérapie sans que l'on enregistre cette exacerbation. Il s'agit donc de faire une excellente anamnèse du patient.





a. Le SITT (trithérapie par inhalateur unique) est indiqué comme traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère qui ne sont pas traités adéquatement par une combinaison d'un corticostéroïde inhalé et d'un 2-agoniste à action prolongée ou par une combinaison d'un 2-agoniste à action prolongée et d'un antagoniste muscarinique à action prolongée.
b. Recommandation pratique (il n'y a pas de données directes sur l'initiation de la trithérapie chez les patients nouvellement diagnostiqués).

Quelles sont les interventions thérapeutiques qui ont montré leur efficacité sur la mortalité dans la BPCO?

Dr Marc Schlesser: Les interventions non pharmacologiques ayant montré leur efficacité sur la mortalité comprennent notamment le sevrage tabagique, l'oxygénothérapie, avec ses contraintes bien connues, ou encore la réhabilitation pulmonaire[1].

En ce qui concerne les traitements pharmaceutiques, on se souvient que TORCH[2] et SUMMIT[3] ont échoué à démontrer un bénéfice en termes de mortalité. L'étude UPLIFT[4] n'avait pas la mortalité en critère primaire, mais a montré un bénéfice qui fut toutefois discuté en raison de biais statistiques.

En revanche, on dispose à présent d'études montrant que pour certaines catégories de patients la trithérapie semble avoir un effet favorable sur la survie. Ainsi, les études IMPACT[5] et ETHOS[6], ainsi que les sous-analyses et analyses poolées de ces études, nous incitent à croire que la **trithérapie** peut avoir un effet sur la mortalité pour les patients présentant un phénotype exacerbateur ou une maladie sévère, avec un VEMS très altéré.

Le mécanisme de cet effet favorable sur la survie peut être lié à la réduction des exacerbations, mais d'autres mécanismes interviennent peut-être également. Il semble en tout cas que le corticostéroïde joue un rôle important. ■

En bref, les messages importants

- Rester attentif à la possibilité d'une BPCO.
- Penser à doser les éosinophiles dans la BPCO.
- Penser au scanner thoracique dans la BPCO.
- Guider le choix de traitement en fonction des exacerbations et des éosinophiles.

Dr Eric Mertens
Interview réalisé pour Semper Luxembourg en partenariat avec les laboratoires GSK

Références:
1. GOLD Report 2023. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/
2. Calverley et al., N Engl J Med 2007; 356:775-789.
3. Vestbo et al., Lancet 2016;387:1817-26.
4. Tashkin et al., N Engl J Med 2008;359:1443-54.
5. Lipson et al., Am J Respir Crit Care Med 2020; 201(12): 1508-16.
6. Rabe et al., N Engl J Med 2020; 383(1): 35-48.
7. Mintz et al. Mayo Clin Proc February 2023;98(2):301-315.

ABRÉVIATIONS

BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive
CVF: capacité ventilatoire forcée
ICS: corticostéroïde inhalé
LABA: ß2-agoniste à longue durée d'action
LAMA: antagoniste muscarinique à longue durée d'action
VEMS: volume expiratoire maximal par seconde

PM-LU-FVU-ADVR-230001 - Juillet 2023

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trelegy Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose ; EU/1/17/1236/001 - EU/1/17/1236/002 - EU/1/17/1236/003 Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'uméclidinium (équivalant à 55 microgrammes d'uméclidinium) et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénate). Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'uméclidinium (équivalant à 62,5 microgrammes d'uméclidinium) et 25 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénate). Excipient à effet notoire : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP complet. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour inhalation, en récipient unidose (poudre pour inhalation) Poudre blanche dans un inhalateur gris clair (Ellipta) muni d'un couvercle beige et d'un compteur de doses. **INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques** Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **Posologie et mode d'administration** Posologie La dose quotidienne recommandée est une inhalation en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. *Populations spécifiques Personnes âgées* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2 du RCP complet). *Insuffisance rénale* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP complet). *Insuffisance hépatique* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (vois rubriques 4.4 et 5.2). *Population pédiatrique* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. Mode d'administration Voie inhalée exclusivement. **Instructions pour l'utilisation du dispositif :** Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur 14 doses (traitement pour 14 jours). **a) Préparation de la dose à inhaler** Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. **b) Comment prendre le médicament** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation. • Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). • Retirer l'inhalateur de la bouche. • Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle. **c) Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche** Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut jusqu'à couvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaler afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6. **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). Liste tabulée des effets indésirables Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III et des notifications (ou signalements) spontanés. Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : 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) **Classe de systèmes d'organes :** Infections et infestations **Effets indésirables :** Pneumonie, Infection des voies respiratoires supérieures, Bronchite, Pharyngite, Rhinite, Sinusite, Syndrome grippal, Rhinopharyngite, Candidose buccale et pharyngée, Infection des voies urinaires **Fréquence :** Fréquent **Effets indésirables :** Infection virale des voies respiratoires **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles du système immunitaire **Effets indésirables :** Réactions d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, angio-œdème, urticaire et éruption cutanée **Fréquence :** Rare **Classe de systèmes d'organes :** Troubles du système nerveux **Effets indésirables :** Céphalée **Fréquence :** Fréquent **Effets indésirables :** Dysgueusie **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles oculaires **Effets indésirables :** Vision floue (voir rubrique 4.4 du RCP complet), Glaucome, Douleur oculaire **Fréquence :** Peu fréquent **Effets indésirables :** Augmentation de la pression intraoculaire **Fréquence :** Rare **Classe de systèmes d'organes :** Troubles cardiaques **Effets indésirables :** Tachyarythmie supraventriculaire, Tachycardie, Fibrillation auriculaire **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux **Effets indésirables :** Toux, Douleur oropharyngée **Fréquence :** Fréquent **Effets indésirables :** Dysphonie **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles gastro-intestinaux **Effets indésirables :** Constipation **Effets indésirables :** Sécheresse buccale **Fréquence :** Fréquent **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles musculo-squelettiques et systémiques **Effets indésirables :** Arthralgie, Douleur dorsale **Fréquence :** Fréquent **Effets indésirables :** Fractures **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles rénaux et urinaires **Effets indésirables :** Rétention urinaire, Dysurie **Fréquence :** Rare Description des effets indésirables sélectionnés Pneumonie Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs :45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTT116853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budésonide/formotérol (7 patients, soit < 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez < 1 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegy Ellipta et budésonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilantérol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO. Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTT116855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilantérol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association uméclidinium/vilantérol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilantérol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association uméclidinium/vilantérol. 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 Boîte Postale 97 1000 Bruxelles Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 02/2023 (V08) **MODE DE DÉLIVRANCE** Sur prescription médicale.

	TRELEGY Ellipta	Prix public (TVA incl.)
92/55/22 mcg **1 x 30 doses**		**60,82 €**
92/55/22 mcg **3 x 30 doses**		**158,27 €**

Trelegy Ellipta

La Trithérapie dans la **BPCO**

3 molécules conçues pour **AGIR EN CONTINU PENDANT 24H** dans l'inhalateur Ellipta facile à utiliser.[1-12]

Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un ICS/LABA ou LABA/LAMA.[9] Les effets secondaires les plus fréquents avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7%), les céphalées (5%) et l'infection des voies respiratoires hautes (2%).[9]

Abréviations : **BPCO:** bronchopneumopathie chronique obstructive; **ICS:** corticostéroïde inhalé; **LABA:** bêta-2 agoniste de longue durée d'action; **LAMA:** anticholinergique de longue durée d'action. **Références : 1.** Daley-Yates PT et al. Br J Clin Pharmacol 2021;87:483-493. **2.** Feldman G et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016 ; 11:719-730. **3.** Lainé DI. Exp Rev Clin Pharmacol 2010; 3:43-53 **4.** Lainé DI. J Med Chem 2009; 52:2493-2505. **5.** Slack RJ et al. J Pharmacol Exp Ther 2013; 344:218-230. **6.** Hanania N et al. Chest 2012; 142:119-127 **7.** Kempsford R et al. Pulm Pharmacol Ther 2013; 26(2):256-264. **8.** Biggadike K et al. J Med Chem 2008; 51:3349-3352. **9.** Trelegy Ellipta SmPC **10.** van der Palen J et al. NPJ Prim Care Respir Med 2016; 26:16079. **11.** Svedsater H et al. BMC Pulm Med 2013; 13:72. **12.** Riley JH et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11:1873-1880.

PM-BE-FVU-ADVT-230004 - Mars 2023
ER: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals
s.a./n.v. Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6
1300 Wavre Belgium

TRELEGY ELLIPTA
furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol

INNOVIVA GSK

ESMO WORLD CONGRESS ON GASTROINTESTINAL CANCER
BARCELONE, 28 JUIN-1ER JUILLET 2023

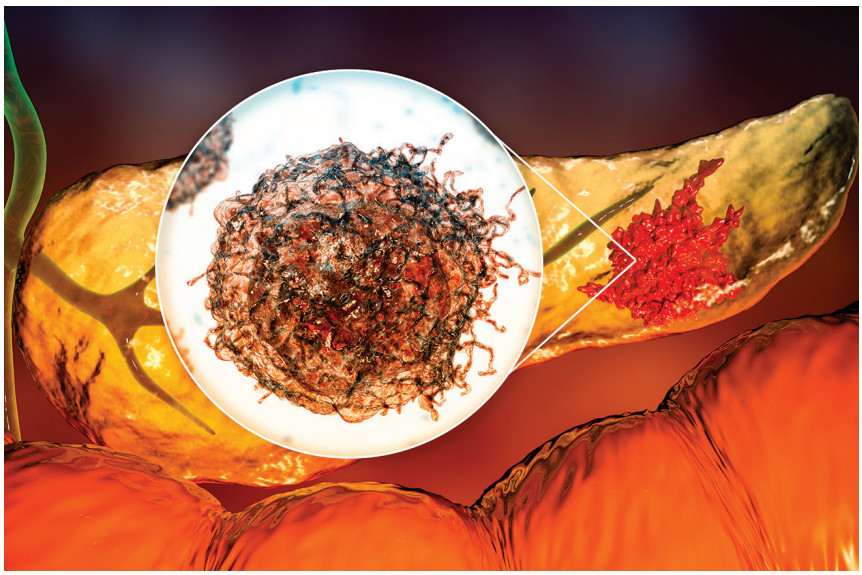
Le cancer du pancréas fait le buzz

Le ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer fête cette année sa 25e édition. On se souviendra que le Pr Mario Dicato (CHL Luxembourg) a longtemps assuré la direction du congrès en compagnie du Pr Eric Van Cutsem (KULeuven), aujourd'hui associé aux Prs Joseph Tabernero (Barcelone) et Michel Ducreux (Paris). Le congrès attire régulièrement 3.000 participants majoritairement européens, oncologues médicaux pour la plupart mais également gastro-entérologues, chirurgiens, radiologues, pharmacologues et chercheurs que le soleil et la richesse culturelle de la ville de Barcelone n'arrivent pas à détourner des salles obscures…

Dr E. Grotent

Cette année, le cancer du pancréas est en haut de l'affiche avec trois présentations remarquables. Des données préliminaires prometteuses ont été obtenues avec l'administration de gemcitabine en intra-artériel dans les formes localement avancées. La seconde est l'étude NAPOLI 3, une phase III évaluant la triple chimiothérapie par irinotcan liposomal + 5FU/leucovorine + oxaliplatine (NALIRIFOX) vs nab-paclitaxel + gemcitabine en première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique. Le résultat est une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie globale et de la survie sans progression. La troisième présentation est cette revue d'études cliniques réalisées entre 1997 et 2017, incluant des patients avec des formes métastatiques qui pose cette question: qu'a-t-on gagné en survie globale sur ces deux décennies?

Dans les adénocarcinomes gastriques ou de la jonction gastro-œsophagienne HER2-, une analyse post-hoc de l'étude KEYNOTE-859 montre que le pembrolizumab ajouté à la chimiothérapie en première ligne, reste efficace sur le long terme sur base du délai écoulé jusqu'à progression de la tumeur ou de la nécessité d'un traitement de deuxième ligne ou des décès de toutes causes. Dans le carcinome œsophagien avancé à cellules squameuses, un nouvel anti-PD-L1, le sugemalimab ajouté au 5-FU et au cisplatine améliore significativement la survie sans progression, la survie globale et le taux de réponses objectives dans un contexte de tolérance acceptable. Dans les carcinomes hépatocellulaires, des données actualisées à 4 ans de l'étude HIMALAYA montrent toute l'efficacité à long terme du schéma STRIDE, avec aussi des analyses de sous-groupes de l'étude RATIONALE-301 suggérant que l'immunothérapie est peut-être une bonne option thérapeutique chez les patients de plus de 65 ans. ■



Innovation dans le cancer pancréatique localement avancé: la gemcitabine en intra-artériel

Dans le traitement du cancer pancréatique localement avancé, les thérapies systémiques ont leurs limitations en partie parce que la chimiothérapie n'est pas suffisamment délivrée sur le site de la tumeur. La raison principale est un stroma tumoral dense et fibreux et aussi le fait que ces tumeurs sont très peu vascularisées comparées par exemple à des tumeurs hépatiques. Dès lors l'idée de délivrer la chimiothérapie en intra-artériel valait la peine d'être testée du fait que la concentration de l'agent cytotoxique peut être beaucoup plus élevée sur le site de la tumeur et son microenvironnement.

L'étude[1] TIGeR-PaC présentée à l'ESMO GI 2023, a évalué une administration en intra-artériel (IA) versus une administration traditionnelle par IV chez des patients avec un adénocarcinome pancréatique localement avancé histologiquement confirmé (âge moyen: 65 ans, score ECOG 0-1).

Le protocole comporte une phase d'induction durant laquelle tous les patients sont traités par gemcitabine/nab-paclitaxel (GNA) IV pendant 2 mois, suivie par une radiothérapie et ensuite 1 mois additionnel de la même chimiothérapie. Ils reçoivent ensuite 8 injections de gemcitabine en intra-artériel (IA) pendant 4 mois ou un traitement continu de 12 injections de GNA IV sur 4 mois.
La technique requiert l'isolement du segment de l'artère irriguant la tumeur par un double ballonnet. L'augmentation de pression force la gemcitabine à traverser la paroi de l'artère jusqu'au tissu tumoral au niveau des petits vaisseaux qui nourrissent la tumeur.

> «L'augmentation de pression force la gemcitabine à traverser la paroi de l'artère jusqu'au tissu tumoral au niveau des petits vaisseaux qui nourrissent la tumeur.»

> «Il faut rester prudent, nous n'en sommes qu'à la première analyse intermédiaire.»

Un effet prometteur à confirmer

Une première analyse intérimaire a montré que les patients sous gemcitabine IA (n = 23) ont une survie globale médiane de 15,7 mois versus 10,1 mois pour ceux qui ont continué la GNA IV (n = 22, HR = 0,48, p < 0,08).

Cette survie médiane globale est mesurée à partir du moment de la randomisation jusqu'au décès en raison de la durée de la phase d'induction.

La durée médiane de survie globale à partir du diagnostic est de 21,5 mois sous gemcitabine IA versus 15,5 mois dans le bras contrôle. La survie sans progression est quasiment doublée sous gemcitabine IA (14,5 mois vs 7,6 mois).

Les effets secondaires de tous grades les plus communément rapportés chez ≥ 10% des patients sont une neutropénie (21% sous IA versus 81% sous IV), une anémie (8% vs 48%), une thrombocytopénie (4% vs 38%).

Pour l'orateur, *«il faut rester prudent, nous n'en sommes qu'à la première analyse intermédiaire. La seconde est attendue pour 2024 et l'analyse finale en 2025. D'ici là, je retiens mon souffle car ce serait un bond en avant dans le traitement de ce cancer au pronostic si sombre»*. ■

Référence:
1.Pishvaian MJ, et al. ESMO GI 2023;#LPA-1

Carcinomes hépatocellulaires non résécables: HIMALAYA, une étude de haut niveau

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs primitives du foie. Depuis quelques années, son incidence augmente régulièrement pour atteindre aujourd'hui près d'un million de nouveaux cas par an dans le monde. L'épidémiologie se modifie avec une diminution des causes virales (B et C) et une plus grande représentation des complications hépatiques de l'obésité (stéatopathies non alcooliques). Le CHC se développe en effet majoritairement sur hépatopathie sous-jacente, le plus souvent au stade de cirrhose (> 80% des cas) même si dans le cadre des stéatopathies non alcooliques, il pourrait survenir dans près de 40% des cas en l'absence de cirrhose constituée. L'étude HIMALAYA s'attaque au traitement de référence qu'est le sorafénib.

Le sorafénib, un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinases (ITK) a été approuvé en 2008 pour le traitement des stades avancés du CHC, sur base notamment de l'étude de phase III SHARP incluant des patients occidentaux avec une fonction hépatique préservée (CHILD A). Le bénéfice en survie globale a été considéré comme mineur avec une médiane à 10,7 mois vs 7,9 mois sous placebo. Néanmoins le HR était de 0,69 (p < 0,001) reflétant une réduction significative de 31% du risque de décès chez les patients traités par sorafenib vs placebo. Le lenvatinib, un ITK à effet anti-angiogénique, fait un peu mieux avec une survie globale de 13,6 mois, une survie sans progression de 7,4 mois et un taux de réponses de 24% selon les critères mRECIST. Dans ce contexte, l'immunothérapie a une carte à jouer avec un anti-PD-1 comme le tislelizumab qui fait mieux qu'un ITK avec une survie globale à 15,9 mois et aussi un meilleur taux de réponses objectives et de durée de réponse prolongée.

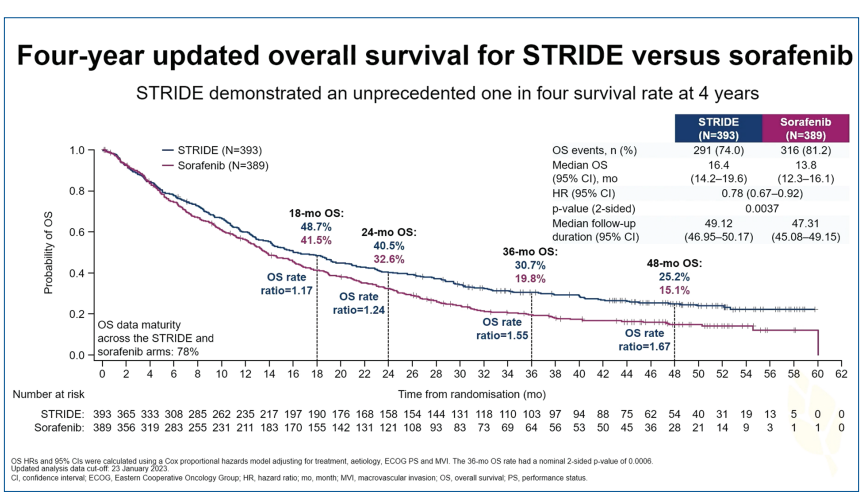
Le match: deux anticorps face à un ITK

L'étude[1] de phase III HIMALAYA a comparé un schéma associant le tremelimumab et le durvalumab (schéma STRIDE) comparé au standard de traitement, le sorafénib. Les patients présentaient un CHC non résécable et n'avaient jamais reçu un traitement systémique. Ils ont été randomisés pour recevoir STRIDE (n = 393), le durvalumab en monothérapie (n = 389) ou le sorafénib (n = 389). Le critère de jugement principal est la survie globale.

A l'analyse préliminaire pratiquée à 36 mois, les taux de survie globale sont de 30,7% sous association et 19,8% sous sorafénib. A 48 mois, le taux de survie globale atteint 25,2% sous STRIDE versus 15,1% sous sorafénib (HR = 1,67, p = 0,0037). La survie globale médiane est de 16,4 mois vs 13,8 mois (HR = 0,78, p = 0,0037). On note également plus de réponses complètes sous STRIDE (3,1% vs 0,0) et de réponses partielles (17% vs 5,1%), mais un taux de contrôle de la maladie équivalent dans les deux groupes. La survie globale à 36 mois est de 44,6% pour les patients qui contrôlent leur maladie sous STRIDE versus 27,9% sous sorafénib (36,2% versus 20,3% à 48 mois). Sur le plan de la sécurité d'emploi, aucun nouvel élément n'est apparu depuis l'analyse primaire avec des effets secondaires graves chez 17,5% des patients sous STRIDE versus 9,6% sous sorafénib.

Une nouvelle option en 1ère ligne

Ces données actualisées à 4 ans confirment tout le bénéfice du schéma STRIDE par rapport à un ITK, avec des taux de survie globale sans équivalent à ce jour et aussi le plus long suivi jamais publié dans une étude de phase III sur le traitement du CHC non résécable. Pour le Pr Michel Ducreux, un des co-organisateurs du congrès, *«c'est incontestablement un scoop de cet ESMO GI qui nous apporte un nouveau traitement de première ligne pour ces patients».* ■



Référence:
1. Sangro P, et al. ESMO GI 2023;#SO-15

La peur de la récidive : parlons-en

Delphine Rémy, fondatrice et hôte du podcast, diagnostiquée avec un cancer du sein en 2019
Dr Caroline Duhem, oncologue, Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL)
Vanessa Grandjean, onco-psychologue, Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL)

Chaque patiente atteinte d'un cancer du sein y sera un jour confrontée. Telle une épée de Damoclès, la peur de la récidive touche à différents degrés les patientes. Son annonce est parfois même plus difficile que l'annonce initiale du cancer. Comment la peur de la récidive se manifeste-t-elle ? Est-elle la même chez toutes ? Quelles peuvent être les solutions pour y remédier ?

Cet épisode vous intéresse ?
Vous voulez en savoir plus sur les actions de Pierre Fabre Oncology lors de ce mois d'Octobre Rose et tout au long de l'année ?

Scannez ce QR code et visitez notre page destinée aux professionnels de santé du Luxembourg !

Développé avec le soutien de

Pierre Fabre
Oncology

LUX - 20230479 - 09/2023

NOUVEAU MÉDICAMENT

enregistré au Grand-Duché de Luxembourg

Sirop **150 ml** : 9,37 €
Sirop **250 ml** : 12,50 €

Thymoseptine®
sirop

Sirop expectorant
au **THYM**

soulage la toux grasse
associée à un refroidissement

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Thymoseptine sirop ▪ **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 5 ml de sirop contiennent 750 mg d'extrait fluide (1:1) de *Thymus vulgaris* L., herba (thym). ▪ **FORME PHARMACEUTIQUE :** Sirop. ▪ **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Thymoseptine est utilisé comme expectorant en cas de toux associée à un refroidissement. Thymoseptine est un médicament traditionnel à base de plantes, à utiliser dans l'indication spécifiée, basée exclusivement sur une utilisation de longue date. Ce médicament est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans. ▪ **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Adultes et enfants de plus de 12 ans :** 15 ml, maximum 4 fois par jour. **Enfants à partir de 7 ans :** 10 ml, maximum 4 fois par jour. **Enfants à partir de 2 ans :** 5 ml, maximum 4 fois par jour. Un intervalle d'au moins 4 heures sera respecté entre chaque prise. Aucun groupe de patients à risque n'étant connu, des adaptations de la dose ne sont pas nécessaires. Population pédiatrique : Thymoseptine est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans. Durée d'utilisation : La durée d'utilisation ne doit pas dépasser 1 semaine. Si les symptômes persistent ou s'aggravent après 1 semaine, il y a lieu de consulter un médecin ou un pharmacien. Mode d'administration : Ce médicament est à prendre après les repas par voie orale. Un godet-doseur gradué est fourni pour un dosage exact. ▪ **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active, à d'autres plantes de la famille des Lamiaceae, ou à l'un des excipients. Ne pas administrer aux enfants de moins de 2 ans. ▪ **EFFETS INDÉSIRABLES :** Des réactions d'hypersensibilité (incluant un cas de choc anaphylactique et un cas d'œdème de Quincke) ainsi que des troubles gastriques ont été observées. Leur fréquence n'est pas connue. 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 : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance : Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUSSEL ou Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, crpv@chru-nancy.fr, Tel : (+33) 3 83 65 60 85 / 87. Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments à Luxembourg, pharmacovigilance@ms.etat.lu, Tél. : (+352) 2478 5592 ▪ TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT : Tilman s.a., Zoning Industriel Sud 15, 5377 Baillonville, Belgique. ▪ NUMÉRO DE L'ENREGISTREMENT : BE-TU449182 ▪ MODE DE DELIVRANCE : Médicament non soumis à prescription médicale. ▪ DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 09/2021.

Tilman®

THYMO/23/PR/002 FR Sept 2023

Cancer du pancréas: qu'a-t-on gagné en survie en 20 ans?

Le cancer du pancréas est l'un des rares cancers dont l'incidence ne cesse d'augmenter (+2,5% chaque année depuis 1990). Aujourd'hui, la seule option curative potentielle est la résection chirurgicale avec une survie de 20% à 5 ans. Mais seulement 10% à 20% des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est encore résécable. Avec un taux de survie à 5 ans estimé à 11%, il reste un cancer de très mauvais pronostic. On estime que d'ici 2030, il sera la deuxième cause de décès liés au cancer après le cancer du poumon. Alors que la mortalité de tous les autres cancers a diminué, celle du cancer du pancréas n'a pas diminué et ce malgré l'arrivée des thérapies ciblées et de l'immunothérapie. Qu'a-t-on gagné en survie globale sur les deux dernières décennies?

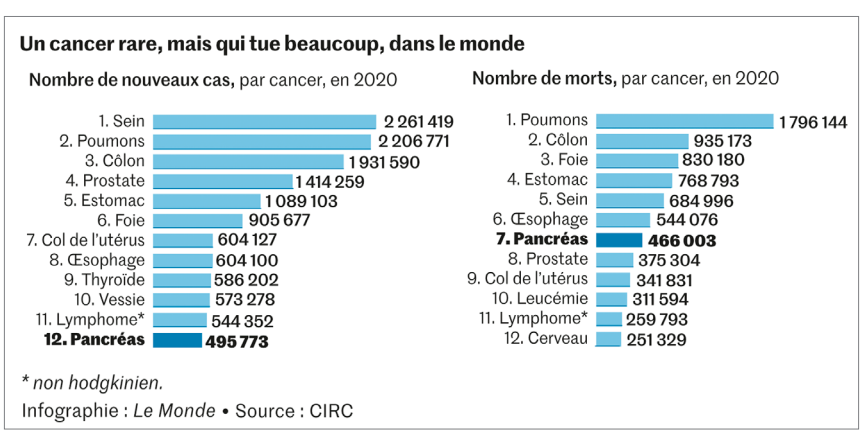
Une analyse poolée de 5 études cliniques

Le groupe allemand[1] AIO (*Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie*) de la société allemande d'Oncologie a analysé 5 études cliniques incluant des patients avec un cancer du pancréas à un stade avancé dont 2 randomisées de phase III, 2 de phase II et 1 non randomisée de phase II. L'objectif était d'évaluer l'impact des changements de traitement sur le pronostic des patients.

Au total 899 patients ont été inclus dont 88% sont décédés pour diverses causes. Un cinquième sont décédés dans les 3 mois qui suivaient l'inclusion dans l'essai. L'analyse compare quatre périodes différentes, 1997 à 2001 (n = 189), 2002 à 2006 (n = 216), 2007 à 2011 (n = 223) et 2012 à 2017 (n = 232).

Une survie globale médiane de 7,3 mois

Les résultats montrent que la survie globale s'est améliorée de manière significative au cours du temps avec une survie médiane de 9,3 mois pour les patients qui ont commencé leur traitement entre 2012 et 2017 versus 7 mois pour ceux qui ont commencé le traitement entre 1997 et 2006 (p < 0,001). La survie globale médiane s'établit à 7,3 mois. L'analyse identifie des facteurs pronostiques d'une meilleure survie globale : le statut ECOG avec une survie de 9 mois pour un ECOG 0 versus 3,7 mois pour un ECOG 2 (p < 0,001), le fait d'avoir administré un traitement de deuxième ligne (9,6 mois vs 4,9 mois, p < 0,01), le taux du marqueur CA19-9 avant traitement et le stade UICC (stade III vs IV). Les facteurs sans valeur pronostique sont l'âge et le sexe. Si l'on considère les traitements antérieurs, le fait d'avoir donné une association plutôt qu'une chimiothérapie seule ne change pas la survie médiane avec des valeurs de 6,7 mois versus 7,4 mois (p = 0,32). Le fait que le schéma comporte ou non un ITK ne change pas la survie (7,4 mois vs 7 mois, p = 0,68). L'âge auquel le cancer est détecté n'a pas non plus d'influence (≥ 50 ans vs < 50 ans).



Dans l'attente d'une innovation thérapeutique

La conclusion des auteurs est qu'en 20 ans, la progression en survie globale est substantielle.
Ni les thérapies ciblées ni les anti-PD-1/CTLA4 n'ont permis de réduire la mortalité comme dans le cancer du poumon ou d'autres tumeurs solides. Il reste à espérer des innovations thérapeutiques comme celle qui consiste à délivrer l'agent cytotoxique dans la tumeur (*cfr article sur la gemcitabine en intra-artériel*). ■

Référence:
1. Weiss L, et al. ESMO GI 2023;# SO-6

Adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique: voir NAPOLI et puis ne pas mourir

C'est la forme la plus courante de cancer du pancréas. Le diagnostic est le plus souvent posé au stade IV métastatique. Même à ce stade, avec la perte de poids, les douleurs abdominales et la jaunisse qui sont les symptômes les plus courants, l'adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique (mPDAC) reste difficile à diagnostiquer. Côté traitement, aucune option thérapeutique n'allonge significativement la survie. Moins de 20% des personnes survivent plus d'un an et dans l'ensemble, le cancer du pancréas affiche le taux de survie à cinq ans le plus bas par rapport à toutes les autres formes de cancer.

Pour la première fois, une étude clinique a démontré une survie globale et une survie sans progression meilleures que celles obtenues avec le traitement de référence nab-paclitaxel et gemcitabine.

Deux options thérapeutiques ont été validées en 1ère ligne, le FOLFIRINOX et l'association gemcitabine + nab-paclitaxel. L'irinotécan liposomal en association au 5-FU/leucovorine est approuvé en 2e ligne après échec d'une chimiothérapie à base de gemcitabine.

Dans ce contexte, NAPOLI 3 est la première phase III comparant en 1ère ligne, chez 770 patients répartis sur 205 sites dans 18 pays (âge moyen: 65 ans, 83% avec des métastases hépatiques) avec un mPDAC, une triple chimiothérapie par irinotécan liposomal + 5-FU/leucovorine + oxaliplatine (NALIRIFOX) administré deux fois par mois (jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours) vs nab-paclitaxel + gemcitabine administrée trois fois par mois (jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours). Le critère principal est la survie globale (SG).

> «Chaque année, environ 60.000 personnes sont diagnostiquées aux États-Unis et près de 500.000 personnes dans le monde.»

Une étude très positive

Le critère principal est rencontré avec une amélioration statistiquement significative de la SG médiane à 11,1 mois sous irinotécan vs 9,2 mois sous nab-paclitaxel/gemcitabine (HR = 0,83 [IC 95% 0,70–0,99], p =0,04).

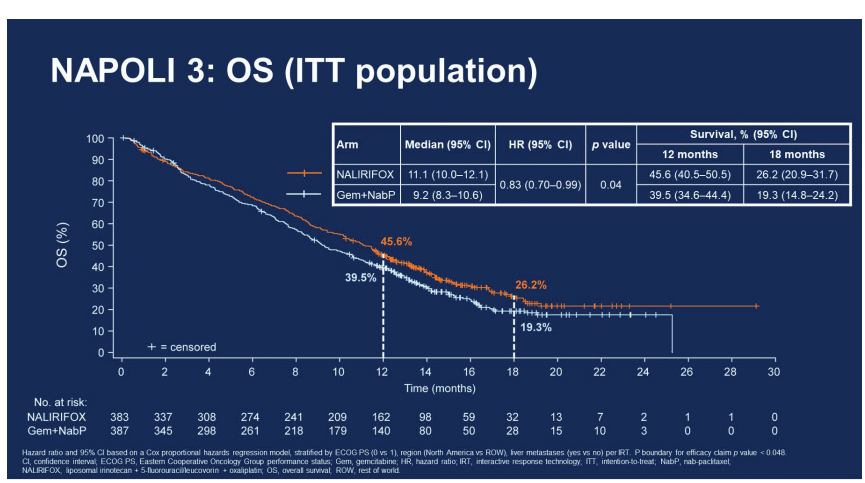
Le taux de SG est de 45,6% sous NALIRIFOX vs 39,5% sous nab-paclitaxel/gemcitabine à 12 mois et de 26,2% vs 19,3% à 18 mois. Pour les critères secondaires, la survie sans progression médiane est significativement améliorée avec 7,4 mois sous NALIRIFOX vs 5,6 mois sous nab-paclitaxel/gemcitabine (HR = 0,69 [IC 95%: 0,58–0,83], p=0,0001).

Le taux de réponse objective (ORR) est de 41,8% sous NALIRIFOX vs 36,2% sous nab-paclitaxel/gemcitabine.

Le profil de tolérance est conforme aux données publiées pour chaque agent. Les effets indésirables de grades 3/4 les plus courants liés au traitement (fréquence > 10%) sont la diarrhée (20,3% vs 4,5%), les nausées (11,9% vs 2,6%), l'hypokaliémie (15,1% vs 4,0%), l'anémie (10,5% vs 17,4%) et la neutropénie (14,1% vs 24,5%).

Une avancée majeure

Les résultats de l'étude NAPOLI 3 représentent une avancée majeure pour les patients avec un mPDAC. Jusqu'à présent, les options étaient limitées et les résultats en demi-teinte. ■



Arm	Median (95% CI)	HR (95% CI)	p value	Survival, % (95% CI)	
				12 months	18 months
NALIRIFOX	11.1 (10.0–12.1)	0.83 (0.70–0.99)	0.04	45.6 (40.5–50.5)	26.2 (20.9–31.7)
Gem+NabP	9.2 (8.3–10.6)			39.5 (34.6–44.4)	19.3 (14.8–24.2)

Hazard ratio and 95% CI based on a Cox proportional hazards regression model, stratified by ECOG PS (0 vs 1), region (North America vs ROW), liver metastases (yes vs no) per IRT. P boundary for efficacy claim p value < 0.048. CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Gem, gemcitabine; HR, hazard ratio; IRT, interactive response technology; ITT, intention-to-treat; NabP, nab-paclitaxel; NALIRIFOX, liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin; OS, overall survival; ROW, rest of world.

Référence:

1. O'Reilly EM, et al. ESMO-GI 2023;#4006. J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 16; abstr 4006) DOI 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4006

Prise en charge du cancer colorectal métastatique: qu'en est-il en vie réelle chez le patient ≥ 70 ans?

Dans le cancer colorectal métastatique, la mortalité est élevée chez les patients ≥ 70 ans. Ceux-ci sont sous-représentés dans les essais cliniques, amenant à cette situation interpellante qu'un patient âgé sur quatre ne reçoit pas le traitement approprié souvent à base de chimiothérapie, en raison de ses comorbidités, de son grand âge ou de son état général. La littérature n'est pas d'une grande aide, pas plus que les recommandations qui sont en général basées sur un nombre limité d'essais cliniques. Pour se faire une opinion, il ne reste en définitive que les études en vie réelle. Que nous apprend celle menée par le Dr F. Huemer (Autriche)?

Cette étude[1] en vie réelle a inclus 117 patients d'âge ≥ 70 ans avec un cancer colorectal métastatique, éligibles pour une thérapie systémique entre février 2009 et juillet 2022. L'objectif était d'évaluer la prise en charge thérapeutique de ces patients âgés et leur devenir dans une situation de vie réelle. L'analyse a inclus également la fréquence, la faisabilité et l'efficacité des métastasectomies et/ou traitement ablatif local à visée potentiellement curative dans cette population âgée.

Un schéma lourd de chimiothérapie est superflu

L'âge médian des patients est de 78 ans et respectivement 21%, 48%, 26% et 5% ont des scores ECOG de 0, 1, 2 et 3. Le nombre médian de lignes de traitements systémiques est de 2 (1-5).

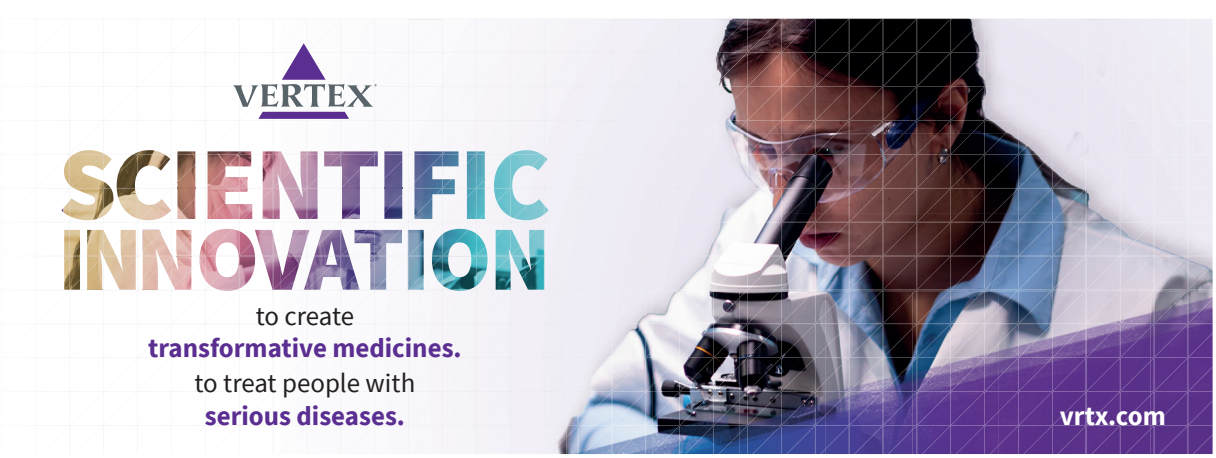
Avec un suivi médian de 38,4 mois, la survie globale médiane s'établit à 25,6 mois. La probabilité de traiter par un doublet ou un triplet à base de chimiothérapie en première ligne diminue au fur et à mesure que l'âge augmente ($p < 0,001$) et aussi en fonction d'un mauvais score ECOG ($p = 0,007$). Le choix d'un doublet ou triplet à base de chimiothérapie versus molécule unique n'impacte pas la survie globale avec un HR de 0,83 ($p = 0,50$), ni la probabilité de recevoir un traitement ultérieur ($p = 0,697$). Une métastasectomie et/ou un traitement ablatif local au niveau hépatique, pulmonaire, péritonéal et/ou d'autres organes ont été pratiqués chez 26 patients (22%). Un traitement de première ligne à base d'un anti-EGFR montre une tendance à une survie globale allongée comparée à une thérapie anti-VEGF ou une chimiothérapie seule dans le cancer colorectal métastatique gauche (39,3 mois vs 27,3 mois vs 13,8 mois). En analyse multivariée, une métastasectomie et/ou un traitement ablatif local à visée curative (oui vs non, HR = 0,22, $p < 0,001$), le score ECOG (2 vs 0, HR = 3,07, $p = 0,07$; 3 vs 0, HR = 3,66, $p = 0,053$) et la présence de métastases hépatiques (oui vs non) (HR = 1,79, $p = 0,049$) sont indépendamment associées à la survie globale.

Un schéma moins toxique

Ces données en vie réelle montrent que le pronostic chez ces patients âgés avec un cancer colorectal métastatique est comparable à ce qui est décrit dans les essais cliniques de première ligne sur la même population.

C'est la confirmation qu'une chimiothérapie en molécule unique en association avec une thérapie ciblée est le traitement de première intention dans cette population. Une métastasectomie et/ou un traitement chirurgical local à visée curative sont faisables et peuvent encore améliorer la survie globale dans cette population de patients. ■

Référence:
1. Huemer F, et al. ESMO-GI 2023;#P-13



Cancer colorectal métastatique: le «Standard-of-Care» résiste…

Le TAS-102 (regorafénib + trifluridine-tipiracil) est le traitement de référence pour des patients qui présentent un cancer colorectal métastatique. La survie sans progression médiane est d'approximativement 2 mois et la survie globale médiane de 27 mois. Une autre association a fait parler d'elle, le lenvatinib associé au pembrolizumab dans l'étude de phase II LEAP-005 avec une activité antitumorale prometteuse et une sécurité d'emploi gérable chez des patients antérieurement traités pour un cancer colorectal métastatique sans instabilité des microsatellites ni déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (non–MSI-H/dMMR).

Sur cette base, une étude[1] de phase III (exposé du Pr Akihito Kawazoe, Japon) a été construite avec la même association, d'autant plus intéressante qu'elle la compare au traitement de référence. L'étude[1] randomisée de phase III LEAP-017 a inclus 434 patients avec un cancer colorectal métastatique (CCRm) sans instabilité des microsatellites ni déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (non–MSI-H/dMMR), en progression sous ou après le Standard-of-Care (SOC) ou qui sont intolérants. Les patients ont été randomisés pour recevoir le pembrolizumab 400 mg chaque 6 mois + le lenvatinib (LP) 20 mg 1x/j ou le SOC choisi par le clinicien avant randomisation. Dans l'analyse, il a été tenu compte de la présence ou de l'absence de métastases hépatiques. Le critère primaire est la survie globale, les critères secondaires sont la survie sans progression et le taux de réponses objectives évalué par un comité central indépendant. Les caractéristiques des patients sont équilibrées entre les deux groupes; environ 70% dans chaque groupe présentent des métastases hépatiques, 35% des patients du groupe LP et 40% du groupe SOC ont un statut PD-1 CPS-1. La mutation RAS est présente chez 58% des patients sous LP versus 54% sous SOC et 2% vs 5% ont des mutations BRAF. Les tumeurs sont BRAF/RAS sauvages chez respectivement 41% et 46% des patients.

Une différence non significative

Avec un suivi médian de 18 mois, les résultats montrent une survie globale plus longue sous LP que sous SOC (9,8 mois vs 9,3 mois, HR = 0,83, p = 0,03 non significatif). Les taux de survie à 12 mois sont respectivement de 42,7% et 40,4% (HR = 0,83, p = 0,038), ce qui ne permet pas de démontrer la supériorité. La survie sans progression médiane est de 3,8 mois sous LP versus 3,3 mois sous SOC (HR = 0,69). Le taux de réponses objectives atteint 10,4% sous LP versus 1,7% sous SOC, soit une différence de 8,7%. La durée médiane de réponse est de 11,1 mois versus 7,6 mois. Sur le plan de la sécurité d'emploi, des effets secondaires reliés au traitement ont été observés chez 95% des patients sous LP versus 86% sous SOC. Les plus fréquemment rencontrés sont une hypertension, une protéinurie et un hyperthyroïdisme. Des effets secondaires de grades ≥ 3 se rencontrent chez 58% des patients sous LP versus 42%.

Le SOC toujours d'actualité

L'étude de phase III LEAP-017 montre une tendance à un allongement de la survie globale sous LP versus SOC. Néanmoins cette association n'atteint pas la significativité statistique fixée dans l'étude. Pour le Dr Kawazoe, *«les courbes se séparent après 12 mois, suggérant un effet retardé du traitement ce qui a déjà été montré avec des inhibiteurs de points de contrôles immunitaires dans d'autres études»*. La situation est comparable pour la survie sans progression et le taux de réponses objectives. Un autre point interpellant pour le Dr Kawazoe est le résultat particulièrement bon du bras contrôle, plus élevé qu'attendu pour des raisons inexpliquées. Ce ne sont en tout cas pas les caractéristiques des patients qui seraient en cause. La conclusion est que le SOC demeure à ce jour le traitement de choix pour les patients avec un CCRm non–MSI-H/dMMR malgré le fait qu'il ne répond pas tout à fait aux attentes des patients. ■

Référence:
1. Kawazoe A, et al. ESMO-GI 2023;#LB-A 5

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgGlλ) produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Psoriasis en plaques: Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Rhumatisme psoriasique: Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Ce médicament est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles il est indiqué. Posologie: *Psoriasis en plaques:* La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. *Rhumatisme psoriasique:* La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. Populations particulières: *Personnes âgées (≥ 65 ans):* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. *Insuffisance rénale ou hépatique:* Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir résumé des caractéristiques du produit. *Population pédiatrique:* La sécurité et l'efficacité de Tremfya 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: Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de solution conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir résumé des caractéristiques du produit. **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple tuberculose active). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires chez environ 14 % des patients dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Tableau récapitulatif des effets indésirables: Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon 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 1: Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes: *Fréquence:* **Effets indésirables.** **Infections et infestations:** *Très fréquent:* Infections des voies respiratoires. *Peu fréquent:* Infections à Herpes simplex. Dermatophytoses. Gastro-entérite. **Affections du système immunitaire:** *Peu fréquent:* Hypersensibilité. Anaphylaxie. **Affections du système nerveux:** *Fréquent:* Céphalée. **Affections gastro-intestinales:** *Fréquent:* Diarrhée. **Affections de la peau et du tissus sous-cutané:** *Peu fréquent:* Urticaire. Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** *Fréquent:* Arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** *Fréquent:* Réactions au site d'injection. **Investigations:** *Fréquent:* Transaminases augmentées. *Peu fréquent:* Neutrophiles diminués. Description de certains effets indésirables: *Transaminases augmentées:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant ALAT augmentée, ASAT augmentée, enzymes hépatiques augmentées, transamina ses augmentées, test hépatique anormal, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traité par guselkumab (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN et > 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines que dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines (tableau 2). Une fréquence similaire a été observée quels que soit la sévérité et le bras de traitement à la fin de l'étude clinique de phase III de 2 ans sur le rhumatisme psoriasique. **Tableau 2: Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique. A: Jusqu'à la semaine 24[a]: A1:** Placebo N: 370[c] **– A2:** guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c] **– A3:** guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c] **– B: Jusqu'à 1 an[b]: B1:** guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c] **– B2:** guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c]. ALAT : **> 1 à ≤3 x LSN A1 :** 30,0%; **A2 :** 28,2%; **A3 :** 35,0%; **B1 :** 33,5%; **B2:** 41,2%. **> 3 à ≤5 x LSN A1 :** 1,4%; **A2 :** 1,1%; **A3 :** 2,7%; **B1 :** 1,6%; **B2 :** 4,6%. **> 5 x LSN A1 :** 0,8%; **A2 :** 0,8%; **A3 :** 1,1%; **B1 :** 1,1%; **B2 :** 1,1%. ASAT : **> 1 à ≤3 x LSN A1 :** 20,0%; **A2 :** 18,8%; **A3 :** 21,6%; **B1 :** 22,8%; **B2 :** 27,8%. **> 3 à ≤5 x LSN A1 :** 0,5%; **A2 :** 1,6%; **A3 :** 1,6%; **B1 :** 2,9%; **B2 :** 3,8%. **> 5 x LSN A1 :** 1,1%; **A2 :** 0,5%; **A3 :** 1,6%; **B1 :** 0,5%; **B2 :** 1,6%. *[a]période contrôlée versus placebo. [b]les patients randomisés sous placebo à l'inclusion puis traités par guselkumab ne sont pas pris en compte. [c] nombre de patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation post-inclusion pour l'analyse spécifique au cours de la période.* Dans les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines. Sur une période de 5 ans, l'incidence de l'augmentation des transaminases n'a pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. La plupart des augmentations de transaminase étaient ≤ 3 x LSN. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. *Diminution du nombre de neutrophiles:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par guselkumab. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. *Gastro-entérite:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 264, 5,8 % de tous les patients traités par guselkumab ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab jusqu'à la semaine 264. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. *Réactions au site d'injection:* Lors de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de guselkumab et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 264, 0,4 % des injections de guselkumab ont été associées à des réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée ; aucune n'était grave, et une seule a conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab. Lors de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les groupes guselkumab que dans le groupe placebo ; 5 patients (1,3 %) dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté le guselkumab en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. *Immunogénicité:* L'immunogénicité du guselkumab a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de Phase II et de Phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans les analyses poolées de Phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 15 % des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,76 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. 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: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.notifierunefffet-indesirable.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, 54511 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:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli. EU/1/17/1234/003 2 stylos préremplis. EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 15/07/2022. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

SKIN CLEARANCE[2]

JOINT EFFICACY[1,3]

PROVEN DURABILITY[2]

Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.[1]

Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.[1]

1. SmPC Tremfya. **2.** Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the Coastal Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15–16, 2020. **3.** Ferris et al, Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-To-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study, J Dermatology Treatment, 2020 Mar; 31 (2): 152-159.

One-Press
UN STYLO PRÉREMPLI SIMPLE D'UTILISATION POUR LES PATIENTS[3]

Tremfya	BE PP incl. 6% TVA	BE Actif	BE VIPO	LUX PP incl. 3% VAT
100 mg – 1 seringue préremplie	1.986,25€	12,10 €	8,00 €	1.928,26 €
100 mg – 1 stylo prérempli				

Téléphone: 0800 93 377 (BE) – 800 29 504 (LUX) • **E-mail**: janssen@jacbe.jnj.com • **Internet**: www.janssen.com/belgium

Janssen-Cilag NV

janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

©Janssen-Cilag – CP-357979 - Approval date : 12-2022 - vu/ver Luc Van Develen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Insuffisance rénale chronique: quel rôle pour le médecin généraliste?

Le 6 juillet dernier, le Dr Alain Vandivinit et le Dr Bruno Pereira étaient réunis à l'initiative des laboratoires AstraZeneca devant un panel de généralistes. But: présenter les nouveautés dans l'insuffisance cardiaque et le rôle du médecin généraliste dans la maladie rénale chronique (MRC). La cardiologie et la néphrologie se rejoignent en effet de plus en plus, en prévention comme en thérapie, notamment suite à l'avènement des gliflozines et à leur intégration dans les guidelines les plus récentes.

Comme l'a souligné d'emblée le Dr Vandivinit, malgré sa prévalence élevée, la maladie rénale chronique reste largement sous-diagnostiquée: selon les études, seuls 10% à 15% des patients sont diagnostiqués[1,2,3] Or, la maladie rénale chronique étant une maladie progressive, toute fonction rénale perdue ne peut être récupérée.[4]

Ainsi, chez les diabétiques de type II, il s'écoule environ 10 ans entre le début de la néphropathie et l'apparition d'une altération significative du DFG (débit de filtration glomérulaire).[5]

> «Les causes de la MRC sont diverses, mais l'hypertension et le diabète sont responsables de la majorité des cas.»

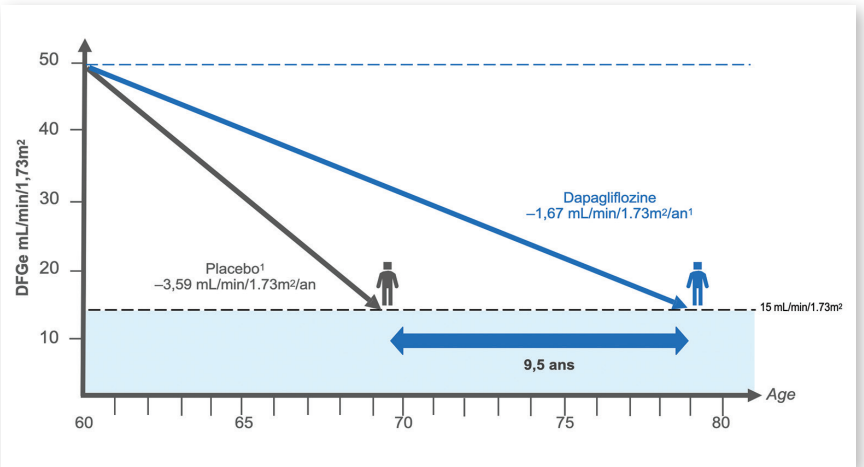
C'est la raison pour laquelle les patients diabétiques de type II devraient, dès le diagnostic de diabète posé, être testés annuellement pour le risque de néphropathie.[6]

Le dépistage précoce de la MRC est essentiel

Les causes de la MRC sont diverses, mais l'hypertension et le diabète sont responsables de la majorité des cas: 42% pour le diabète, et 18% pour l'hypertension.[7] Ce sont donc deux grands groupes à risque chez qui la détection doit être réalisée.

Les enjeux, rappelle le Dr Vandivinit, sont d'identifier les populations à risque, de ralentir la progression de la maladie, d'éviter un 'envoi tardif' vers le spécialiste pour une thérapie de remplacement rénal, et de diminuer le risque de complications, notamment cardio-vasculaires.

Le risque de mortalité toutes causes confondues augmente en effet exponentiellement avec la sévérité de la MRC.[8] De plus, la MRC est associée à



Modélisation à partir des données de l'étude DAPA-CKD. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. Adapté d'après la présentation du Dr Vandivinit.

une augmentation majeure du risque cardio-vasculaire: une diminution de 30% du DFG augmente le risque d'événements cardio-vasculaires et de mortalité de 20 à 30%.[9]

Dépister la MRC permet, par une intervention précoce, de retarder de façon significative l'évolution de la maladie et l'entrée en insuffisance rénale terminale.
C'est pourquoi les directives, comme les recommandations KDIGO,[10] préconisent la conduite de tests réguliers dans les groupes à haut risque, et spécialement chez les patients atteints de diabète, d'hypertension ou d'une maladie cardio-vasculaire.

Quelles interventions thérapeutiques?

Ces 20 dernières années, un certain nombre d'essais cliniques ont été réalisés sur la prise en charge de la néphropathie diabétique.

Comparativement, toutefois, le nombre d'essais réussis dans le domaine de la néphropathie non diabétique est plus faible, et des améliorations restaient attendues par rapport aux traitements existants (iECA, iSRAA) des patients atteints de MRC.

Cela a changé avec l'essai DAPA-CKD, qui a évalué l'effet de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, et a été arrêté prématurément pour bénéfice évident, avec une réduction de 39% du critère composite combinant déclin de la fonction rénale, insuffisance rénale terminale et mortalité rénale ou cardio-vasculaire.[11,12]

Conséquemment, la dapagliflozine est devenue le **seul SGLT2i approuvé pour le traitement de la maladie rénale chronique, indépendamment du statut diabétique.**

Avec une réduction de 31% de la mortalité totale, versus placebo, la dapagliflozine est le **premier traitement reconnu pour la réduction du risque de mortalité globale chez les patients atteints de MRC.**

Enfin, la sécurité et la tolérance de la dapagliflozine sont restées en ligne avec son profil de sécurité bien établi. ■

Recommandations pratiques en clinique

Dépistage précoce & annuel:

- du diabète de type II
- de la maladie rénale chronique liée au diabète de type II

Raisons objectives:

Le diagnostic et la détermination du stade de la MRC reposent sur les mesures du DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) et de l'albumine.
Le pronostic se dégrade avec la diminution du DFGe ou l'augmentation du ratio albumine/créatinine.
Le risque de complications chez les patients atteints de MRC et de diabète de type II augmente lorsque le DFGe diminue et lorsque le ratio albumine/créatinine augmente.

Critères de MRC:

- DFGe < 60 ml/min/1.73 m2 pendant plus de 3 mois

et/ou

- albuminurie, définie par un ratio albumine/créatine > 30 mg/g pendant plus de 3 mois.

Albuminurie et insuffisance cardiaque: une relation de cause à effet?[13]

Telle était la question abordée par le Dr Bruno Pereira, qui est revenu sur ce paramètre d'or qu'est le ratio albumine/créatinine ou uACR (albumine/creatinine ratio in urine). Une mesure simple, recommandée par les guidelines, qui s'effectue sur un simple échantillon d'urine.

Reléguant à l'histoire la collecte des urines de 24 heures, l'uACR est utile en cardiologie pour:

- le dépistage précoce de l'insuffisance rénale,
- l'évaluation du risque de progression de l'insuffisance rénale et du risque cardio-vasculaire,
- la décision thérapeutique, et notamment la détermination du besoin de certaines thérapies.

De marqueur à cible

Ce n'est pas sans raison que la valeur de 30 mg/g du rapport albumine/créatinine (uACR) est retenue comme critère diagnostique. En effet, les études évaluant la relation entre risque cardio-vasculaire et albuminurie montrent la valeur de ce marqueur (voir graphiques).

C'est pourquoi, dans ses recommandations, l'ESC a intégré les SGLT2i aux traitements pharmacologiques indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (NYHA classe II-IV) à fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40%), afin de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance

cardiaque et de décès (recommandation de classe I et niveau A).

La corrélation entre l'albuminurie et l'insuffisance cardiaque, ainsi que les mécanismes possibles expliquant la corrélation entre albumine et profil de risque doivent encore être élucidés, et pourraient faire intervenir une augmentation de la pression veineuse centrale, ou encore une dysfonction endothéliale, mais on sait d'ores et déjà, conclut le Dr Pereira, que le ratio albumine/créatinine:

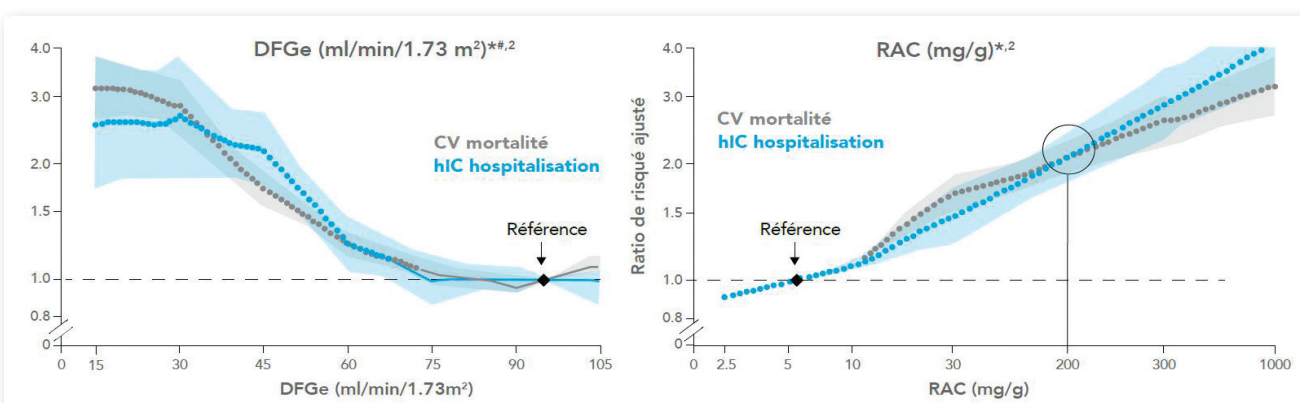
- est un marqueur prédictif du risque d'apparition ou de progression de l'insuffisance cardiaque,
- est un marqueur précoce du risque d'insuffisance rénale et du risque cardio-vasculaire,
- est un marqueur d'insuffisance cardiaque future, avec ou sans diabète de type I.

L'incorporation de ce paramètre dans les modèles prédictifs d'insuffisance cardiaque est dès lors attendue, et sa réduction pourrait permettre de réduire le risque d'insuffisance cardiaque ou de progression de celle-ci. ■

Dr Eric Mertens
pour Semper Luxembourg
d'après les présentations du Dr Alain Vandivinit et du Dr Bruno Pereira

Compte-rendu réalisé en collaboration avec les laboratoires AstraZeneca

Références:
1. Ravera M et al. Am J Kidney Dis. 2011;57(1):71–77
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Lancet. 2020;395(10225):709–733.
3. Ryan TP et al. Am J Med. 2007;120(11):981–986.
4. Sharaf El Din UAA et al. World J Nephrol. 2016;5(3):258–273
5. Mark E. Williams Am J Nephrol 2005;25:77–94
6. American Diabetes Association (ADA). Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S105–18
7. Jager KJ et al. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:1803-1805
8. Tonelli M, et al. J Am Soc Nephrol 2006;17(7): 2034–2047
9. Liu M et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014;18:2918–26
10. Kidney Disease Improving Global Outcomes CKD Work Group. Kidney Int Suppl 2013;3:1–150
11. Heerspink HJL et al. Nephrol Dial Transplant. 2020;35:274–282
12. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020; 383:1436-1446
13. Durkin M, Blais J. Diabetes Ther. 2021 Feb;12(2):499-508
14. Matsushita K et al. Lancet Endocrinol 2015;3:514
15. Boorsma et al. European Heart Journal (2023) 44, 368–380



Matsushita K et al. Lancet Endocrinol 2015;3:514 . Adapté d'après la présentation du Dr Pereira.

NS ID LU-0297-Revision date 09/2023-LB

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire* Chaque comprimé de 5 mg contient 25 mg de lactose Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire* Chaque comprimé de 10 mg contient 50 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Diabète de type 2 Forxiga est indiqué chez les adultes et chez les enfants de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique : • en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. • en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. Voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique, les événements cardiovasculaires et rénaux, et les populations étudiées. Insuffisance cardiaque Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. Maladie rénale chronique Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie *Diabète de type 2* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). *Insuffisance cardiaque* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. *Maladie rénale chronique* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. *Populations particulières Insuffisance rénale* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. En raison de l'expérience limitée, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par la dapagliflozine chez les patients avec un DFG < 25 mL/min. Chez les patients diabétiques de type 2, l'efficacité glycémique de la dapagliflozine est réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est < 45 mL/min et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Par conséquent, si le DFG diminue au-dessous de 45 mL/min, un traitement hypoglycémiant supplémentaire doit être envisagé chez les patients diabétiques de type 2 si un contrôle glycémique complémentaire est nécessaire (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP , 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Sujets âgés (≥ 65 ans)* Aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge. *Population pédiatrique* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour le traitement du diabète de type 2 chez les enfants âgés de 10 ans et plus (voir rubriques 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donné n'est disponible chez les enfants en-dessous de 10 ans. La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou le traitement de la maladie rénale chronique chez les enfants âgés < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité *Diabète de type 2* Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine. L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée prépécifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées *versus* placebo avec 2 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, dans le diabète de type 2 (étude DECLARE voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. *Insuffisance cardiaque* Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (étude DAPA-HF), 2 368 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 368 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 18 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 ou non diabétiques et des patients avec un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m². Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40 % (DELIVER), 3 126 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 3 127 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 27 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 ou non diabétiques et des patients avec un DFGe ≥ 25 mL/min/1,73 m². Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine. *Maladie rénale chronique* Dans l'étude des effets rénaux conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints de maladie rénale chronique (DAPA-CKD), 2 149 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 149 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 27 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 et non diabétiques, avec un DFGe ≥ 25 à ≤ 75 mL/min/1,73 m², et une albuminurie (rapport albuminurie/créatininurie [RAC] compris entre 200 et 5000 mg/g). Le traitement était poursuivi si le DFGe diminuait à moins de 25 mL/min/1,73 m². Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints de maladie rénale chronique était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose-dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo[a] et de l'expérience post-commercialisation: Classe de systèmes d'organes - Très fréquent - Fréquent* - Peu fréquent** - Rare - Très rare**. **Classe de systèmes d'organes:** *Infections et infestations*: **Fréquent***: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées[a,b,c]; Infection des voies urinaires[a,b,d]; **Peu fréquent****: Infection fongique**;**Très rare:** Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)[b]. **Classe de systèmes d'organes:** *Troubles du métabolisme et de la nutrition*: **Très fréquent**: Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)[e]; **Peu fréquent****: Déplétion volémique[b,e], Soif**; **Rare:** Acidocétose diabétique[b,f] (dans le cadre d'une utilisation dans le diabète de type 2) **Classe de systèmes d'organes:** *Affections du système nerveux*: **Fréquent***: Sensations vertigineuses. **Classe de systèmes d'organes:** *Affections gastro-intestinales*: **Peu fréquent****: Constipation**, Sécheresse buccale**. **Classe de systèmes d'organes:** *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*: **Fréquent***: Rash[i]; **Très rare:** Angio-œdème. **Classe de systèmes d'organes:** *Affections musculo-squelettiques et systémiques*: **Fréquent***: Douleur dorsale*. **Classe de systèmes d'organes:** *Affections du rein et des voies urinaires*: **Fréquent***: Dysurie, Polyurie*[j]; **Peu fréquent****: Nycturie**, **Très rare:** Néphrite tubulo-interstitielle. **Classe de systèmes d'organes:** *Affections des organes de reproduction et du sein*: **Peu fréquent****: Prurit vulvo vaginal**, Prurit génital**. **Classe de systèmes d'organes:** *Investigations*: **Fréquent***: Augmentation de l'hématocrite[g], Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial[b]; Dyslipidémie[h]; **Peu fréquent****: Elévation de la créatininémie pendant le traitement initial**[a,b]; Elévation de l'urémie**, Perte de poids**.[a] Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. [b] Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. [c] La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédéfinis : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo-vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. [d] L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, uréthrite, infection rénale et prostatite. [e] La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédéfinis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension. [f] La polyurie regroupe les termes préférés suivants : pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire [g] Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30% pour dapagliflozine 10 mg *versus* -0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg *versus* 0,4 % des sujets recevant le placebo. [h] La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg *versus* placebo, respectivement, était : cholestérol total 2,5% *versus* 0,0% ; HDL cholestérol 6,0% *versus* 2,7% ; LDL cholestérol 2,9% *versus* -1,0% ; triglycérides -2,7% *versus* -0,7%. [i] Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP [j] L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les études cliniques : rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo et *versus* substance active (dapagliflozine, N = 5936), l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4 %) respectivement. [k] Rapportée dans le cadre de l'étude des effets cardiovasculaires conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 (DECLARE). La fréquence est basée sur le taux annuel.

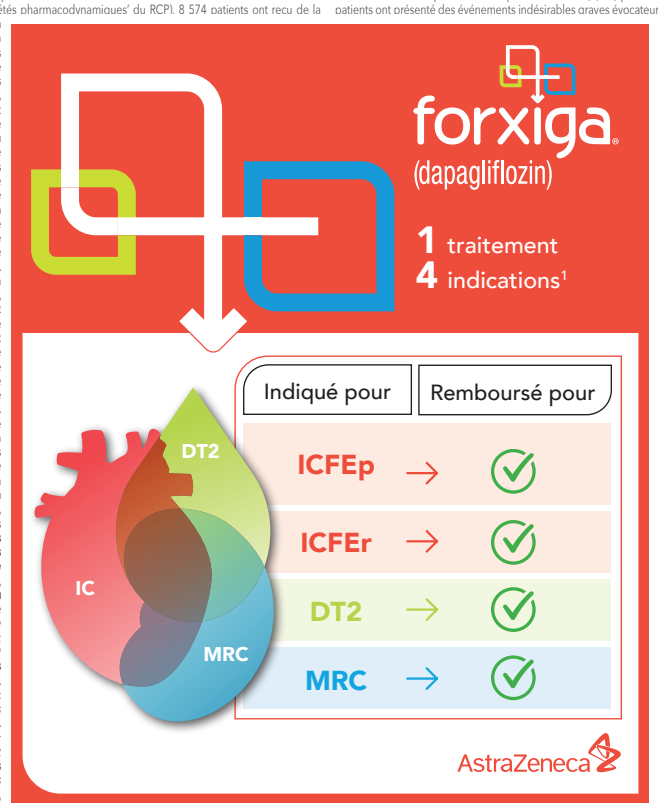
* Rapportés chez ≥ 2% des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ** Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2% chez des sujets et ≥ 0,1% chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.

Description de certains effets indésirables *Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées* Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5% et 0,6% des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 1,2% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement) et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales étaient faibles et équilibrés : 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Dans l'étude DAPA-HF, aucun patient n'a rapporté d'événement indésirable grave de type infections génitales dans le groupe dapagliflozine et un patient en a rapporté dans le groupe placebo. Sept (0,3%) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Dans l'étude DELIVER, un (< 0,1%) patient dans chaque groupe de traitement a rapporté un événement indésirable grave de type infections génitales. Trois (0,1%) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, 3 (0,1%) patients ont présenté des événements indésirables graves de type infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Trois (0,1%) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Aucun événement indésirable grave de type infections génitales et aucun arrêt du traitement en raison d'infections génitales n'ont été rapportés chez des patients non diabétiques. *Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)* Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Dans l'étude DECLARE conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type 2 et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo. *Hypoglycémie* La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans les études cliniques dans le diabète. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (<5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémiants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimépiride (6,0% et 7,9%, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1% et 2,1%, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Dans l'étude DECLARE, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le traitement par dapagliflozine par rapport au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 (0,7%) patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0%) patients traités par placebo. Dans l'étude DAPA-HF, des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 4 (0,2%) patients de chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Dans l'étude DELIVER, des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 6 (0,2%) patients dans le groupe dapagliflozine et 7 (0,2%) dans le groupe placebo. Ces événements majeurs d'hypoglycémie n'ont été observés que chez les patients atteints de diabète de type 2. Dans l'étude DAPA-CKD, des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 14 (0,7%) patients dans le groupe dapagliflozine et chez 28 (1,3%) patients dans le groupe placebo. Ils ont été observés uniquement chez les patients atteints de diabète de type 2. *Déplétion volémique* Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2% des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5%) et 207 (2,4%) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9%) et 70 (0,8%) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/ antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II). Chez les patients présentant un DFGe <60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables évocateurs d'une déplétion volémique était de 170 (7,2%) patients dans le groupe dapagliflozine et 153 (6,5%) dans le groupe placebo. Moins de patients ont présenté des événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo : 23 (1,0%) et 38 (1,6%) patients, respectivement. Des résultats similaires ont été observés indépendamment de la présence ou non d'un diabète à l'inclusion et des valeurs initiales du DFGe. Dans l'étude DELIVER, le nombre de patients présentant des événements graves évocateurs d'une déplétion volémique était de 35 (1,1%) dans le groupe dapagliflozine et de 31 (1,0%) dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients présentant des événements indésirables évocateurs d'une déplétion volémique était de 120 (5,6%) dans le groupe dapagliflozine et de 84 (3,9%) dans le groupe placebo. Il y a eu 16 (0,7%) patients avec des événements graves à type de symptômes évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 15 (0,7 %) patients dans le groupe placebo. *Acidocétose diabétique dans le diabètes de type 2* Dans l'étude DECLARE, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Ces événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Dans l'étude DAPA-HF, des événements de type acidocétose diabétique (ACD) ont été rapportés chez 3 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Dans l'étude DELIVER, des événements de type ACD ont été rapportés chez 2 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, des événements de type ACD n'ont été rapportés chez aucun patient dans le groupe dapagliflozine et chez 2 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe placebo. *Infections des voies urinaires* Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% *versus* 3,5% ; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude DECLARE, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9%) événements *versus* 109 (1,3%) événements, respectivement. Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 14 (0,6%) patients dans le groupe dapagliflozine et 17 (0,7%) dans le groupe placebo. Cinq (0,2%) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Dans l'étude DELIVER, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 41 (1,3%) dans le groupe dapagliflozine et de 37 (1,2%) dans le groupe placebo. Treize (0,4%) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe dapagliflozine et 9 (0,3%) dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 29 (1,3%) dans le groupe dapagliflozine et de 18 (0,8%) dans le groupe placebo. Huit (0,4%) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe dapagliflozine et 3 (0,1%) dans le groupe placebo. Le nombre de patients rapportant des événements indésirables graves ou des arrêts du traitement en raison d'événements indésirables de type infections des voies urinaires parmi les patients non diabétiques était similaire entre les groupes de traitement (6 [0,9%] *versus* 4 [0,6%] pour les événements indésirables graves, et 1 [0,1%] *versus* 0 pour les arrêts du traitement en raison d'événements indésirables, dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo, respectivement). *Augmentation de la créatinine* Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe ≥ 30 et <60 mL/min/1,73 m² (18,5% dapagliflozine 10 mg *versus* 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 44 micromoles/L (0,5 mg/dL) par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Dans l'étude DECLARE, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), le DFGe a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DFGe moyen était légèrement plus faible, et à 4 ans, le DFGe moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. Dans les études DAPA-HF et DELIVER, le DFGe a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-HF, la diminution initiale du DFGe moyen était de -4,3 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -1,1 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. À 20 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était similaire entre les groupes de traitement : -5,3 mL/min/1,73 m² pour la dapagliflozine et -4,5 mL/min/1,73 m² pour le placebo. Dans l'étude DELIVER, la diminution du DFGe moyen à un mois était de -3,7 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -0,4 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. À 24 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était similaire entre les groupes de traitement : -4,2 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et -3,2 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, le DFGe a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. La diminution initiale (J1) du DFGe moyen était de -4,0 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -0,8 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. À 28 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était de -7,4 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -8,6 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. Population pédiatrique Le profil de sécurité de la dapagliflozine observé dans une étude clinique chez des enfants âgés de 10 ans et plus atteints d'un diabète de type 2 (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP1) était cohérent avec celui observé dans les études chez les adultes. 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 : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés EU/1/12/795/011 10 x 1 (unidose) comprimés pelliculés **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 02/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

§ Liste positive-cns.public.lu NS ID LU-0297-Revision date 09/2023-LB

§

Numéro national	Forxiga®	P.P.	Remb.
0679441	10 mg 28 cpr.	45,55 €	100%
0679454	10 mg 98 cpr.	139,15 €	100%



Cholangiocarcinome: importance du typage moléculaire dès le diagnostic

Le 5 juillet dernier, le Pr Ivan Borbath (Cliniques Universitaires Saint-Luc UCL) était invité à Luxembourg pour présenter la prise en charge actuelle et les perspectives d'avenir dans le traitement du cholangiocarcinome, au cours d'une soirée modérée par le Dr Dominic Kaddu-Mulindwa (Centre Hospitalier du Nord, Ettelbruck).

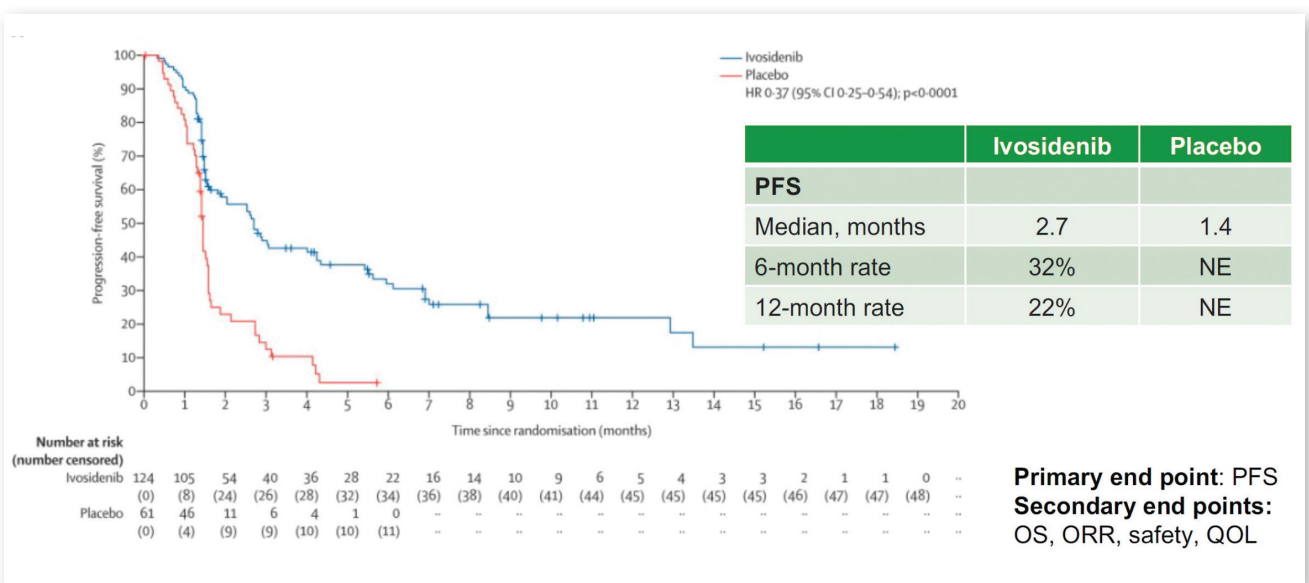
Comme l'a d'emblée souligné le Pr Borbath, le cholangiocarcinome est une maladie rare, dans la mesure où elle atteint 3 à 35 personnes par million annuellement. Mais bien qu'il soit 10 fois moins fréquent que le carcinome hépatocellulaire, son incidence est en augmentation, avec une prédominance pour les formes intrahépatiques.
C'est une maladie hétérogène, tant sur le plan anatomique que sur le plan moléculaire.

Sur le plan anatomique, on distingue les formes intrahépatiques, périhilaires et distales, et enfin le cancer vésiculaire. La forme la plus fréquente est le cholangiocarcinome périhilaire (70%), devant les formes distales extrahépatiques (20%) et les formes intrahépatiques (10%).
Sur le plan moléculaire aussi, la maladie est hétérogène, avec dans l'ensemble 4 formes différentes, dont la fréquence varie selon la localisation anatomique.

> «Le cholangiocarcinome est moins fréquent que le carcinome hépatocellulaire, mais son incidence est en augmentation.»

A travers quelques cas cliniques choisis, le Pr Borbath a pu illustrer l'essor actuel des traitements ciblés adaptés en fonction des altérations moléculaires spécifiques.

Ainsi, si l'on s'intéresse à la mutation IDH1, l'ivosidénib (IDH1-inhibiteur) a montré, versus placebo, un effet hautement significatif sur la survie sans progression de la maladie (PFS), avec



	Ivosidenib	Placebo
PFS		
Median, months	2.7	1.4
6-month rate	32%	NE
12-month rate	22%	NE

D'après Abou-Alfa et al, Lancet Oncology 2020.

Molecular alteration		Test	Incidence	Agent
'Established' targets and drugs	FGFR2 fusion	RNA-seq	10%	Futibatinib
	FGFR2 mutation	NGS	2%	Futibatinib
	FGFR2 EID	NGS	1%	Futibatinib
	IDH1 mutation	NGS	10%	Ivosidenib
	HER2 amp	NGS (+/- IHC/FISH)	10%	Zanidatamab
	HER2 mut	NGS	5%	Neratinib + Trastuzumab
	$BRAF^{V600E/K/D/R}$ mut	NGS	3%	Encorafenib-Binimetinib
	BRCA1/2, PALB2	NGS	3%	Niraparib
	MET Amp	NGS		Amivantamab
	EGFR amp or mut	NGS		Amivantamab
	$KRAS^{G12C}$ mut	*NGS*	*1%*	*Adagrasib*
	NTRK fusion	RNA-seq	0,5%	NTRK inhibitors (marketed)
	MSI	NGS (+/- IHC)	3%	dostarlimab

Adapté d'après Ivan Borbath - Réf. Malka D., Bridgewater J., Borbath I. et al.

une médiane de 2,7 mois, versus 1,4 mois sous placebo, soit un HR de 0,37 (IC 95% 0,25-0,54; p<0,0001).[1]

Un autre exemple est le traitement du cholangiocarcinome avancé/métastatique, où le profilage moléculaire permet de choisir un traitement ciblé adapté aux mutations que présente le patient, et en cas de mutation IDH1 (ESCAT-I-A) d'opter pour l'ivosidénib [classe I-A; MCBS3].

Pour clore son exposé, le Pr Borbath a évoqué le futur de la prise en charge du cholangiocarcinome, à travers le programme SAFIR-ABC10 (core protocol: SAFIR-ABC10 Precision Medicine), s'appuyant sur le profilage moléculaire par biopsie tissulaire et liquide, pour choisir le traitement optimal, en fonction de l'altération moléculaire spécifique du patient. ■

Take home message

Au vu des évidences montrant la plus-value des avancées récentes que sont les traitements ciblés sur les altérations moléculaires spécifiques du cholangiocarcinome, il est essentiel de réaliser un typage moléculaire dès le diagnostic de la maladie.

Cancer du pancréas: vers des traitements efficaces

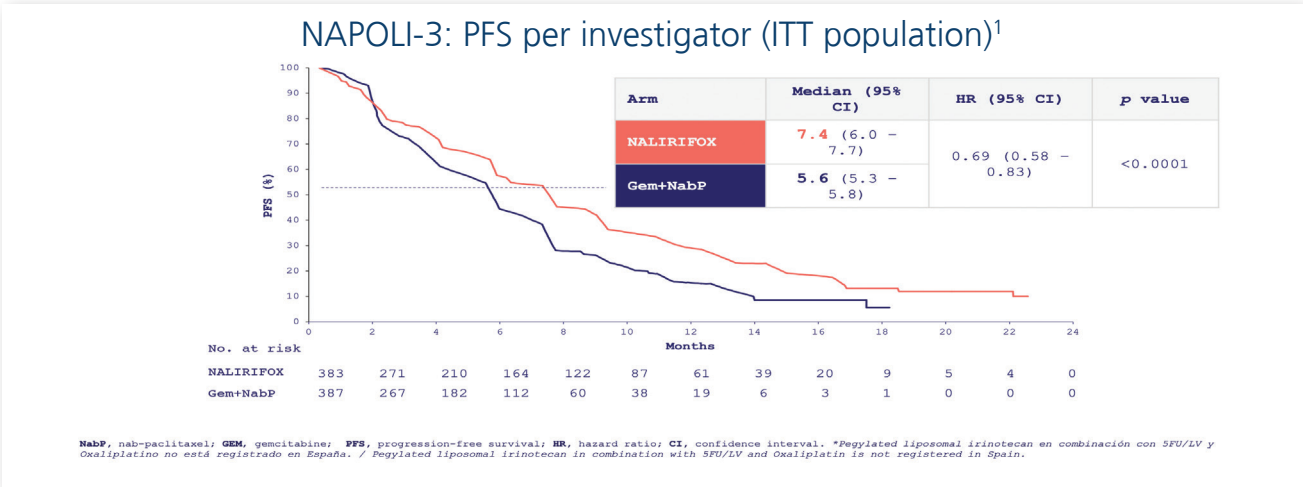
Autre invité du jour, le Pr Gerald Prager, qui dirige le programme d'oncologie digestive Comprehensive Cancer Center de l'Université de Médecine de Vienne (Autriche), en téléconférence pour faire le point sur les nouvelles perspectives ouvertes dans le cancer du pancréas, bientôt la 2e cause de cancer dans le monde.

Modérateur de la soirée
Dr Dominic Kaddu-Mulindwa
Centre Hospitalier du Nord, Ettelbruck

En 2020, près de 500.000 nouveaux cas de cancer du pancréas étaient rapportés à l'échelle mondiale.

Le tribut payé par l'Europe est de plus de 140.000 cas, avec une mortalité de plus de 132.000 patients. Et on attend d'ici 2040 un quasi doublement de ces chiffres (+77,7% pour l'incidence, +79,9% pour la mortalité).

Le Pr Prager a présenté l'algorithme thérapeutique du cancer pancréatique métastasé en vigueur en 2023, et a abordé par plusieurs cas cliniques la place acquise par la combinaison Onivyde + 5-FU/LV et oxaliplatine (NALIRIFOX), dont l'étude de phase III NAPOLI 3 a démontré les résultats positifs en matière de survie chez les patients non précédemment traités atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique (mPDAC), forme la plus courante de cancer du pancréas.



Wainberg Z.A. et al. J Clin Oncol. 2023;41 (suppl 4; abstr LBA661).

Etude NAPOLI 3

NAPOLI 3 est un essai randomisé ouvert de Phase III du schéma thérapeutique Onivyde + 5-FU/LV et oxaliplatine (NALIRIFOX) chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour le traitement d'un mPDAC.

NAPOLI 3 a porté sur 770 patients, répartis sur 205 sites dans 18 pays.

Les patients étaient randomisés pour recevoir soit Onivyde en association avec le 5-FU/LV et l'oxaliplatine (schéma thérapeutique NALIRIFOX; n=383), administré deux fois par mois (jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours), soit une perfusion de nab-paclitaxel et de gemcitabine (n=387) administrée trois fois par mois (jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours).

L'étude a atteint son critère d'évaluation principal, avec, chez les patients du groupe NALIRIFOX, une amélioration statistiquement significative de la survie globale médiane: 11,1 mois, contre 9,2 mois chez les patients traités par nab-paclitaxel et gemcitabine (HR 0,83 [IC 95% 0,70-0,99]; p =0,04).

À 12 mois, la survie globale était de 45,6% pour le groupe traité par NALIRIFOX, contre 39,5% pour le groupe traité par nab-paclitaxel et gemcitabine.

À 18 mois, la survie globale était de 26,2% pour le groupe traité par NALIRIFOX, contre 19,3% pour le groupe traité par nab-paclitaxel et gemcitabine.

Comme le montre la figure ci-dessus, l'étude a également atteint son critère d'évaluation secondaire, avec une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression de la maladie (PFS), de 7,4 mois pour le groupe traité par NALIRIFOX, contre 5,6 mois pour le groupe traité par nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine (HR 0,69 [IC 95%: 0,58-0,83]; p<0,0001). L'analyse de sous-groupes était également largement en faveur de NALIRIFOX.

Sur le plan de la tolérance, le profil de toxicité de NALIRIFOX était également favorable.

Enfin, l'effet indésirable le plus fréquent, une diarrhée précoce ou plus tardive, se gère aisément par des mesures curatives et prophylactiques classiques (atropine, lopéramide, éducation du patient). ■

Take home message

- NALIRIFOX est une option thérapeutique favorable, qui a démontré une amélioration de la survie globale par rapport au traitement standard. (médiane 11,1 mois vs 9,2 mois; HR 0,83 [IC 95%: 0,70-0,99]; p=0,04).
- Les effets indésirables de longue durée, tels que la neuropathie, sont moins probables avec NALIRIFOX qu'avec d'autres combinaisons de chimiothérapie.
- Une éducation proactive des patients permet de gérer aisément les effets indésirables potentiels de l'irinotécan liposomal, tels que la diarrhée.

Dr Eric Mertens
pour Semper Luxembourg

d'après les présentations
du Pr Borbath et du Dr Prager

«A 12 mois, la survie globale était de 45,6% dans le groupe NALIRIFOX, contre 39,5% dans le groupe nab-paclitaxel et gemcitabine.»

Références:
1. Abou-Alfa et al, Lancet Oncology 2020
2. Wainberg Z.A. et al. J Clin Oncol. 2023;41(suppl 4; abstr LBA661)

LYSOMUCIL®

Lysomucil® élargit sa gamme en proposant désormais les comprimés à avaler de **600 mg x 30**.

De plus, tous nos produits Lysomucil® sont toujours **remboursés** au Grand-Duché du Luxembourg.

Numéro national	Conditionnement	PP LUX TVA comprise	Remboursement
0693405	LYSOMUCIL 600 mg x 10 comprimés	6,18	40%
0693422	LYSOMUCIL 600 mg x 30 comprimés	12,54	40%
0277591	LYSOMUCIL 600 mg x 14 comprimés effervescents	7,75	40%
0187686	LYSOMUCIL 600 mg x 30 comprimés effervescents	10,59	40%
0277606	LYSOMUCIL 600 mg x 60 comprimés effervescents	14,30	40%
0265586	LYSOMUCIL 600 mg granulés pour solution buvable x 14 sachets	7,75	40%
0265605	LYSOMUCIL 600 mg granulés pour solution buvable x 30 sachets	10,59	40%
0277573	LYSOMUCIL 600 mg granulés pour solution buvable x 60 sachets	14,30	40%

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Lysomucil 600 mg comprimés effervescents Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable Lysomucil 600 mg comprimés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La substance active est l'acétylcystéine. Un comprimé effervescent, un sachet avec granulés pour solution buvable ou un comprimé contient 600 mg d'acétylcystéine. Lysomucil 600 mg comprimés effervescents contient par comprimé 20,0 mg d'aspartame. Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable contient par sachet 75,0 mg d'aspartame et 2025 mg de sorbitol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés effervescents. Granulés pour solution buvable (sachets). Comprimés. **4.DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** A. Bronchite chronique En cas de bronchite chronique (BPCO – Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive) se manifestant par une toux chronique, la formation de mucus et une augmentation progressive de la dyspnée et causée par une infection chronique des voies respiratoires et le stress oxydatif - avec maintien d'une fonction pulmonaire minimale, +/- 50 % de la valeur normale - un traitement à long terme avec l'acétylcystéine est indiqué pour diminuer le risque d'exacerbations et leur gravité. B. Mucoviscidose En cas de mucoviscidose, un traitement oral peut compléter le traitement par aérosol en raison de sa plus grande souplesse. C. Affections aiguës des voies respiratoires Proposé comme traitement symptomatique destiné à fluidifier les sécrétions muqueuses et mucopurulentes lors d'affections des voies respiratoires supérieures et inférieures. D. Traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie A. Bronchite chronique A partir de 7 ans: 600 mg par jour, en une prise: 1 sachet, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé de Lysomucil 600 mg par jour. B. Mucoviscidose A partir de 6 ans: 1 sachet, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé de Lysomucil 600 mg par jour. Les périodes de traitement peuvent être de quelques semaines, plusieurs mois, ou à vie et peuvent être interrompues par des périodes sans traitement, dont la durée dépend de l'état général du patient. C. Traitement d'affections aiguës des voies respiratoires A partir de 7 ans: 1 sachet, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé de Lysomucil 600 mg par jour. D. Traitement par voie orale d'une intoxication aiguë au paracétamol Des doses élevées sont utilisées pour combattre les effets hépatotoxiques des intoxications au paracétamol. Deux méthodes ont été validées: par voie intraveineuse et par voie orale. La préférence est donnée à un traitement par administration intraveineuse. Pour un traitement par voie orale, on utilisera de préférence Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable, en raison d'absence de sels de sodium dans la formule. En absence de cette forme pharmaceutique, on peut également utiliser Lysomucil 600 mg comprimés effervescents comme antidote en cas de surdosage de paracétamol. Par la forme, les comprimés Lysomucil 600 mg ne conviennent pas à un usage immédiat pour le traitement d'une intoxication au paracétamol. Un traitement oral peut également être administré comme traitement de suite après une première dose d'attaque intraveineuse d'acétylcystéine. Pour un traitement oral entrent en ligne de compte les patients coopérants dont on ne s'attend pas à ce qu'ils perdent conscience. · Faire vomir le patient ou pratiquer un lavage gastrique si l'ingestion est récente. · Ne pas administrer de charbon de bois activé; cela peut réduire l'efficacité de l'acétylcystéine administrée par voie orale. · S'il ressort de l'anamnèse que la dose éventuellement prise est supérieure à 8 g (adulte) ou 150 mg/kg (enfant) ou s'il existe un risque d'affection hépatique préexistante (alcoolisme chronique ou médicaments inducteurs des enzymes hépatiques), il faut immédiatement instaurer un traitement par acétylcystéine sans attendre les résultats de l'analyse (voir posologie ci-dessous). · Réaliser un dosage du paracétamol au moins 4 heures après la prise. Si la concentration plasmatique figure sous un seuil où il n'y a pas de risque d'atteinte hépatique, le traitement par acétylcystéine peut être arrêté. · Posologie de l'acétylcystéine per os: Dose initiale: 140 mg/kg de poids corporel. Dose d'entretien: administrer 70 mg/kg de poids corporel toutes les 4 heures, pour un total de 17 doses. Si le patient vomit dans l'heure qui suit l'administration d'acétylcystéine, cette dose doit être répétée. Attention: en cas de vomissements importants, on accordera la préférence à l'administration intraveineuse d'acétylcystéine (dose initiale: 150 mg/kg dans 250 ml de glucose à 5%, à administrer en 60 minutes). · Note: le traitement est de préférence entrepris dans les 10 heures qui suivent l'intoxication, en association avec les mesures thérapeutiques suivantes: contrôle de la concentration plasmatique de paracétamol, lavage gastrique, combat de l'acidose, maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, administration de vitamine K ou de plasma frais, correction de l'hyperglycémie. L'acétylcystéine diminue le danger de dégradation du foie lorsqu'elle est administrée dans les 10 heures qui suivent la prise d'une dose toxique de paracétamol. Des études récentes ont montré qu'en cas d'administration tardive (à partir de 16 heures après l'intoxication), il existait encore un effet protecteur possible. Egalement, en cas de grave intoxication, avec nécrose hépatique fulminante, l'administration tardive d'acétylcystéine peut faire diminuer la mortalité. Voir également la rubrique 5.1 du RCP. Mode d'administration 1. EN GENERAL Comprimés effervescents, sachets (granulés pour solution buvable): Dissoudre la quantité nécessaire dans un demi-verre d'eau ou une autre boisson non alcoolisée (p.ex. jus de fruits). On obtient ainsi une préparation d'un goût agréable qui peut être prise telle quelle. Les sachets qui ont déjà été utilisés partiellement peuvent être conservés jusqu'à la prochaine prise (il est recommandé d'utiliser l'autre partie endéans les 24 h). Le produit une fois dissous doit être utilisé immédiatement. La présence éventuelle d'une odeur de soufre à l'ouverture de l'emballage n'indique pas une altération du produit mais est propre à la substance active. Comprimés: Avaler le comprimé avec un demi-verre d'eau. Le comprimé ne peut pas être croqué. 2. MODE D'EMPLOI EN CAS D'INTOXICATION AU PARACETAMOL (Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable (sachets)) La dose peut être administrée par voie orale ou au moyen d'une sonde (en plastique) nasogastrique ou naso-intestinale. La dose doit être dissoute dans une quantité suffisante d'eau, c'est-à-dire au moins 10 ml d'eau par sachet, avec une quantité maximale de 300 ml. Aucune interaction avec des aliments n'a été rapportée ; aucune différence n'a été établie entre l'administration du produit avant ou après le repas. **4.3 Contre-indications** · Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. · Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 2 ans. Il n'y a pas de contre-indications au traitement d'un surdosage de paracétamol par acétylcystéine. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration orale d'acétylcystéine sont de type gastro-intestinaux. Des réactions d'hypersensibilité, notamment choc anaphylactique, réaction anaphylactique /anaphylactoïde, bronchospasme, angio-oedème, érythème et prurit, ont été signalées moins fréquemment. Tableau des effets indésirables Les effets indésirables sont listés ci-après par classe de systèmes d'organes et par fréquence (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)). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Description d'effets indésirables rares Dans de très rares cas, des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens- Johnson et le syndrome de Lyell ont été signalées, ayant un lien temporel avec l'administration d'acétylcystéine. Dans la plupart des cas, au moins un médicament suspect a pu être identifié. Il est donc recommandé, en cas de nouvelles modifications de la peau ou des muqueuses, de solliciter immédiatement une aide médicale et d'arrêter sur-le-champ le traitement par acétylcystéine. Une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence d'acétylcystéine a été confirmée dans plusieurs études. La signification clinique n'a pas encore été déterminée. 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: Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Avenue Galilée, 5/03 1210 Bruxelles Boîte Postale 97, 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 / 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 Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Zambon S.A. Avenue Bourgmestre E. Demunter 3 1090 Bruxelles **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Lysomucil 600 mg comprimés effervescents : BE 150202 Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable : BE 196262 Lysomucil 600 mg comprimés : BE 279422 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation: 10/2021 **CONDITIONS DE DELIVRANCE :** Médicament non soumis à prescription médicale.

Dose initiale: 140 mg/kg

poids corporel (kg) ->	12	20	40	60	80	100
acétylcystéine (g)	1,68	2,8	5,6	8,4	11,2	14
=nombre de sachets de Lysomucil 600 mg	3	5	9	14	19	23

Dose d'entretien: 70 mg/kg (toutes les 4 heures, 17 doses au total)

poids corporel (kg) ->	12	20	40	60	80	100
dose d'acétylcystéine (g)	0,84	1,4	2,8	4,2	5,6	7
=nombre de sachets de Lysomucil 600 mg	1,5	2,5	5	7	9	12

Tableau des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables			
	Peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Très rare (< 1/10.000)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité		Choc anaphylactique, réaction anaphylactique/ anaphylactoïde	
Affections du système nerveux	Maux de tête			
Troubles de l'équilibre et de l'audition	Acouphène		Vertiges	
Affections cardiaques	Tachycardie			
Affections vasculaires			Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastenales		Spasmes bronchiques, dyspnée		
Affections gastro-intestinales	Vomissements, diarrhée, stomatite, douleurs abdominales, nausées	Dyspepsie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, erythème, angio-oedème, prurit			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie			Œdème de la face
Investigations	Tension artérielle diminuée			

LU-LYS-RES-2300001 version date 09/2023

Zambon

Le LIH détecte des allergies chez près de la moitié de la population adulte luxembourgeoise

Les allergies sont en augmentation, affectant la vie des gens et mettant à rude épreuve les systèmes de santé dans le monde entier. Dans une nouvelle étude, des recherches pionnières menées par le Luxembourg Institute of Health sous la direction du Dr Annette Kuehn et du Prof. Markus Ollert, en collaboration avec le Dr Maria Ruiz-Castell et le Dr Guy Fagherazzi, offrent un aperçu approfondi de l'épidémie d'allergies qui s'étend bien au-delà du Luxembourg.

Les allergies sont devenues un phénomène mondial, dont la prévalence a explosé au cours des dernières décennies et qui devrait toucher 50% de la population d'ici à 2050.

Elles diminuent non seulement la qualité de vie, mais pèsent aussi lourdement sur les systèmes de santé et les économies, avec des coûts évitables estimés à plus de 60 millions d'euros par an rien que pour le Luxembourg.

Les personnes souffrant d'allergies endurent les conséquences de cette vague invisible et risquent de subir les répercussions à long terme d'une inflammation chronique et du vieillissement prématuré de leur système immunitaire.

Une méthode de recherche novatrice

Dans le cadre d'une étude inédite, le *Luxembourg Institute of Health* (LIH) a réuni deux départements de recherche, le *Department of Infection and Immunity* (DII) et le *Department of Precision Health* (DoPH), afin de s'attaquer au problème de la hausse de la prévalence des allergies.

Leur étude récemment publiée dévoile le fardeau des allergies dans la population luxembourgeoise, en utilisant une technologie de pointe pour étudier les signatures des anticorps IgE dans le sang humain. Ils ont ainsi obtenu un ensemble de 480.000 points de données recueillies auprès de 1.462 adultes résidant au Luxembourg.

Cette recherche de pointe s'appuie sur la *European Health Examination Survey in Luxembourg* (EHES-LUX), une étude transversale de premier plan menée par le Dr Maria Ruiz-Castell, qui dirige le groupe *Socio-Economic and Environmental Health and Health Services* (DoPH), et le Dr Guy Fagherazzi, qui est le directeur du DoPH. Les experts en allergologie du DII, le Dr Annette Kuehn, responsable du groupe *Molecular and Translational Allergology*, la doctorante Rebecca Czolk et le professeur Markus Ollert, directeur du DII, ont ensuite minutieusement analysé les échantillons de sang de tous les participants et mis en corrélation les profils d'anticorps détectés (marqueurs de la présence d'une sensibilisation aux allergies) avec les données relatives à la santé et au mode de vie.

> «Les allergies sont devenues un phénomène mondial, dont la prévalence a explosé au cours des dernières décennies et qui devrait toucher 50% de la population d'ici à 2050.»

Le Luxembourg croule sous le poids des allergies

Les résultats sont choquants: plus de 42% des participants ont déclaré souffrir d'une allergie diagnostiquée et 44% d'entre eux ont été testés positifs aux anticorps IgE, ce qui indique une sensibilisation allergique.

Les sources de sensibilisation les plus courantes étaient les pollens d'arbres, les pollens de graminées et les acariens. Notamment, le groupe d'âge le plus jeune (25-34 ans) présentait les taux de sensibilisation les plus élevés et le plus grand besoin de soins médicaux, ce qui suggère un lien entre le mode de vie moderne, une éducation différente, les conditions de vie en général et l'apparition d'une inflammation chronique.

«Cette étude met en évidence les propriétés épidémiques des allergies, qui représentent également un poids socio-économique important pour l'avenir des sociétés modernes, car les enfants, les adolescents et les jeunes adultes sont de plus en plus et souvent gravement touchés. Elle souligne non seulement la nécessité d'agir dans ce domaine, mais démontre également une utilisation raisonnable des fonds publics dans la recherche», explique Rebecca Czolk.

Résultats incitant à l'action

«Avec le nombre toujours plus élevé d'allergies, il est clair que la compréhension et le traitement des allergies sont d'une importance capitale», ajoute le Dr Kuehn.

«Cette recherche ne fait pas que mettre en lumière le problème des allergies au Luxembourg, elle sert aussi

de modèle au monde entier. Il sera désormais important de développer des mesures plus appropriées de diagnostic, de traitement et de prévention des allergies pour les habitants du Luxembourg et d'ailleurs».

«Les résultats de cette étude soulignent le besoin urgent de soins médicaux adaptés aux groupes les plus vulnérables et d'interventions visant à alléger le bilan des allergies pour les individus et la société dans son ensemble», conclut le professeur Ollert.

«À une époque où les allergies sont en augmentation, les résultats de nos recherches sont un signal d'alarme, mais offrent également une lueur d'espoir pour un avenir avec une meilleure qualité de vie pour tous grâce à la mise en œuvre de stratégies de prévention».

L'étude a été publiée dans la revue *Clinical and Translational Allergy* sous le titre: *«Novel, computational IgE-clustering in a population-based cross-sectional study: Mapping the allergy burden».* (doi.org/10.1002/clt2.12292)

Financement et collaborations

Cette étude a été rendue possible grâce au soutien généreux du Fonds national de la recherche du Luxembourg dans le cadre du programme PRIDE PRIDE17/11823097/MICROH (projet de doctorat Rebecca Czolk) et PRIDE i2TRON PRIDE19/14254520 (projet de doctorat Naphisabet Wanniang), des Laboratoires Réunis, du ministère de la Santé et du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. ■

> «Les sources de sensibilisation les plus courantes étaient les pollens d'arbres, les pollens de graminées et les acariens.»

Contact scientifique:

Dr Annette Kuehn
Group Leader, Molecular and Translational Allergology
Department Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health

Prof. Dr. med. Markus Ollert
Director of Department of Infection and Immunity
Department of Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health

Dr Guy Fagherazzi
Director of Department of Precision Health
Department of Precision Health
Luxembourg Institute of Health

Le bouchon qui cache la caverne

Une femme de 66 ans consulte en ORL pour retrait d'un bouchon de cérumen de l'oreille gauche et bilan audiologique. La tympanoscopie est normale et une presbyacousie symétrique est notée. Six mois plus tard (S0), elle se présente aux Urgences pour otalgie gauche avec hypoacousie.

Dr A-M. Bilas

Il n'y a pas d'otorrhée, pas de rhinorrhée, pas de fièvre. L'examen montre un bouchon de cérumen, qui est retiré mais la manœuvre est particulièrement douloureuse. Elle est orientée vers la consultation ORL. L'examen, réalisé 1 semaine plus tard (S1) révèle une otite externe avec os à nu au plancher du conduit auditif externe (CAE) et aspect de ''sucre mouillé".

Le prélèvement bactériologique indiquera une flore variée modérément abondante et l'absence de champignons. Un traitement par ciprofloxacine et dexaméthasone topiques est prescrit pour 10 jours. La douleur diminue mais l'hypoacousie subjective unilatérale persiste.

A S2, le médecin constate une amélioration de la couverture osseuse; il n'y a plus de ''sucre mouillé" et à S3, l'os est sec, sans signe de surinfection, la couverture osseuse poursuit son amélioration. Un nouveau prélèvement est réalisé et rentrera négatif.

Les soins locaux sont poursuivis. Un *cone beam* (CBCT) demandé afin d'exclure une otite externe maligne décrira des signes de destruction osseuse des parois du CAE avec une multitude de petits séquestres osseux de taille (infra)millimétrique sur l'entièreté du pourtour de la partie inférieure du CAE, une petite communication avec l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) et une destruction osseuse de la partie antéro-interne de la corticale mastoïdienne.

A S4, la patiente ne présente plus de douleur, il persiste une petite hypoacousie gauche. Il n'y a pas de paralysie faciale périphérique, pas de douleur au niveau de l'ATM. L'otoscopie montre un os à nu sec, sans signe d'infection, l'audiométrie s'est améliorée. L'infectiologue consulté préconise une fenêtre thérapeutique de 15 jours suivie d'un prélèvement profond par voie chirurgicale puis antibiothérapie par voie parentérale à l'hôpital. Après réflexion d'une nuit, la patiente décide de refuser le geste et en avise son médecin.

Celui-ci est inquiet: il y a risque d'extension loco-régionale avec enjeu vital, ce qu'il répète à la patiente. Elle persiste dans son refus et décide de prendre un second avis.

A S5, elle réalise une première biologie sanguine qui ne montre pas de syndrome inflammatoire aigu ni d'hyperleucocytose et consulte le Dr Y qui constate une croûte au niveau du plancher du CAE gauche. Le reste de l'examen est sans particularité.
Cependant, il relève, dans les antécédents de la patiente, un traitement par biphosphonates durant 6 ans dans le cadre d'une ostéoporose post-ménopausique (résidronate et alendronate successivement) entre l'âge de 52 et 58 ans. Elle a aussi bénéficié ultérieurement d'une injection de dénosumab. Le Dr Y est plus rassurant, et devant l'attitude de la patiente, préconise un contrôle à 6 semaines qui montrera une situation stable.

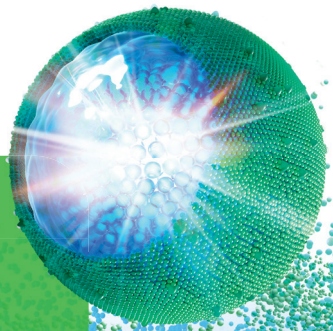
Une imagerie comparative est réalisée à 4 mois: l'aspect est globalement superposable au niveau de la destruction osseuse du CAE gauche, avec de minuscules séquestres osseux périmillimétriques parsemés dans la couverture tissulaire molle des parois; ils ont diminué de taille et de densité. La petite communication avec l'ATM est également stable, de même que la discrète diminution de l'épaisseur des tissus mous tapissant le CAE. ■

> «L'ostéonécrose aseptique est caractérisée par des infarctus osseux suite à une nécrose progressive des cellules osseuses et de la moelle osseuse.»

onivyde®

pegylated liposomal irinotecan

SERVIER
moved by you



ONIVYDE:
SPECIFICALLY DESIGNED TO FIGHT PANCREATIC CANCER ALONGSIDE YOUR PATIENTS

BFR OV SB 24 C1 SP 15 – Date d'approbation de l'information médicale : 08/08/2023

ONIVYDE® pegylated liposomal (4.3 mg/ml concentrate for dispersion for infusion) is approved for metastatic adenocarcinoma of the pancreas in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV), in adult patients who have progressed following gemcitabine-based therapy.[1]

1. SmPC ONIVYDE® pegylated liposomal.

DENOMINATION DU MEDICAMENT ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml, dispersion à diluer pour perfusion **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un flacon de 10 ml de dispersion à diluer contient 43 mg de base anhydre libre d'irinotécan (sous forme de sel de sucrosofate dans une formulation liposomal pégylée). Un ml de dispersion à diluer contient 4,3 mg de base anhydre libre d'irinotécan (sous forme de sel de sucrosofate dans une formulation liposomal pégylée). Excipient à effet notoire : 1 ml de dispersion à diluer contient 0,144 mmol (3,31 mg) de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Dispersion à diluer pour perfusion. Dispersion liposomale isotonique opaque blanche à jaune clair. Le pH de la dispersion à diluer est de 7,2 et l'osmolalité de 295 mosmol/kg. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** ONIVYDE pegylated liposomal, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** ONIVYDE pegylated liposomal ne doit être prescrit et administré aux patients que par des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation des anticancéreux. ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas équivalent aux formulations d'irinotécan non liposomal pégylé et ces formulations ne sont pas interchangeables. Posologie ONIVYDE pegylated liposomal, la leucovorine et le 5-fluorouracile doivent être administrés de façon séquentielle. La posologie recommandée d'ONIVYDE pegylated liposomal est de 70 mg/m² en perfusion intraveineuse de 90 minutes, suivis de 400 mg/m² de LV en perfusion intraveineuse de 30 minutes, suivis de 2400 mg/m² de 5-FU en perfusion intraveineuse de 46 heures, toutes les 2 semaines. ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré seul. Il convient d'envisager de diminuer la dose initiale d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 mg/m² chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (voir rubriques 4.8 et 5.1). Il convient d'envisager d'augmenter la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 70 mg/m² s'il est bien toléré lors des cycles suivants. Prémédication Il est recommandé d'administrer aux patients une prémédication aux doses standard de dexaméthasone (ou un corticostéroïde équivalent) en association avec un antagoniste des récepteurs 5-HT_3 (ou autre antiémétique) au moins 30 minutes avant la perfusion d'ONIVYDE pegylated liposomal. Ajustements posologiques Toute modification de la dose doit être basée sur la toxicité précédente la moins favorable. La posologie de la leucovorine ne nécessite aucun ajustement. Pour les toxicités de grade 1 et 2, il n'existe aucune recommandation de modification de la dose. Les ajustements posologiques, tels qu'ils sont résumés dans le Tableau 1 et le Tableau 2, sont recommandés en cas de toxicités de grades 3 ou 4 liées à ONIVYDE pegylated liposomal. Pour les patients qui débutent un traitement à la posologie de 50 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal sans augmentation de la dose à 70 mg/m², il est recommandé de procéder à une première diminution de la dose à 43 mg/m² puis à une deuxième diminution à 35 mg/m². Les patients qui nécessitent d'autres diminutions de dose doivent arrêter le traitement. Les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 qui ne présentent pas de toxicités liées au médicament au cours du premier cycle de traitement (dose initiale réduite à 50 mg/m²) peuvent recevoir une dose totale d'ONIVYDE pegylated liposomal de 70 mg/m² au cours des cycles suivants en fonction de leur tolérance individuelle.

Tableau 1 : Modifications des doses recommandées pour ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV en cas de toxicité de grade 3 et 4 chez les patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28

Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0[1]	**Ajustement d'ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (chez les patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28)**	
Toxicités hématologiques		
Neutropénie	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre un nombre absolu de neutrophiles de ≥ 1500/mm³	
Grade 3 ou 4 **(< 1000/mm³) ou neutropénie fébrile**	***Première apparition***	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50mg/m² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% (1800mg/m²)
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43mg/m² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% supplémentaires (1350mg/m²)
	Troisième apparition	Interrompre le traitement
Thrombopénie	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre une numération plaquettaire de ≥ 100 000 plaquettes/mm³. Les modifications de dose en cas de leucopénie et thrombopénie reposent sur le grade de toxicité NCI CTCAE et sont les mêmes que celles recommandées pour la neutropénie.	
Leucopénie		
Toxicités non hématologiques[2]		
Diarrhée	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade ≤ 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement).	
Grade 2	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade ≤ 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement).	
Grade 3 ou 4	***Première apparition***	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50mg/m² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% (1800mg/m²)
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43mg/m² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% supplémentaires (1350mg/m²)
	Troisième apparition	Interrompre le traitement
Nausées/ vomissements	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant résolution des nausées/vomissements à un grade ≤ 1 ou au niveau de référence.	
Grade 3 ou 4 (malgré un traitement antiémétique)	***Première apparition***	Optimiser le traitement antiémétique ; Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50mg/m²
	Deuxième apparition	Optimiser le traitement antiémétique ; Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43mg/m²
	Troisième apparition	Interrompre le traitement
Toxicités hépatiques, rénales, respiratoires ou autres[2] **Grade 3 ou 4**	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant résolution des effets indésirables à un grade ≤ 1.	
	Première apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50mg/m² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% (1800mg/m²)
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43mg/m² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% supplémentaires (1350mg/m²)
	Troisième apparition	Interrompre le traitement
Réaction anaphylactique	***Première apparition***	Interrompre le traitement

[1] NCI CTCAE v 4.0 = critères communs de terminologie des effets indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) établis par le National Cancer Institute, version 4.0 [2] Excluent l'asthénie et l'anorexie ; l'anorexie de grade 3 et l'asthénie ne nécessitent pas d'ajustement de dose.

Tableau 2 : Modifications des doses recommandées pour ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV en cas de toxicité de grade 3 et 4 chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28

Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0[1]	**Ajustement d'ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 sans augmentation préalable[3] à 70 mg/m²)**	
Effets indésirables[2] ***Grade 3 ou 4***	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant résolution des effets indésirables à un grade ≤ 1.	
	Première apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43mg/m² ; Modifier la dose de 5-FU comme indiqué dans le Tableau 1
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 35mg/m² ; Modifier la dose de 5-FU comme indiqué dans le Tableau 1
	Troisième apparition	Interrompre le traitement

[1] NCI CTCAE v 4.0 = critères communs de terminologie des effets indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) établis par le National Cancer Institute, version 4.0 [2] Excluent l'asthénie et l'anorexie ; l'anorexie de grade 3 et l'asthénie ne nécessitent pas d'ajustement de dose. [3] Dans les cas d'une augmentation de dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 70 mg/m², si tolérée lors des cycles suivants, les recommandations de modifications de doses doivent suivre le tableau 1.

Populations particulières Insuffisance hépatique ONIVYDE pegylated liposomal n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas recommandée chez les patients ayant un taux de bilirubine > 2,0 mg/dl, d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (ALT) > 2,5 fois la limite supérieure normale (LSN) ou > 5 fois cette limite en cas de métastases hépatiques (voir rubrique 4.4 du RCP). Insuffisance rénale ONIVYDE pegylated liposomal n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). L'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 ml/min). Patients âgés (≥ 65 ans) Quarante-et-un pour cent (41%) des patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal dans le cadre du programme clinique étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité d'ONIVYDE pegylated liposomal chez les enfants et adolescents âgés de 18 ans ou moins n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration ONIVYDE pegylated liposomal est destiné à une administration par voie intraveineuse. La dispersion doit être diluée avant d'être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Pour plus d'informations, voir rubrique 6.6. du RCP Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament ONIVYDE pegylated liposomal est un médicament cytotoxique. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes et des vêtements de protection lors de la manipulation et de l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ONIVYDE pegylated liposomal. **CONTRE-INDICATIONS** Antécédents d'hypersensibilité sévère à l'irinotécan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*** ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas équivalent aux formulations d'irinotécan non liposomal pégylé et ces formulations ne sont pas interchangeables. Myélosuppression/neutropénie La surveillance de l'hémogramme est recommandée pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Les patients doivent être informés du risque de neutropénie et de l'importance de la fièvre. Une neutropénie fébrile doit être traitée en urgence en milieu hospitalier par des antibiotiques à large spectre administrés par voie intraveineuse. Pour les patients qui ont présenté des événements hématologiques sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Les patients présentant une insuffisance médullaire sévère ne doivent pas être traités par ONIVYDE pegylated liposomal. Des antécédents de radiothérapie abdominale augmentent le risque de neutropénie sévère et de neutropénie fébrile. Il convient de rester prudent chez les patients recevant ONIVYDE pegylated liposomal en association avec une radiothérapie. Les patients souffrant d'un défaut de la glucuronidation de la bilirubine peuvent présenter un risque plus élevé de myélosuppression. Les patients asiatiques ont un risque plus accru de neutropénie sévère et fébrile. Des sujets homozygotes 7/7 pour l'allèle UGT1A1*28 présentent un risque plus élevé de développer une neutropénie. Effets immunosuppresseurs et vaccins L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez des patients immunodéprimés peut entraîner des infections graves ou fatales. Interactions avec des inducteurs puissants du CYP3A4, ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de l'UGT1A1 ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré avec des inducteurs puissants de l'enzyme CYP3A4, des inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 ou des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 à moins qu'il n'existe pas de traitement alternatif. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être arrêtés au moins une semaine avant le début du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Diarrhée Une diarrhée peut survenir précocement (apparition ≤ 24 heures après le début d'ONIVYDE pegylated liposomal) ou tardivement (> 24 heures). Chez des patients présentant une diarrhée précoce, il convient d'envisager un traitement curatif et prophylactique par l'atropine, sauf contre-indication. Les patients doivent être avertis du risque de diarrhée tardive pouvant être invalidante et, dans de rares cas, engager le pronostic vital. Le lopéramide doit être débuté dès la première selle trop liquide ou mal formée ou dès que la fréquence des selles augmente. Le lopéramide doit être poursuivi pendant au moins 12 heures après la dernière diarrhée Si la diarrhée persiste alors que le patient est sous lopéramide depuis plus de 24 heures, il convient d'envisager l'ajout d'un traitement antibiotique par voie orale. Le lopéramide ne doit pas être administré pendant plus de 48 heures consécutives en raison du risque d'iléus paralytique. Le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal doit être reporté jusqu'à ce que la diarrhée revienne à un niveau ≤ grade 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement). ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré chez des patients présentant une occlusion intestinale ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin tant que celle-ci n'est pas résolue. Syndrome cholinergique L'apparition précoce de diarrhée peut s'accompagner de symptômes cholinergiques tels qu'une rhinite, une hypersialorrhée, des bouffées congestives, une hypersudation, une bradycardie, un myosis et un hyperpéristaltisme. En cas de symptômes cholinergiques, de l'atropine doit être administrée. Réactions aiguës pendant la perfusion et réactions associées ONIVYDE pegylated liposomal doit être interrompu en cas de réactions d'hypersensibilité sévères. Antécédent d'opération de Whipple risque accru d'infections graves. Il faut surveiller les signes d'infections chez ces patients. Affections vasculaires ONIVYDE pegylated liposomal a été associé à la survenue d'événements thromboemboliques tels que des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses et des thromboembolies artérielles. Les antécédents médicaux détaillés doivent être recueillis afin d'identifier les patients présentant des facteurs de risque en plus de la pathologie néoplasique sous-jacente. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de thromboembolie et de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin ou infirmière si un de ces signes ou symptômes devait survenir. Toxicité pulmonaire Des cas à type de pneumopathie interstitielle diffuse d'issue fatale sont survenus chez des patients recevant de l'irinotécan non liposomal pégylé. Chez les patients présentant des facteurs de risques (pathologie pulmonaire préexistante, l'utilisation de médicaments pneumotoxiques, de facteurs de croissance hématopoïétiques ou un antécédent de radiothérapie) la survenue de symptômes respiratoires devra être étroitement surveillée avant et pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. L'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée, d'une toux et d'une fièvre doivent entraîner l'interruption rapide du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal, pendant la phase diagnostique. ONIVYDE pegylated liposomal doit être arrêté chez les patients pour lesquels le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse est confirmé. Insuffisance hépatique Des patients avec une hyperbilirubinémie avaient des concentrations de SN-38 total plus élevées et présentaient donc un risque accru de neutropénie. Une surveillance régulière de l'hémogramme doit être effectuée chez les patients ayant une bilirubine totale entre 1,0 et 2,0 mg/dl. Il convient de rester prudent chez les patients présentant une insuffisance hépatique (bilirubine > 2 fois supérieure à la limite supérieure normale (LSN) ; transaminases > 5 fois LSN). Il faut être vigilant lorsqu'ONIVYDE pegylated liposomal est administré en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques. Insuffisance rénale Aucune étude n'a été conduite sur l'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal chez des patients ayant une atteinte de la fonction rénale importante. Patients en insuffisance pondérale (indice de masse corporelle < 18,5 kg/m²) Il convient d'être prudent lorsqu' ONIVYDE pegylated liposomal est utilisé chez des patients ayant un indice de masse corporelle < 18,5 kg/m². Excipients Chaque ml d'ONIVYDE pegylated liposomal contient 0,144 mmol (3,31 mg) de sodium. **INTERACTIONS*** Précautions : l'association d'ONIVYDE pegylated liposomal avec des inducteurs de l'enzyme CYP3A4 (tels que des anticonvulsivants, rifampicine, rifabutine ou le millepertuis) peut diminuer l'exposition systémique à ONIVYDE pegylated liposomal. L'association d'ONIVYDE pegylated liposomal avec un inhibiteur du CYP3A4 (comme le jus de pamplemousse, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le lopinavir, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, le télaprévir ou le voriconazole) ou un inhibiteur de l'UGT1A1 (comme l'atazanavir, le gemfibrozil, l'indinavir, le régorafénib) peut augmenter l'exposition systémique à ONIVYDE pegylated liposomal. L'association avec les agents antinéoplasiques (incluant la flucytosine) peut exacerber les effets indésirables d'ONIVYDE pegylated liposomal. **FERTILITE* GROSSESSE*** Non recommandé **ALLAITEMENT*** Contre indiqué **CONTRACEPTION*** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal et jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES*** Au cours du traitement, les patients doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. **EFFETS INDESIRABLES** Résumé du profil de sécurité Le profil de sécurité est basé sur l'étude clinique NAPOLI-1. Les effets indésirables suivants, considérés comme étant possiblement ou probablement liés à l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal, ont été rapportés chez 264 patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique, parmi lesquels 147 ont reçu ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie (100 mg/m²) et 117 ont reçu ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) en association avec 5-FU/LV. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 20%) de l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV sont : diarrhée, nausées, vomissements, appétit diminué, neutropénie, fatigue, asthénie, anémie, stomatite et fièvre. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2%) du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal sont : diarrhée, vomissements, neutropénie fébrile, nausées, fièvre, septicémie, déshydratation, choc septique, pneumonie, insuffisance rénale aiguë et thrombopénie. Les taux d'effets indésirables conduisant à l'arrêt définitif du traitement étaient de 11% pour le groupe ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV et de 12% pour le groupe en monothérapie. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à une interruption du traitement étaient l'infection et la diarrhée pour le groupe ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV et les vomissements et la diarrhée pour le groupe en monothérapie. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables décrits dans cette section sont issus de données d'études et de l'expérience après la commercialisation d'ONIVYDE pegylated liposomal. Les effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal sont résumés ci-dessous et classés par classe de système d'organes et fréquence (Tableau 3). Pour chaque classe de système d'organes et fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les classes de fréquence utilisées pour les effets indésirables sont : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥1/100 ; <1/10), 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).

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés avec l'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal

Classe de système d'organes MedDRA	**Fréquence des effets indésirables****
Infections et infestations	Fréquent : choc septique, septicémie, pneumonie, neutropénie fébrile, gastroentérite, candidose buccale / Peu fréquent : sepsis biliaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : neutropénie, leucopénie, anémie, thrombopénie / Fréquent : lymphopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : hypersensibilité / Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique/anaphylactoïde, angiocœdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hypokaliémie, hypomagnésémie, déshydratation, appétit diminué / Fréquent : hypoglycémie, hyponatrémie, hypophosphatémie
Affections psychiatriques	Fréquent : insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent : sensation vertigineuse / Fréquent : syndrome cholinergique, dysgueusie
Affections cardiaques	Fréquent : hypotension
Affections vasculaires	Fréquent : embolie pulmonaire, embolie, thrombose veineuse profonde / Peu fréquent : thrombose
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : dyspnée, dysphonie / Peu fréquent : hypoxie
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : diarrhée, vomissements, nausées, douleur abdominale, stomatite / Fréquent : colite, hémorroïdes / Peu fréquent : œsophagite, proctite
Affections hépatobiliaires	Fréquent : hypoalbuminémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : alopécie / Fréquent : prurit / Peu fréquent : urticaire, rash, éruption maculo-papuleuse, décoloration des ongles / Fréquence indéterminée : érythème
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : fièvre, œdème périphérique, inflammation des muqueuses, fatigue, asthénie / Fréquent : réaction liée à la perfusion, œdème
Investigations	Très fréquent : perte de poids / Fréquent : augmentation de la bilirubine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation du rapport international normalisé (INR)

**Les rares occurrences ne peuvent pas être évaluées d'après l'étude NAPOLI-1 en raison de la petite taille de l'échantillon.

Description de certains effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'étude clinique NAPOLI-1 : Myélosuppression La myélosuppression (neutropénie/leucopénie, thrombopénie et anémie) était plus fréquente dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV que dans le groupe contrôle traité par 5-FU/LV. Neutropénie/leucopénie La neutropénie/leucopénie constituait la toxicité hématologique la plus importante. Une neutropénie de grade 3 ou plus est survenue plus fréquemment chez les patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (27,4%) que chez les patients traités par 5-FU/LV (1,5%). Une fièvre neutropénique/septicémie est apparue plus fréquemment dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (chez 4 patients [3,4%]) que dans le groupe contrôle traité par 5-FU/LV (chez 1 patient [0,7%]). Thrombopénie Une thrombopénie de grade 3 ou plus est survenue chez 2,6% des patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5- FU/LV et chez 0% des patients traités par 5-FU/LV. Anémie Une anémie de grade 3 ou plus est survenue chez 10,3% des patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV et chez 6,7% des patients traités par 5-FU/LV. Insuffisance rénale aiguë Des atteintes de la fonction rénale et des insuffisances rénales aiguës ont été rapportées, généralement chez des patients ayant développé une hypovolémie du fait de nausées/vomissements et/ou de diarrhées. Une insuffisance rénale aiguë a été signalée chez 6 patients sur 117 (5,1%) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5 FU/LV, chez 10 patients sur 147 (6,8%) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie et chez 6 patients sur 134 (4,5%) dans le groupe traité par 5-FU/LV. Diarrhée et effets indésirables associés La diarrhée est un effet indésirable très fréquent conduisant à des colites, un iléus, une gastroentérite, de la fatigue, une déshydratation, une perte de poids, des toxicités rénales, une hyponatrémie et une hypokaliémie. Des atteintes de la fonction rénale et des insuffisances rénales aiguës ont été rapportées, généralement chez des patients ayant développé une hypovolémie du fait de vomissements et/ou de diarrhées sévères. Lors de l'étude clinique, des diarrhées de grade 3 ou 4 sont survenues chez 15 patients sur 117 (12,8%) recevant ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV. Pour les patients qui ont présenté des diarrhées tardives, le délai médian d'apparition de ces diarrhées était de 8 jours à compter de la dernière administration d'ONIVYDE pegylated liposomal. Une diarrhée précoce peut survenir dans les premières 24 heures après l'administration de la dose, mais l'épisode est généralement transitoire. Une diarrhée précoce peut également s'accompagner de symptômes cholinergiques tels qu'une rhinite, une hypersialorrhée, des bouffées congestives, une hypersudation, une bradycardie, un myosis et un hyperpéristaltisme qui peuvent provoquer des crampes abdominales. Lors de l'étude clinique, une diarrhée précoce est survenue chez 35 patients (29,9%) et des signes cholinergiques sont apparus chez 4 patients (3,4%) recevant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV. En cas de diarrhée de grade 2-4, suspendre l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal et instaurer un traitement antidiarrhéique. Une fois que la diarrhée est revenue à un grade 1, reprendre les administrations d'ONIVYDE pegylated liposomal à une dose réduite (voir rubrique 4.2). Réaction à la perfusion Une réaction aiguë à la perfusion a été signalée chez 8 patients sur 117 (6,8%) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, chez 3 patients sur 147 (2%) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie et chez 8 patients sur 134 (6%) dans le groupe traité par 5-FU/LV. Autres populations particulières Patients âgés Dans l'ensemble, aucune différence clinique majeure en termes de sécurité et d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients âgés de moins de 65 ans, même si un taux plus important d'interruption (14,8% contre 7,9%) a été observé dans le premier groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV lors de l'étude NAPOLI-1 et dans certains cas, les effets indésirables n'ont pu être résolus. Les effets indésirables graves et de grade 3 ou plus dus au traitement étaient plus fréquents chez les patients de moins de 65 ans (84,1% et 50,8%) que chez les patients de 65 ans ou plus (68,5% et 44,4%). Inversement, les patients de plus de 75 ans (n=12) ont plus fréquemment présenté des effets indésirables graves, des retards de dose, des diminutions de doses et des interruptions de traitement que les patients de 75 ans ou moins (n=105) lorsqu'ils étaient traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV lors de l'étude sur les adénocarcinomes pancréatiques. Population asiatique Par comparaison à la population caucasienne, il a été observé chez les patients asiatiques une incidence plus faible de la diarrhée (14 patients caucasiens [19,2%] sur 73 présentaient une diarrhée ≥ grade 3, et 1 patient asiatique [3,3%] sur 33 présentait une diarrhée ≥ grade 3), mais l'incidence et la sévérité de la neutropénie étaient plus élevées. Chez les patients recevant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, l'incidence d'une neutropénie ≥ grade 3 était supérieure chez les patients asiatiques (18 sur 33 [55%]) comparé aux patients caucasiens (13 sur 73 [18%]). Une fièvre neutropénique/sepsis neutropénique a été signalé(e) chez 6% des patients asiatiques contre 1% des patients caucasiens. Cela est cohérent avec l'analyse pharmacocinétique réalisée sur cette population et qui a montré une exposition plus faible à l'irinotécan et une exposition plus élevée à son métabolite actif, le SN-38, chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens. Patients présentant une insuffisance hépatique Dans des études cliniques sur l'irinotécan non liposomal administré selon un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en oeuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modestement élevés (1,0 à 2,0 mg/dl) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dl. Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de développer des infections graves suite au traitement par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (9 patients sur 29 [30%] contre 11 patients sur 88 [12,5%] sans antécédent). Patients avec allèle UGT1A1 Des sujets homozygotes 7/7 pour l'allèle UGT1A1*28 présentent un risque plus élevé de développer une neutropénie lors d'un traitement par l'irinotécan non liposomal. Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, la fréquence d'une neutropénie ≥ grade 3 chez ces patients (2 sur 7 [28,6%]) était similaire à la fréquence observée chez des patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ayant reçu une dose initiale de 70 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal (30 sur 110 [27,3%]) (voir rubrique 5.1 du RCP). Patients en insuffisance pondérale (indice de masse corporelle < 18,5 kg/m²) Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, 5 des 8 patients en insuffisance pondérale ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou 4, principalement une myélosuppression, et pour 7 d'entre eux, il a été nécessaire de modifier l'administration, comme retarder l'administration, diminuer la dose ou arrêter le traitement (voir rubrique 4.4 du RCP). 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 : **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@fagg-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 / 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 Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **SURDOSAGE* PROPRIETES PHARMACO-DYNAMIQUES*** La substance active d'ONIVYDE pegylated liposomal est l'irinotécan (inhibiteur de la topo-isomérase I) encapsulé dans un liposome (vésicule lipidique bicouche). L'irinotécan est un dérivé de la camptothécine. La camptothécine agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I. L'irinotécan et son métabolite actif, le SN-38, se lient de façon réversible au complexe ADN topo-isomérase I et induisent des lésions simple brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique. L'irinotécan est métabolisé par la carboxylestérase en SN-38. Ce dernier s'est révélé 1000 fois plus actif que l'irinotécan comme inhibiteur de la topo-isomérase I purifiée sur plusieurs lignées de cellules tumorales murines ou humaines. **PRESENTATION*** Flacon en verre de 10 ml de dispersion à diluer. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex France **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/16/1130/001 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 08/2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. *Pour une information complète se référer au RCP.

ONIVYDE® pegylated liposomal	Prix ex-usine hors TVA
Flacon de 10 ml	€ 793.69

SERVIER
moved by you

Les ostéonécroses d'origine médicamenteuse

L'ostéonécrose aseptique (ONA) est caractérisée par des infarctus osseux suite à une nécrose progressive des cellules osseuses et de la moelle osseuse. On distingue les ONA ''systémiques'', volontiers épiphysaires et multifocales et les ONA ''locales'', de cause généralement (micro)traumatique. Depuis une vingtaine d'années, l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) s'est individualisée, et plus récemment, l'ostéonécrose du conduit auditif externe (ONCAE), généralement associées à la prise de certains médicaments.

La 1ère série de cas d'ONM en relation avec la prise de biphosphonates (BP) intraveineux est décrite en 2003 par Marx et coll.[1].

Elle n'est pas sans rappeler la ''*Phossy jaw*'' touchant au 19e siècle, jusqu'à 11% des ouvriers de l'industrie des allumettes et de l'armement en contact avec les vapeurs de phosphore blanc/jaune. Seuls la mandibule et le maxillaire étaient touchés et une mortalité de 20% fut rapportée. L'épidémie de ''*Phossy jaw*'' s'est éteinte à l'arrêt de l'utilisation du phosphore[2].

L'ONM induite par les BP est définie par une lésion de la muqueuse de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé, persistant depuis plus de 8 semaines et survenant chez un patient recevant ou ayant reçu des biphosphonates, sans antécédent de radiothérapie dans la région maxillaire et sans localisation métastatique au niveau de la zone d'ONM[3]. Le terme évoluera pour devenir l'ONM induite par les médicaments (ONMM).

L'ostéonécrose associée aux médicaments pourrait potentiellement toucher n'importe quel os et a été décrite pour le CAE *(cf. infra)*, le pouce (1 cas), l'os temporal (13 cas) voire plusieurs os (ONM + ONCAE, ONCAE + atteinte de l'ATM, ONM + atteinte des os temporaux).

La liste des médicaments impliqués s'allonge

Une mise au point de 2020[4] tente de dresser la liste des médicaments associés à l'ONM (Tableau 1) en mentionnant les niveaux de preuve.

1. Les biphosphonates se lient à la matrice osseuse et sont libérés pendant la résorption osseuse, induisant alors l'apoptose des ostéoclastes. Leurs effets peuvent durer jusqu'à 10 ans après l'arrêt du traitement. Le risque est plus élevé en présence de pathologie articulaire inflammatoire ou de diabète et lorsque les BP sont administrés par voie parentérale, si la dose cumulée augmente, la durée d'administration est prolongée, des corticostéroïdes (CS) sont pris concomitamment. Le risque dépend aussi de la puissance de la molécule: les BP non azotés (étidronate, clodronate) ont une puissance plus faible; la puissance relative du risédronate, de l'ibandronate et de l'alendronate est 10 à 100 fois plus élevée que celle des non azotés bien qu'ils soient administrés per os; le pamidronate et le zolédronate, administrés par voie IV, sont 100 à 1000x plus puissants que les BP non azotés.

2. Le dénosumab est un anticorps monoclonal bloquant sélectivement le ligand RANK: il inhibe l'activité et réduit la survie des ostéoclastes, diminue la résorption osseuse, augmente la densité osseuse et est associé à l'ONMM. Si les 1ers patients décrits avaient souvent reçu des BP, de nombreux cas sont apparus par la suite chez les patients vierges de BP. Contrairement à ces derniers, le dénosumab ne se lie pas de façon permanente à la matrice osseuse et son effet résiduel sur l'os remodelé pourrait être de l'ordre de 12 à 24 mois maximum après l'arrêt du traitement. Les études sont cependant limitées tant en nombre qu'en tailles d'échantillon. Les lésions cliniques sont superposables aux lésions induites par les BP

mais il est possible qu'elles répondent mieux au traitement.

3. Les anti-angiogéniques sont capables d'inhiber la néovascularisation et sont surtout utilisés en oncologie. Parmi eux, les inhibiteurs du VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) et les TKI (*Tyrosine kinase inhibitors*) semblent liés au risque d'ONMM. Le 1er rapport de cas concerne des patients cancéreux sous bevacizumab et a été publié en 2008, sous sunitinib en 2009 et sous aflibercept en 2016. Les patients avaient généralement reçu ou recevaient des BP mais des dizaines de cas ont été ensuite décrits pour les patients traités uniquement par ces médicaments. D'autres anti-angiogéniques ont également été associés à l'ONMM: le dasatinib, l'erlotinib, l'imatinib, l'axitinib, le sorafénib et le cabozantinib. Cependant il a rarement été possible de quantifier le risque avec un niveau de preuve suffisant et on n'a pas déterminé la durée du risque après l'arrêt du traitement. Le délai d'apparition de l'ONMM varie de quelques semaines à 15 mois.

4. Les anti-TNFα, largement utilisés aujourd'hui, ont fait l'objet de rapports de cas isolés d'ONMM pour l'infliximab et l'adalimumab. Il en est de même pour le rituximab, un **anti-CD20**. Il n'existe toutefois pas suffisamment de données pour démontrer un effet statistiquement significatif sur une augmentation de l'incidence d'ONMM et aucune preuve solide pour les considérer à risque.

5. Les CS sont connus pour augmenter le risque d'ONA s'ils sont utilisés à long terme par voie systémique. Les sites les plus courants sont ici le fémur, le tibia, l'humérus, le calcanéum et le scaphoïde. Les CS par voie orale ne semblent pas provoquer d'ONMM mais pourraient augmenter le risque d'ONMM due aux BP ou au dénosumab s'ils sont donnés simultanément.

6. Pour le méthotrexate (MTX), l'association à l'ONMM est controversée, d'une part parce que de nombreux patients avaient reçu ou recevaient des BP et/ou des CS simultanément, d'autre part parce que l'ostéonécrose pourrait être due à un désordre lymphoprolifératif chronique lié au MTX. Certains auteurs ont récemment décrit des cas d'ONM chez des patients traités par faibles doses orales de MTX sur de longues périodes, en l'absence de trouble lymphoprolifératif ou de prise d'autres médicaments à risque.

7. Les inhibiteurs de mTOR, évérolimus et temsirolimus, ont des propriétés anti-angiogéniques et immunosuppressives et sont utilisés comme traitement anti-rejet de greffe ou comme anti-cancéreux. La plupart des patients sous mTOR inhibiteurs ayant présenté une ONM recevaient simultanément des BP, du dénosumab ou d'autres anti-angiogéniques. Quelques cas ont été décrits chez des patients uniquement traités par évé-

Tableau 1. Médicaments potentiellement associés à l'ONM, selon Eguia[4]

Classe	Principe actif	Azoté	Voie
Biphosphonates *			
	Etidronate	Non	PO
	Clodronate	Non	PO
	Alendronate	Oui	PO
	Risedronate	Oui	PO
	Tiludronate	Non	PO
	Pamidronate	Oui	IV
	Ibandronate	Oui	PO/IV
	Zoledronate	Oui	IV
Ac anti-RANKL	Dénosumab *		SC
Anti-angiogéniques			
Anti-VEGF	Bevacizumab		IV
	Aflibercept		IV
	Pazopanib		PO
	Cabozantinib		PO
Anti-TKI	Sunitimib		PO
	Axitinib		PO
	Dasatinib		PO
	Imatinib		PO
	Erlotinib		PO
	Sorafenib		PO
Immunomodulateurs			
Anti-TNFα (et biosimilaires)	Infliximab		IV
	Adalimumab		IV
Anti-CD20 (et biosimilaires)	Rituximab		IV
Autres	Methotrexate		IV/PO
	Temsirolimus		IV
	Everolimus		PO
	Corticoïdes		IV/PO

(*) niveau de preuve élevé – Pour les autres: voir texte.

«L'ONMM et l'ONCAEM sont des complications rares des médicaments anti-résorbant ou anti-angiogéniques dont le mécanisme exact n'est pas entièrement connu.»

rolimus. Les caractéristiques cliniques apparaissent semblables aux autres ONMM. Vu le faible nombre de cas décrits, le niveau de risque ne peut être estimé.

8. Enfin, des cas isolés ont été décrits pour l'**ipilimumab** et l'**azacitidine**. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer s'ils sont associés au risque d'ONMM.

Les BP et le dénosumab augmentent le risque d'ONCAEM. Des rapports de cas sont également publiés pour le sorafenib et le sunitinib.

Épidémiologie

Chez les patients cancéreux ne recevant pas d'anti-résorbant, le risque d'ONM varie de 0 à 0,019% (1,9 cas/10.000). Sous BP azoté par voie orale, il est à 0,1-0,21% et augmente significativement à partir de la 4e année de traitement. Sous zolédronate et pamidronate, le risque est de l'ordre de 0,7-6,7%, mais certaines petites études prospectives avancent un risque jusqu'à 28% sous BP[5]. Le risque lié au dénosumab est comparable à celui du zolédronate.

Dans le cadre d'un traitement anti-ostéoporotique, le risque d'ONMM pourrait être nettement inférieur, de l'ordre de 0,04% sous BP azoté par voie orale.

Etiologie

La physiopathologie de l'ONMM n'est pas entièrement comprise et pourrait varier selon le type de médicament. Différents mécanismes sont probables, ne s'excluant pas mutuellement, dont les principaux sont l'inhibition voire l'apoptose des ostéoclastes, l'inhibition de l'angiogenèse et l'infection/inflammation locales. Le risque est nettement majoré en cas de traumatisme, notamment une chirurgie ou extraction dentaire mais les cas spontanés existent.

L'ONCAEM

L'ONCAEM correspond à un os du CAE exposé pendant 8 semaines chez des patients utilisant des médicaments à risque en l'absence de radiothérapie antérieure dans la zone temporale, de métastase et de cholestéatome.

Le premier rapport de cas d'ONCAE liée aux médicaments (ONCAEM) est publié en 2006 par Polizzotto[6]. La 1ère revue systématique[7] sur l'ONCAEM date de 2019 et décrit 17 patients (51 à 89 ans) pour qui le délai d'apparition de la complication était de 15 mois à 20 ans.

Dans une revue récente[8], une trentaine de cas sont identifiés auxquels on pourrait ajouter 7 cas non publiés ou potentiels. Tous sauf 2 sont survenues chez des patients prenant les médicaments à risque depuis plus de 2 ans et la plupart ont été attribués aux BP, en particulier à l'alendronate (plus fréquemment prescrit?). Certains patients avaient pris 2 classes différentes de médicament à risque. Le risque d'ONCAEM est considéré plus faible que celui d'ONMM et serait inférieur à 1/10.000 avec les BP. Une sous-estimation de l'incidence est cependant probable en raison de la méconnaissance de la pathologie.

La majorité des ONCAEM surviennent chez les patients âgés, essentiellement dans le cadre d'un traitement contre l'ostéoporose mais on en a mentionné dans d'autres pathologies (myélome multiple, cancer du sein, polyarthrite rhumatoïde, carcinome rénal métastatique, ostéopénie). Aucun cas d'ONCAEM n'a été décrit chez les enfants.

On pense que les mécanismes en œuvre dans l'ONCAEM sont similaires à ceux de l'ONMM: le CAE est relativement mal vascularisé et est colonisé par les bactéries, comme la cavité buccale. Un traumatisme ou microtraumatisme est évoqué, causé par les cotons-tiges, les doigts ou un bouchon de cérumen avec formation de plaie. Comme pour l'ONMM, les BP non azotés seraient moins susceptibles de provoquer une ONCAEM.

Cliniquement, les patients avec ONCAEM peuvent être asymptomatiques ou se plaindre de l'apparition ou de l'exacerbation d'un bouchon de cérumen (35%). Les symptômes d'une otite chronique externe (otalgie, otorrhée) sont relevés dans 65% des cas[8].

Des douleurs dentaires ou orofaciales peuvent apparaître. A un stade avancé, on peut voir une paralysie du nerf facial et/ou une perte auditive. L'atteinte peut potentiellement toucher l'ATM et la mastoïde.

L'ONCAE se présente généralement par une ulcération[8], toujours située au plancher du CAE, unilatérale ou bilatérale avec exposition de l'os à nu. Un peu moins de 60% des patients avaient des données en faveur d'une surinfection. Au moins 8 cas décrits (26%) associaient ONCAEM et ONMM ou atteinte de l'ATM sans qu'aucune autre pathologie dentaire ne soit identifiée. On ignore si les patients avec ONCAEM sont plus à risque de développer une ONMM ou si c'est l'inverse.

Tableau 2. Diagnostic différentiel de l'ONCAE

Cholestéatome (risque également augmenté par les BP)
Otite externe maligne
Pathologie de l'os temporal : malignité, ostéoradionécrose…
Cancer osseux primitif ou métastase osseuse

Examens complémentaires

L'otoscopie est l'outil de dépistage. En cas de suspicion d'ONCAE, une analyse sanguine et bactériologique seront réalisées, voire un examen histologique ou anatomopathologique de biopsie, de même qu'une imagerie qui consistera en une IRM, un scanner ou un *beam cone* (CBCT), recherchant des signes de nécrose et de séquestration osseuse, évaluant l'étendue des lésions et excluant une lésion proliférative sous-jacente (métastase osseuse, myélome…). La scintigraphie osseuse peut être utile, aux globules blancs marqués, au gallium, au technétium 99 (signes d'infection, nécrose, nécrose ischémique préclinique précoce).
L'audiogramme évaluera l'audition.
Enfin, une évaluation dentaire est nécessaire, à la recherche d'une ONMM, d'une atteinte de l'ATM ou d'une autre cause d'otalgie.
La prise en charge n'est pas définie vu le faible nombre de cas. Certains auteurs préconisent une prévention avant initiation de traitement à risque: éducation à la façon la plus appropriée de nettoyer le CAE et ajustement des appareils auditifs afin d'éviter les microtraumatismes. D'autres recommandent un examen du CAE, comme on le fait pour la cavité buccale, particulièrement chez les personnes à risque d'otite externe (nageur, infection récurrente, port d'un appareil auditif, diabétique, troubles cutanés de l'oreille, syndrome de Down et personnes âgées).
Dans la revue systématique de Lopez[7], 5 patients (29%) ont été traités par des antibiotiques (Ab) et CS topiques avec récidive dans 1 cas, 4 patients (24%) par Ab topiques seuls avec récidive dans la moitié des cas, 8 cas (47%) ont nécessité un traitement chirurgical avec reconstruction (récidive dans 2 cas, un à 6 mois, l'autre à 12 mois). On lit aussi que si la chirurgie est indiquée, elle devrait se limiter à un débridement avec élimination des séquestres osseux et des arêtes vives qui pourraient être à l'origine de la répétition de traumatismes.

Conclusions

L'ONMM et l'ONCAEM sont des complications rares des médicaments anti-résorbant ou anti-angiogéniques dont le mécanisme exact n'est pas entièrement connu.
Le tableau clinique, les facteurs de risque, les investigations et le traitement de l'ONCAEM doivent encore être précisés en raison de la rareté de la maladie. A l'instar d'un bilan bucco-dentaire, une évaluation ORL pourrait être recommandée dans certains cas avant l'initiation de tels traitements, et, dans tous les cas chez les patients présentant de nouveaux symptômes otologiques lorsqu'ils prennent ou ont pris des médicaments à risque.
Il faut toutefois insister sur le fait que les avantages de tels médicaments l'emportent sur le risque d'ostéonécrose.

Prise en charge

A ce jour, aucun traitement connu n'est efficace. Pour l'ONMM, des lignes directrices et protocoles ont été rédigés. Un examen buccal est recommandé avant l'initiation des médicaments à risque. En cas d'ONMM avérée, la prise en charge précoce aide à prévenir les complications.

Outre l'arrêt du médicament incriminé et la mise en place d'un traitement conservateur, on pourra utiliser des antibiotiques oraux et IV, des CS topiques, un débridement local et l'ablation du séquestre osseux. Dans les cas avancés, une chirurgie avec reconstruction peut être nécessaire, n'excluant pas le risque de récidive. ■

Références:
1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-7.
2. Donoghue AM. Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. Med J Aust 2005; 183: 163-4.
3. Rapport de l'AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. 2006.
4. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020 Jan 1;25(1):e71-e83. doi: 10.4317/medoral.23191. PMID: 31880288; PMCID: PMC6982985
5. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol. 2008;44:857-69.
6. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. Br J Haematol. 2006 Jan;132(1):114. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05833.x. PMID: 16371027.
7. Lopez-Simon, E., Corriols-Noval, P., Castillo-Ledesma, N., & Morales-Angulo, C. (2019). Osteonecrosis de conducto auditivo externo secundaria a bifosfonatos. Revisión sistemática. Revista ORL, 10(4), 295–303.
8. Khan I. Medication-related osteonecrosis of the external auditory canal - A rapid review of the literature and relevance to special care dentists. Spec Care Dentist. 2023 Jun 29. doi: 10.1111/scd.12893. Epub ahead of print. PMID: 37384433

RECORDATI

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, équivalant 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, équivalant 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, équivalant 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 avancée 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 maintenaient 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 INDESIRABLES** 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 (≥ 1/1,000, < 1/100), rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000) et très rare (< 1/10,000), 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, hypoesthésie, 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, éructation. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** très fréquent : ecchymoses, érythème ; fréquent : prurit, sudation nocturne ; peu fréquent : moiteur, hyperhidrose ; rare : alopécie, 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, microcaulie ; 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, paresthésie au site d'injection ; fréquent : Malaise, douleur au site d'injection, hématome 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 ; 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'ostéoporose. 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 paresthésie des membres inférieurs ou une accentuation des symptômes urinaires. 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 : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES. Boîte Postale 97, 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 / 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** Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Via Matteo Civitali, 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** 09/2022. | **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):63-8. *à partir du 01/06/2023 | Recordati SRL - Avenue du Bourgmestre Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2023/073/RecBE – Avril – Date d'approbation du matériel 05/2023

Depo-Eligard Injection	7,5mg	22,5mg	45mg
Prix public* (TVA incl.)	88,08 €	231,83 €	454,18 €

RECORDATI innove et lance

Depo-Eligard™ Click & Mix

pre-connected syringe system[1]

1. Click
2. Mix
3. Ready

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.[1]

Depo-Eligard™ acétate de leuproréline

POUR UNE SUPPRESSION EN PROFONDEUR DE LA TESTOSTÉRONE[2,3]

La maladie de Sever

La maladie de Sever (apophysite calcanéenne) est une pathologie inflammatoire du calcanéum des jeunes âgés de 10 à 13 ans, en particulier lorsqu'ils pratiquent un sport de façon intensive. Cette affection est à l'origine de douleurs uni voire bilatérales à la marche ou à la course. Un œdème et une douleur à la palpation peuvent également être constatés.

Dr I. Catala avec le Dr Sarah du Rouchet, médecin du sport aux Hôpitaux du Leman

Le calcanéum ou calcanéus est le plus grand os du tarse localisé au talon. Avant d'être constitué d'os spongieux à l'âge adulte, le calcanéum se développe jusqu'à 15 ans. Jusqu'à cet âge, les os du talon sont encore constitués par plusieurs noyaux cartilagineux. L'hypothèse le plus souvent proposée pour expliquer cette pathologie évoque une croissance «trop rapide et déséquilibrée» du calcanéum pendant l'adolescence, par rapport à celle des muscles et tendons de la jambe. L'analyse histologique retrouve des micro-fractures de la zone d'insertion du tendon pendant la phase enchondrale de l'ossification. Ces micro-fractures sont à l'origine d'une série d'arrachements du cartilage, suivis d'une cicatrisation. En cas d'échec de cette guérison tissulaire, des ossicules se séparent de la face postérieure du calcanéum et un tissu cicatriciel s'interpose.

La maladie de Sever, prédominante chez les garçons, est une maladie de croissance constatée chez les enfants qui sollicitent beaucoup les structures présentes au niveau du talon, en particulier chez les enfants pratiquant un sport d'endurance comme le football, la course à pied, le tennis, la danse ou encore et l'athlétisme. Les deux talons sont concernés dans 50 à 80% des cas. Certains facteurs favoriseraient l'apparition de cette pathologie comme un indice de masse corporelle élevé (IMC), une grande taille et des troubles de la statique du pied.

Quels symptômes?

La maladie de Sever se manifeste par la survenue d'une douleur mécanique localisée sur les côtés du talon et au niveau de l'insertion du tendon d'Achille sur le calcanéum. Cette douleur peut parfois être rapportée au tendon d'Achille ou à la plante du pied. La marche sur la pointe des pieds, qui soulage la douleur, voire la boiterie, peut – si elle est prolongée - entraîner une rétractation du tendon d'Achille. L'évolution de la maladie de Sever se fait généralement par crises douloureuses entrecoupées d'accalmies.

Quels diagnostics différentiels?

Les pathologies cutanées, de type verrues plantaires, cors, durillon, corps étranger et dermatoses, doivent être systématiquement recherchées. Ce sera aussi le cas de certaines pathologies tendino-musculaire : tendinite, ténosynovite, bursite rétro-calcanéenne ou encore fracture du calcanéum. Il convient aussi d'éliminer une synostose du tarse, syndrome malformatif qui fait partie des anomalies morphologiques du pied, caractérisée par la persistance de pont d'union entre certains os généralement au niveau de l'arrière-pied et du médio-tarse, entraînant un défaut de mobilité de ces os. Autre diagnostic différentiel: l'infection ou ostéomyélite du calcanéum est une localisation rare chez l'enfant qui nécessite une immobilisation plâtrée et un traitement antibiotique.

Enfin, des pathologies tumorales pouvant être bénignes ou malignes doivent également être écartées: ostéome ostéide, sarcome d'Ewing, tumeur à cellules géantes ou kyste osseux anévrismal.

Quel traitement?

Si les signes disparaissent avec la croissance, il est possible de proposer des traitements personnalisés qui passent par une limitation de l'activité sportive, des exercices d'étirement, des antalgiques et des anti-inflammatoires et, après bilan podologique, l'utilisation de chaussures ou de semelles offrant un soutien approprié de l'arrière pied. ■

Références:
- Achar S, Yamanaka J. Apophysitis and Osteochondrosis: Common Causes of Pain in Growing Bones. Am Fam Physician. 2019 May 15;99(10):610-618.
- Duong M, Nicholson A, Gilmore A et coll. Relationship Between Sever Disease and Skeletal Maturity. .J Pediatr Orthop. 2020 Feb;40(2):93-96. doi: 10.1097/BPO.0000000000001145.
- Martinelli N, Spreafico A, Tramacere I et coll. Prevalence and Associated Factors of Sever's Disease in an Athletic Population. J Am Podiatr Med Assoc. 2019 Sep;109(5):351-356. doi: 10.7547/17-105.

La maladie de Scheuermann

La maladie de Scheuermann rachidienne, ostoéchondrose axiale, se caractérise par une accentuation de la cyphose dorsale et une atteinte spécifique de plusieurs corps vertébraux. Son diagnostic est morphologique, clinique et radiologique. Il existe aussi quelques maladies de Scheuermann lombaires, avec accentuation de la lordose.

Quelle présentation clinique?

La maladie de Scheuermann se manifeste à l'adolescence (15 ans de moyenne d'âge). Elle est un peu plus fréquente chez les garçons. Elle est souvent découverte par les parents qui constate que leur enfant ne se tient pas droit (il est «voûté») et se plaint de dorsalgies modérées persistantes. Il présente souvent un trouble de la statique rachidienne, avec un dos en cyphose accentuée, les épaules légèrement balancées en avant.

L'étiologie et la physiopathologie de cette affection restent incertaines. La maladie de Scheuermann peut résulter d'une ostéochondrite des cartilages épiphysaires supérieur et inférieur des plateaux vertébraux ou de traumatismes répétés. Certains cas sont familiaux. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une maladie bénigne.

Toutefois, pour 5 à 10% d'entre eux, cette maladie de croissance mérite une attention toute particulière, le rachis, se déformant, pouvant laisser des séquelles à vie.

Quel bilan?

Le médecin demandera une radiologie osseuse qui montrera une cunéiformisation d'au moins trois vertèbres, avec un aspect irrégulier des plateaux vertébraux (vertèbres feuilletées).

Une radiographie étendue au rachis total de face et de profil (technique EOS pour limiter l'irradiation) est conseillée, avec la réalisation d'un test de Risser pour suivre l'évolution de la maturation osseuse. Ce test est indiqué en cas de scoliose, de maladie de croissance de type Osgood, Scheuermann…

> «La maladie de Scheuermann peut résulter d'une ostéochondrite des cartilages épiphysaires supérieur et inférieur des plateaux vertébraux ou de traumatismes répétés.»

Quelle prise en charge?

90% des cas sont bénins. Une simple surveillance suffit, associée à des conseils de pratique du sport en extension, tels que volley-ball, basket-ball, natation sur le dos…, sauf en périodes douloureuses. Les sports à contraintes rachidiennes seront contre-indiqués pendant quelques temps: ski, rugby, judo, hockey sur gazon, plongeon, parachutisme, etc.

Un traitement varie selon l'importance des lésions et l'âge de l'adolescent mais on pourra le plus souvent s'abstenir de prescription d'antalgiques ou d'AINS. C'est la disparition des douleurs qui conditionne la reprise ou l'abstention de la pratique du sport.

La rééducation avec un kinésithérapeute permettra de corriger la cyphose dorsale ou la lordose lombaire, en renforçant la musculature du dos et en réalisant des étirements spécifiques.
Dans les cas les plus graves, il sera mis en place un traitement orthopédique avec la réalisation d'un corset pour réduire les déformations (cyphoses ou lordoses) et calmer les douleurs. Si celles-ci ont complètement disparu et que les signes radiologiques sont stabilisés depuis au moins trois mois, on autorisera la reprise progressive du sport. En général, cette maladie de croissance guérit chez un garçon entre 16 et 18 ans, en laissant des séquelles radiologiques visibles, mais sans aucune séquelle douloureuse. La fin de la maladie est surtout liée à la fin de la puberté et à la maturation complète du rachis. ■

Références:
- Spinnato P, Novais de Carvalho A, Bazzocchi A. Scheuermann disease. .J Clin Neurosci. 2023 Aug;114:62-63. doi: 10.1016/j.jocn.2023.05.022.
- Sardar ZM, Ames RJ, Lenke L.Scheuermann's Kyphosis: Diagnosis, Management, and Selecting Fusion Levels. J Am Acad Orthop Surg. 2019 May 15;27(10):e462-e472. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00748.
- Gaudé M, Chapurlat R, Pialat JB, Szulc P. Long term prognosis of Scheuermann's disease: The association with fragility fracture - The MINOS cohort. Bone. 2018 Dec;117:116-122. doi: 10.1016/j.bone.2018.09.016.

La lyse isthmique

La lyse isthmique – qui n'est pas à une ostéochondrite de croissance, mais qui est à l'origine de douleurs ostéoarticulaires de l'adolescent - correspond à une fracture de fatigue d'une vertèbre (fracture secondaire à des contraintes répétées de faible intensité). La lyse isthmique débute généralement dans l'enfance, et peut être présente dès l'âge de 6 ans. Elle touche globalement de 5 à 7% de la population, chiffre probablement sous-estimé, l'atteinte étant souvent asymptomatique. Mais elle est nettement plus fréquente pour le sportif, chez qui sa prévalence peut atteindre de 20 à 30%, en fonction du type de pratique sportive et de son intensité. Elle survient deux fois plus souvent chez le garçon que chez la fille.

Quels sont les mécanismes en cause?

La lyse isthmique (ou spondylolyse) est une fracture de stress des isthmes vertébraux. Elle correspond généralement au stade initial du spondylolisthésis (ou spondyloptose): déplacement d'une vertèbre sur la vertèbre sous-jacente, vers l'avant le plus souvent, et plus rarement vers l'arrière. Elle touche dans la très grande majorité des cas L5 et moins fréquemment L4.

La lyse isthmique est le plus souvent secondaire aux microtraumatismes répétés sur les pédicules vertébraux liés à l'acquisition de la marche et à la verticalisation, favorisés par la pratique de certains sports: saut, ski, basket-ball, volley-ball, tennis, handball, golf, gymnastique, danse, patinage, sports de combat…
On décrit aussi une lyse isthmique «primaire» ou «anatomique», qui n'est pas en lien avec une activité sportive. Il s'agit généralement d'une pathologie familiale caractérisée par une hypoplasie osseuse des isthmes.

Quel bilan?

Il est important de poser rapidement le diagnostic de lyse isthmique afin d'éviter l'évolution vers un spondylolisthésis. Il faut évoquer ce diagnostic chez tout enfant qui présente des douleurs du dos chroniques et/ou répétées. Il convient d'examiner de façon systématique le dos des enfants, cette pathologie pouvant être paucisymptomatique.

Ce sont l'interrogatoire et l'examen clinique qui orientent vers le diagnostic, qui sera ensuite confirmé par l'imagerie. L'examen clinique est centré sur la douleur déclenchée à la palpation, qui est basse, lombaire ou lombo-sacrée, et qui survient le plus souvent chez un enfant présentant une hyperlordose, volontiers associée à une mauvaise posture du bassin, avec une antéversion pelvienne, dont témoigne la position trop en avant des crêtes iliaques.
Le bilan paraclinique peut reposer sur une radiographie du dos dans les cas suspects, en favorisant les examens radiologiques type EOS qui permettent de visualiser tout le rachis au prix d'une faible irradiation. En cas de forte suspicion de lyse isthmique, le scanner met en évidence la fracture isthmique et précise son caractère uni- ou bilatéral. On peut lui associer une IRM lombaire qui visualise les structures ligamentaires, musculo-tendineuses et discales adjacentes et surtout la présence d'un œdème osseux plus ou moins systématisé évocateur de fracture pédiculaire, lié aux microtraumatismes. Cet examen permet également d'évaluer la date d'apparition de la lyse isthmique.

Quel traitement?

Chez les non sportifs, le corset n'est pas impératif, mais une rééducation est mise en place pour renforcer la musculature et corriger les erreurs posturales. Il n'en va pas ainsi pour les jeunes athlètes, qui doivent cesser leur activité sportive et porter un corset rigide (2 mois H 24 puis un mois en journée). Le corset est aussi indiqué lorsqu'il existe une lyse isthmique bilatérale de stade 1 (glissement de moins de 25% de la vertèbre) en raison du risque d'aggravation du glissement vertébral vers l'avant et de compression médullaire. Une indication chirurgicale peut être posée en cas d'échec du traitement médical, lorsque la vertèbre est structurellement abîmée ou en cas de listhésis sur plus de la moitié de la vertèbre inférieure.

Références:
- Silva A, Sincari M, Peixoto I, Vaz M, Mendes E.. Isthmic Spondylolisthesis in Young Gymnasts: A Report of Two Cases. Cureus. 2023 Feb 18;15(2):e35152. doi: 10.7759/cureus.35152. eCollection 2023 Feb.
- Roussouly P, Pinheiro-Franco JL Biomechanical analysis of the spino-pelvic organization and adaptation in pathology. .Eur Spine J. 2011 Sep;20 Suppl 5(Suppl 5):609-18. doi: 10.1007/s00586-011-1928-x.

Vydura® 75 mg
oral lyophilisate
rimegepant

SKUs	Public price per pack
Vydura® 1x2 ODT	€ 63,47[2]
Vydura® 1x8 ODT	€ 224,15[2]

REIMBURSED

MIGRAINE

DIFFERENT PATIENT NEEDS
ONE SIMPLE SOLUTION

Vydura: the first and only medicine available to treat and prevent migraine attacks

VYDURA is indicated for the:

- Acute treatment of migraine with or without aura in adults [1]
- Preventive treatment of episodic migraine in adults who have at least 4 migraine attacks per month.[1]

Orally disintegrating tablet
No Water needed [1]

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** VYDURA 75 mg oral lyophilisate. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** : Each oral lyophilisate contains rimegepant sulfate, equivalent to 75 mg rimegepant. **PHARMACEUTICAL FORM:** Oral lyophilisate. The oral lyophilisate is white to off-white, circular, diameter 14 mm and debossed with the symbol. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** VYDURA is indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults; preventive treatment of episodic migraine in adults who have at least 4 migraine attacks per month. **Posology and method of administration:** Posology: *Acute treatment of migraine:* The recommended dose is 75 mg rimegepant, as needed, once daily. *Prophylaxis of migraine:* The recommended dose is 75 mg rimegepant every other day. The maximum dose per day is 75 mg rimegepant. VYDURA can be taken with or without meals. *Concomitant medicinal products:* Another dose of rimegepant should be avoided within 48 hours when it is concomitantly administered with moderate inhibitors of CYP3A4 or with strong inhibitors of P-gp (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"). Special populations: *Elderly (aged 65 and over):* There is limited experience with rimegepant in patients aged 65 years or older. No dose adjustment is required as the pharmacokinetics of rimegepant are not affected by age. *Renal impairment:* No dose adjustment is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment. Severe renal impairment resulted in a > 2-fold increase in unbound AUC but less than a 50% increase in total AUC. Caution should be exercised during frequent use in patients with severe renal impairment. Rimegepant has not been studied in patients with end-stage renal disease and in patients on dialysis. Use of rimegepant in patients with end-stage renal disease (CLcr < 15 ml/min) should be avoided. *Hepatic impairment:* No dose adjustment is required in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. Plasma concentrations (unbound AUC) of rimegepant were significantly higher in subjects with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment. The use of rimegepant in patients with severe hepatic impairment should be avoided. *Paediatric population:* The safety and efficacy of VYDURA in paediatric patients (< 18 years of age) have not been established. No data are available. Method of administration: VYDURA is for oral use. The oral lyophilisate should be placed on the tongue or under the tongue. It will disintegrate in the mouth and can be taken without liquid. Patients should be advised to use dry hands when opening the blister and referred to the package leaflet for complete instructions. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC. **Special warnings and precautions for use:** Hypersensitivity reactions, including dyspnoea and rash, have occurred in less than 1% of patients treated with rimegepant in clinical studies (see "Undesirable effects"). Hypersensitivity reactions, including serious hypersensitivity, can occur days after administration. If a hypersensitivity reaction occurs, rimegepant should be discontinued and appropriate therapy should be initiated. VYDURA is not recommended: in patients with severe hepatic impairment (see "Posology and method of administration"); in patients with end-stage renal disease (CLcr < 15 ml/min) (see "Posology and method of administration"); for concomitant use with strong inhibitors of CYP3A4 (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"); for concomitant use with strong or moderate inducers of CYP3A4 (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"). Medication overuse headache (MOH): Overuse of any type of medicinal products for headaches can make them worse. If this situation is experienced or suspected, medical advice should be obtained, and treatment should be discontinued. The diagnosis of MOH should be suspected in patients who have frequent or daily headaches despite (or because of) the regular use of medicinal products for acute headache. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** Rimegepant is a substrate of CYP3A4, P-glycoprotein (Pgp) and breast cancer resistance protein (BCRP) efflux transporters. CYP3A4 inhibitors: Inhibitors of CYP3A4 increase plasma concentrations of rimegepant. Concomitant administration of rimegepant with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., clarithromycin, itraconazole, ritonavir) is not recommended (see "Special warnings and precautions for use"). Concomitant administration of rimegepant with itraconazole resulted in a significant increase in rimegepant exposure (AUC by 4-fold and C_{max} 1.5-fold). Concomitant administration of rimegepant with medicinal products that moderately inhibit CYP3A4 (e.g., diltiazem, erythromycin, fluconazole) may increase exposure to rimegepant. Concomitant administration of rimegepant with fluconazole resulted in increased exposures of rimegepant (AUC by 1.8-fold) with no relevant effect on C_{max}. Another dose of rimegepant within 48 hours should be avoided when it is concomitantly administered with moderate inhibitors of CYP3A4 (e.g., fluconazole) (see "Posology and method of administration"). CYP3A4 inducers: Inducers of CYP3A4 decrease plasma concentrations of rimegepant. Concomitant administration of VYDURA with strong CYP3A4 inducers (e.g., phenobarbital, rifampicin, St John's wort (*Hypericum perforatum*)) or moderate CYP3A4 inducers (e.g., bosentan, efavirenz, modafinil) is not recommended (see "Special warnings and precautions for use"). The effect of CYP3A4 induction may last for up to 2 weeks after discontinuation of the strong or moderate CYP3A4 inducer. Concomitant administration of rimegepant with rifampicin resulted in a significant decrease (AUC reduced by 80% and C_{max} by 64%) in rimegepant exposure, which may lead to loss of efficacy. P-gp and BCRP only inhibitors: Inhibitors of Pgp and BCRP efflux transporters may increase plasma concentrations of rimegepant. Another dose of VYDURA within 48 hours should be avoided when it is concomitantly administered with strong inhibitors of Pgp (e.g., cyclosporine, verapamil, quinidine). Concomitant administration of rimegepant with cyclosporine (a potent Pgp and BCRP inhibitor) or with quinidine (a selective Pgp inhibitor) resulted in a significant increase of similar magnitude in rimegepant exposure (AUC and C_{max} by > 50%, but less than two-fold). **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most common adverse reaction was nausea for acute treatment (1.2%) and for migraine prophylaxis (1.4%). Most of the reactions were mild or moderate in severity. Hypersensitivity, including dyspnoea and severe rash, occurred in less than 1% of patients treated. List of adverse reactions: Adverse reactions are listed by MedDRA system organ class. The corresponding frequency category for each drug reaction is based on the following convention (CIOMS III): common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100). **Acute treatment: Immune system disorders**: Uncommon: Hypersensitivity, including dyspnoea and severe rash; **Gastrointestinal disorders**: Common: Nausea. **Prophylaxis: Gastrointestinal disorders**: Common: Nausea. *Long-term safety:* Long-term safety of rimegepant was assessed in two one year, open-label extensions; 1662 patients received rimegepant for at least 6 months and 740 received rimegepant for 12 months for acute or prophylactic treatment. Description of selected adverse reactions: *Hypersensitivity reactions:* Hypersensitivity, including dyspnoea and severe rash, occurred in less than 1% of patients treated in clinical studies. Hypersensitivity reactions can occur days after administration, and delayed serious hypersensitivity has occurred. 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 Federal Agency for Drugs and Health Products – Vigilance Department, PO Box 97 - B-1000 Brussels Madou (Website: www.notifieruneffetindesirable.be; E-mail: adr@fagg-afmps.be). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/22/1645/001; EU/1/22/1645/002; EU/1/22/1645/003. **DELIVERY:** On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** June 2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

References 1. VYDURA (rimegepant) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Pfizer Europe, 06/2023
2. Public prices Vydura in Luxembourg, 2212-liste-comm.pdf (public.lu), accessed 16/12/2022.

230848 – August 2023

Scan the QR code to access the reimbursement form on the CNS website[1]

1. CNS – Grand Duchy of Luxembourg, VYDURA Reimbursement form, https://cns.public.lu/fr/formulaires/medicaments/pt-vydura.html, accessed on 21/08/2023

Pfizer

David Health: la rééducation active à réaliser à MONDORF Domaine Thermal

Pour les individus aux prises avec des affections chroniques du rachis cervical et dorsal ainsi que des troubles de l'épaule, sans parvenir à trouver une solution thérapeutique pérenne, nous avons le plaisir de présenter une proposition en la matière. C'est le concept David Health, originaire de Finlande, disponible exclusivement à MONDORF Domaine Thermal. Cette méthode pourrait potentiellement représenter la clé pour transcender ces problématiques, tout en favorisant l'amélioration du bien-être de la région dorsale et scapulaire.

Sandrine Stauner-Facques
Crédit photo: MONDORF Domaine Thermal

Le concept David Health est fondé sur une approche «*evidence based*» rigoureusement scientifique. Il constitue un réseau international composé de plusieurs centaines de centres spécialisés dans la prise en charge complète des affections chroniques du rachis cervical, dorsal, et scapulaire.
Lors de notre entretien avec Frank Hieronimy, Responsable des Cures et des Soins médicaux, et John Hulten, Responsable David Health, il a été souligné que David Health est un traitement médical produisant des résultats quantifiables.

Il convient de noter que parmi les 600 centres David Health présents à l'échelle mondiale, MONDORF Domaine Thermal occupe une position de premier plan. Les performances de ce centre sont scrutées de manière annuelle par l'entité mère du concept.

> «MONDORF Domaine Thermal occupe une position de premier plan.»

Cette réussite est indéniablement attribuable au professionnalisme et à l'engagement des kinésithérapeutes de MONDORF Domaine Thermal.

L'efficacité du programme est étayée par l'utilisation d'équipements médicaux de pointe, issus des dernières avancées technologiques, reconnus dans le domaine médical. De plus, une approche individualisée est privilégiée, car chaque patient est unique.

David Health, un concept unique

Pour les patients souffrant de douleurs chroniques au niveau du rachis cervical, dorsal, ou scapulaire qui impactent significativement leur qualité de vie, le programme David Health offre une perspective de soulagement durable. Ce concept ne se limite pas à la simple gestion des symptômes, mais s'attaque à la source même de ces troubles.

Il est essentiel de comprendre que le programme David Health n'est pas un traitement passif; il requiert l'implication active du patient dans sa propre rééducation. Après avoir suivi le programme David Health, pour maintenir les bénéfices obtenus lors du traitement de base de 24 séances, il est impératif de maintenir une pratique régulière d'activités physiques et/ou de continuer à réaliser les exercices fonctionnels enseignés au cours des séances David Health. Sans cela, les progrès réalisés pourraient s'effacer en l'espace d'un an seulement. Le maintien de ces nouveaux acquis est essentiel.

MONDORF Domaine Thermal propose également des séances d'entretien, avec une fréquence de deux séances par mois. Par ailleurs, il est recommandé de persévérer dans la réalisation des exercices d'entretien conseillés par le kinésithérapeute de référence tout au long du cycle initial des 24 séances, ce qui constitue la meilleure stratégie pour préserver les bienfaits obtenus grâce au traitement.

La 1ère séance

Un examen initial exhaustif est mené par un kinésithérapeute hautement qualifié, comprenant une anamnèse détaillée et une évaluation individuelle. Cette évaluation englobe les antécédents médicaux du patient, le profil de ses douleurs, son état psychosocial, ainsi que des mesures objectives de la mobilité et de la force musculaire. Ces données sont cruciales pour orienter de manière appropriée l'approche thérapeutique, en vue de cibler avec précision les problématiques spécifiques de chaque patient.

L'objectif principal de cette démarche consiste à élaborer un programme personnalisé, intégrant des exercices spécialement adaptés à chaque cas particulier. Le bilan résultant de cette évaluation est soigneusement expliqué au patient, et un rapport complet est transmis au médecin prescripteur.

Dès la 2e séance

Sous la surveillance attentive d'un kinésithérapeute, le patient s'engage dans un protocole thérapeutique qui intègre l'utilisation de dispositifs spécifiques au cours de chaque séance. Ce processus thérapeutique se compose des éléments suivants:

- Mouvements d'échauffement: une phase d'échauffement préliminaire est intégrée pour préparer les tissus musculaires à l'activité à venir.
- Exercices dynamiques sur des appareils de renforcement musculaire sécurisés: les exercices réalisés sur ces appareils sont spécialement conçus pour renforcer la musculature de manière sécurisée, en évitant toute surcharge excessive.
- Exercices d'étirements musculaires spécifiques: des exercices ciblés d'étirements musculaires sont effectués pour favoriser la flexibilité et la mobilité des structures musculaires et articulaires.

- Apprentissage d'exercices fonctionnels pour le maintien des résultats à domicile: le patient est formé à des exercices fonctionnels adaptés qu'il peut pratiquer chez lui afin de maintenir les progrès obtenus lors des séances.
- Enseignement des Principes Ergonomiques Essentiels: les principes ergonomiques fondamentaux sont enseignés pour permettre au patient d'adopter des gestes adéquats dans ses activités quotidiennes, favorisant ainsi la préservation de sa santé musculosquelettique.

EVE Web Access: le coeur de la solution David Health

Le concept David Health s'appuie sur la plateforme EVE (*evaluated exercice*), laquelle offre un encadrement continu au patient tout au long de l'exécution des exercices et des séances thérapeutiques, dans le but d'optimiser le traitement. L'ensemble des paramètres, comprenant l'amplitude de mouvement, la vitesse d'exécution, le nombre de répétitions, la durée de chaque exercice, ainsi que la coordination, sont scrupuleusement suivis et affichés en temps réel sur l'écran EVE-Terminal de chaque dispositif.

Grâce à la plateforme EVE, il est possible de générer à tout moment un rapport détaillé, ce qui permet une gestion précise des activités des patients. En d'autres termes, la plateforme EVE joue un rôle essentiel en fournissant des rapports en temps réel et accessibles en ligne, relatifs à la quantité et à la qualité des exercices effectués par les patients. Cette approche permet au patient d'observer en direct la qualité de son travail et de mesurer lui-même sa progression, offrant ainsi un aspect intéressant, motivant, et interactif à sa démarche thérapeutique.

Des effets prouvés

Le concept de rééducation David Health a été validé à travers l'analyse de données cliniques et d'études indépendantes ayant été diffusées dans la presse médicale. Dans un souci de préserver l'intégrité et la qualité de ce concept, les résultats issus de chaque établissement sont systématiquement centralisés et soumis à une analyse périodique rigoureuse.
Le traitement David Health se concentre sur:
- la diminution de la douleur,
- la facilitation des gestes de la vie courante,
- l'amélioration de l'endurance des muscles stabilisateurs,
- l'augmentation de l'amplitude des mouvements et de la capacité fonctionnelle,
- la normalisation de la mobilité et de la coordination motrice.

Ce qui mérite une appréciation particulière réside dans la mesurabilité des effets engendrés par le concept David Health. Frank Hieronimy et John Hulten soulignent que ces résultats se maintiennent de manière durable et définitive, à condition que le patient persévère dans la pratique d'activités sportives et d'exercices fonctionnels qui lui ont été recommandés tout au long des 24 séances David Health, tant pendant qu'après sa période de traitement.

Informations pratiques

Le programme David Health se fait sur prescription médicale uniquement (ordonnance classique) et s'échelonne sur 3 mois (24 séances) à raison de 2 séances par semaine (qui durent entre 60 à 90 minutes/séance selon la zone à traiter).
Le médecin devra noter sur son ordonnance classique: 24 séances, 2x/semaine, diagnostic ainsi que les codes selon la pathologie:
- Pour le dos: T200
- Pour la nuque T203
- Pour les épaules T206

Après accord de la Caisse Nationale de Santé, la prise en charge est de 80% en tiers payant (pour le cycle initial et les séances d'entretien). Certaines mutuelles prennent une partie des 20% qui restent à charge. ■

Des résultats durables

Conformément aux conclusions des études, il est à noter qu'entre 85 et 90% des patients présentent des résultats probants, se traduisant par une réduction notable de la fréquence et de l'intensité de la douleur, une amélioration de la mobilité et de la force, ainsi qu'une optimisation des activités de la vie quotidienne. Il convient de souligner que pratiquement 9 patients sur 10 expriment leur satisfaction à l'égard des résultats obtenus avec le concept David Health. En particulier, il est établi que David Health constitue une prise en charge efficace pour le traitement des douleurs chroniques au niveau du dos, de la nuque et des épaules.
Un bilan est systématiquement réalisé en début, au milieu et en fin du cycle initial des 24 séances afin d'évaluer de manière précise les progrès accomplis par chaque patient. Il est toutefois impératif de maintenir une activité physique continue pour préserver ces bénéfices à long terme.

MONDORF Domaine Thermal
Avenue des Bains
L-5601 Mondorf-les-Bains -
Tél: +352 23 666 810 ou
davidhealth@mondorf.lu
www.mondorf.lu

«Le concept de rééducation David Health a été validé à travers l'analyse de données cliniques et d'études indépendantes ayant été diffusées dans la presse médicale.»

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 4e 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, dextrométhorphane, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyde 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 évènements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les évènements 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.

AXURA®
Memantine

MERZ

Les Violettes, hôtel et Spa 4 étoiles en Alsace

*Souhaitez-vous vivre une expérience exceptionnelle en Alsace? L'Hôtel & Spa Les Violettes**** vous invite à découvrir son art de vivre unique et son charme exquis. Niché dans un havre de tranquillité, au milieu de la nature luxuriante, cet établissement bénéficie d'un emplacement privilégié sur la route des vins d'Alsace, à seulement 20 minutes de Colmar et de Mulhouse.*

Sandrine Stauner-Facques

Offrez-vous un moment de détente et de sérénité incomparable au *Spa des Violettes*: avec plus de 1.000 m² dédiés au bien-être du corps et de l'esprit, cet espace se trouve dans un cadre idyllique, niché au cœur de la nature alsacienne.

Un endroit incroyable

Les Violettes vous accueillent pour une multitude d'occasions : que ce soit pour une escapade romantique, un voyage d'affaires, un week-end détente entre amis ou toute autre occasion spéciale, l'établissement est prêt à vous recevoir pour vous faire vivre des moments d'exception.

Restaurants et bar

- **Le Jardin des Violettes**

Découvrez une expérience culinaire d'exception au sein de cet hôtel 4 étoiles, grâce au restaurant *Le Jardin des Violettes*. La cuisine savoureuse qui y est proposée marie avec élégance la tradition alsacienne et la modernité.

Le chef et son équipe dédient leur expertise et leur créativité à la préparation de plats régionaux gourmands, tout en mettant en avant la richesse du terroir alsacien avec une touche contemporaine.

De plus, *Le Jardin des Violettes* vous invite à explorer une carte des vins exceptionnelle, comprenant plus de 1.000 références soigneusement sélectionnées pour sublimer votre expérience gastronomique.

- **La Ferme des Moines**

Les amateurs de bonne chère seront comblés par l'expérience gustative qu'offre le restaurant *La Ferme des Moines*, situé à seulement 300 mètres en contrebas des *Violettes*. Vous y

dégusterez une cuisine régionale généreuse, le tout dans un cadre pittoresque et authentique.

• Le lounge bar

Savourez l'atmosphère cosy, confortable et élégante du lounge bar où de spacieux fauteuils et canapés vous invitent à la détente.

Plongez dans une ambiance feutrée, rehaussée par des boiseries et des poutres apparentes.

Si vous préférez la quiétude en plein air (selon la saison), la vaste terrasse offre une vue imprenable sur la forêt vosgienne, idéale pour siroter un verre ou déguster un repas tout en s'imprégnant de la nature environnante.

Le Spa

Ce Spa qui est l'un des plus beaux d'Europe s'étend sur 1.000 m². Il propose un cadre authentique, contemporain et raffiné. Le Spa est constitué de différents espaces: piscine intérieure et extérieure, saunas, hammam, jacuzzi, bio sauna, grotte à sel, laconium, bain Kneipp, fontaine à glace, salle de repos et de relaxation.

La piscine chauffée vous offre un panorama à couper le souffle, avec une vue imprenable sur les forêts et les collines environnantes.

C'est l'endroit idéal pour vous détendre en vous faisant masser par les buses de la piscine ou pour une petite séance de nage à contre-courant.

Pour une expérience de détente exceptionnelle, prenez rendez-vous à l'institut *Lara Spa*, spécialement conçu pour vous offrir une parenthèse bien-être inoubliable.

Les esthéticiennes expérimentées proposent une gamme complète de soins du corps et du visage, des gommages aux modelages relaxants, en passant par les bains hydro-massants. Leurs mains expertes vous garantissent une combinaison parfaite entre revitalisation et relaxation. ■

Un projet d'agrandissement et d'embellissement du Spa verra la jour en 2024.

Les Violettes - Hôtel & Spa - Route de Thierenbach - F-68500 Jungholtz - Tél : +33 3 89 76 91 19 - www.les-violettes.com

«Avec plus de 1.000 m² dédiés au bien-être du corps et de l'esprit, cet espace se trouve dans un cadre idyllique, niché au coeur de la nature alsacienne.»

Concert

Axelle Red - A Very Special Christmas

Axelle Red est une artiste emplie de facettes. Pour mieux la connaître, il suffit de l'écouter chanter et de la regarder évoluer sur scène.

Elle a choisi de se glisser dans les pas d'immenses chanteurs et chanteuses, *made in USA* surtout, qui, comme ses idoles Franck Sinatra, Diana Ross ou Bob Dylan, se sont un jour ou l'autre frottés au répertoire labellisé Xmas.

Axelle Red y convoque la magie, l'amour, la famille et la lumière, de *My Favorite Things* à *Silent Night,* dans une ambiance soul. Et comme elle adore plus que tout partager avec son public, elle a décidé de monter sur scène, avec sa sensibilité et sa volonté que ce soit léger et *feel good*, il n'y a aucune raison de se l'interdire. Un beau rendez-vous à ne pas manquer.

Samedi 16 décembre 2023 au CHAPITO du Casino 2000. Ouverture à 19h30 et show à 20h30 - Tarif : A partir de 45 € - www.casino2000.lu

Concert

James Blunt

James Blunt sera de passage au Luxembourg pour présenter au public *Who We Used To Be*, son septième album studio.
Préparez-vous à être enchantés par l'incomparable James Blunt lorsqu'il montera sur scène pour une soirée de musique inoubliable. Avec une voix qui porte à la fois des émotions brutes et des mélodies exquises, James Blunt est devenu une icône mondiale, captivant le public avec ses paroles sincères et ses performances qui font vibrer l'âme. L'artiste britannique est devenu une sorte de trésor national dans son pays dès le début d'une carrière marquée par des hits incontournables tels que *Goodbye My Lover* ou *You're Beautiful*. L'artiste est respecté pour son honnêteté, son esprit et son charme qu'on retrouve à la fois dans sa musique, sur scène et sur son compte Twitter toujours engageant et plein d'humour.
James Blunt prévient que certaines de ses nouvelles chansons vous feront sans aucun doute vous lever et danser sur le dance floor de la Rochkal.

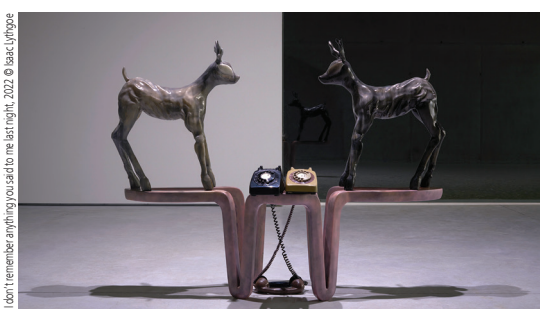
Dimanche 25 février 2024 à la Rochkal. Ouverture des portes dès 19h.

Exposition

After Laughter Comes Tears

Contournant les conventions scénographiques, *After Laughter Comes Tears* a pour cadre un espace d'exposition dynamique évoluant au fil du temps pour offrir des expériences variées aux visiteurs. Tout au long de l'exposition, les œuvres seront par ailleurs activées par des performances ou par la participation active des visiteurs qui seront ainsi encouragés à dépasser le rôle passif que les institutions culturelles leur attribue volontiers. Grâce à cette programmation culturelle riche et variée, le public occupe une place centrale dans le processus de réflexion collective que l'exposition propose d'engager.

Du 13 octobre 2023 au 07 janvier 2024 au MUDAM Luxembourg. www.mudam.com


I don't remember anything you said to me last night, 2022, © Isaac Lythgoe

GARDEZ L'ESTOMAC LÉGER ![1]

Antimetil®

- **Extrait de gingembre hautement dosé**
- **Pour toute la famille**
- **Dosage optimal**

NOUVEAU

Idéal pour les enfants (+6Y)

Goût menthe léger & agréable

Sans sucres

Existe aussi en comprimés faciles à avaler et gommes à sucer.

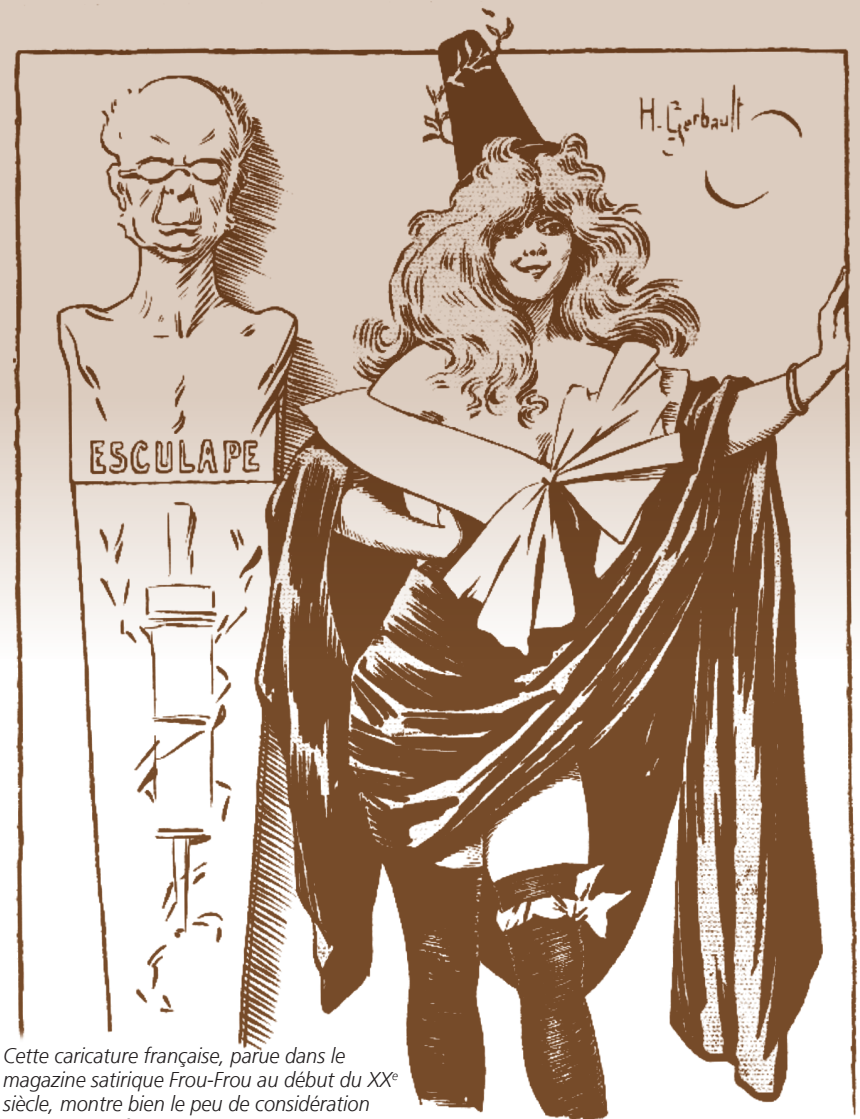
Tilman®

[1] *Le gingembre contribue au bon fonctionnement du système digestif*

Honneur aux dames

«Frl. Louise Welter ist die erste Ärztin unseres Landes» («Mlle Louise Welter est le premier docteur de notre pays»). C'est par ces mots publiés dans le Luxemburger Wort que, le 26 novembre 1923, les Luxembourgeois apprennent l'identité de la première femme médecin du Grand-Duché. Il s'agit là du résultat d'un combat de longue haleine: c'est que, longtemps, la profession médicale est restée une affaire d'hommes...

Olivier Frochisse / Dr H. Kugener



Cette caricature française, parue dans le magazine satirique Frou-Frou au début du XX^e siècle, montre bien le peu de considération accordée aux femmes médecins de l'époque.

Il ne vous aura pas échappé que, jusqu'à présent, les acteurs de cette rubrique étaient dans leur grande majorité de sexe masculin. Cela revient-il à dire que, jusqu'au siècle passé, le beau sexe était absent de l'Histoire de la médecine? Certainement pas. L'expression péjorative «remèdes de bonne femme» et le terme «sage-femme», toujours employés aujourd'hui, sont d'ailleurs là pour nous le rappeler: les soins traditionnels ou l'accouchement sont très longtemps restés aux mains des femmes. Reste que ces pratiques, telles qu'elles se faisaient à l'époque, n'ont été que très peu documentées parce que relativement confidentielles et basées sur des techniques empiriques.

Dans un autre registre, en Europe, il existe des traces de femmes médecins – pratiquant «l'art noble» et non pas simples accoucheuses/guérisseuses – dès la fin du Moyen-Âge. Au 15e siècle, l'Allemagne comptait ainsi une quinzaine de doctoresses autorisées. Un chiffre qui augmentera considérablement au siècle suivant, avec la multiplication des hospices créés pour venir en aide aux indigentes.

Incapables?

Cette ouverture de la profession aux femmes ne sera toutefois que temporaire: dès le 16e siècle, leur présence se fait anecdotique. A partir de cette époque et jusqu'au XIXe siècle, entreprendre des études universitaires est en effet très difficile, si pas impossible, pour une femme: machisme oblige, on estime alors que le beau sexe n'a pas la capacité d'étudier. Pire, dans un texte de 1832 rédigé par un médecin, Léopold Fleckles, il est stipulé que les femmes s'adonnant à l'étude et à la lecture risquent de souffrir de céphalées, d'une «inflammation du cerveau», de «mélancolie» (à prendre ici dans le sens de dépression), voire de sombrer purement et simplement dans la folie. Les mentalités évoluent néanmoins à l'aube du XXe siècle: pour ne citer que deux exemples, en 1899, la *School of Medicine* de Londres forme 254 médecins de sexe féminin tandis que la France ouvre les études de médecine aux femmes à partir de 1867.

«C'est à Louise Welter que reviendra le titre de première médecin pratiquante du pays, en 1923.»

Médecin... mais pas vraiment

Au Luxembourg, la première femme à obtenir un diplôme d'études en médecine sera Marie Schoué. En 1912, à 35 ans, elle décroche une mention «très bien» («sehr gut») à son examen de médecine pratique à l'université de Cologne-Lindenthal. Cette première diplômée luxembourgeoise passe néanmoins relativement inaperçue: le diplôme acquis ne lui donnant pas accès à la profession, tout au plus peut-elle exercer comme «Medizinalpratikant», autrement dit comme assistante. On sait d'ailleurs – et c'est d'elle la dernière trace dont on dispose – qu'elle entamera une carrière de ce type au département de médecine de l'université de Bonn en 1916.
A l'époque, une femme désireuse de s'établir comme médecin au Luxembourg doit, on l'a vu, non seulement réussir à obtenir un diplôme valable... mais aussi posséder une fameuse confiance en soi. C'est que si entamer des études est désormais possible, les clichés machistes ont la vie dure. Preuve en sont, en 1925, les propos du chirurgien François Delvaux (1873-1964): selon lui, «les femmes avaient amplement l'occasion d'élargir leurs connaissances en obstétrique et gynécologie; pendant de nombreux siècles, quand le développement de l'obstétrique était entre leurs mains [...]». Or, ajoute-t-il, les techniques n'ont absolument pas évolué durant cette période; il aura fallu attendre que des hommes s'intéressent au problème pour voir apparaître une progression. Sa conclusion, lapidaire, est que «les femmes ont lamentablement échoué dans l'histoire de l'obstétrique». Après un tel échec, il doute que le beau sexe puisse apporter quoi que ce soit à la chirurgie. Décidemment fort en verve sur le sujet, il reproche également aux femmes leur «peur de la responsabilité» et leur manque d'indépendance, les considérant comme de simples «exécutantes». Cette vision, pour misogyne qu'elle soit, est à l'époque en régression mais reste partagée par de nombreux confrères.

En 1902, l'imprimerie Bergeret de Nancy (France) édite une série de cartes postales consacrées aux «femmes de l'avenir». Conscient de la féminisation progressive du monde du travail, l'auteur imagine ici les femmes dans diverses professions traditionnellement réservées aux hommes: pompier, soldat, député, journaliste ou... médecin!

Refuge administratif

Le sexisme n'empêchera pas plusieurs femmes de franchir le pas. La première à obtenir un diplôme de médecine à l'Université de Luxembourg est Agnès Theisen, en 1922. Ce n'est toutefois qu'en novembre 1932 qu'elle sera admise à la pratique, après avoir terminé deux doctorats, en chirurgie et en obstétrique. C'est donc à Louise Welter que reviendra le titre de première médecin pratiquante du pays, en 1923. Désormais, la voie est ouverte (voir encadré).
Mais si les doctoresses sortent enfin de l'université, cela reste peu perceptible pour les patients. Nombreuses sont en effet les diplômées qui optent pour un travail dans des administrations ou à des postes où des médecins féminins sont expressément demandés: on en retrouve, par exemple, à la police des moeurs ou en médecine scolaire. La féminisation de la profession est en marche, mais mettra décidemment du temps à entrer dans les moeurs du patient! ■

2023

Avec une dédicace au Dr Martine Goergen, première femme à occuper le poste de Directeur général d'un hôpital aigu au Luxembourg.

LES PIONNIÈRES

Excepté Agnès Theisen et Louise Welter, les premières femmes médecins, dentistes ou pharmaciennes luxembourgeoises sont reprises ci-dessous :

Médecins
- Madeleine Gilson (née en 1898), diplômée en 1924 et établie à Grevenmacher
- Elise Scheuer (née en 1901), diplômée en 1927 et établie à Beggen
- Sisi Lentz (née en 1902), gynécologue établie en 1932 à Bertrange/Helfenterbruck
- Flore Kayl (née en 1904), gynécologue établie en 1932 à Esch
- Elise Hannes (née en 1906), pédiatre et gynécologue établie en 1934 à Luxembourg-ville

Dentistes
- Marcelle Dauphin (née en 1893), diplômée en 1922 et établie à Wiltz
- Hélène Philippart (née en 1902), diplômée en 1926 et établie à Luxembourg ville la même année.
- Jeanne Trierweiler (née en 1905), diplômée en 1926 et établie à Luxembourg-ville

Pharmaciennes
- Mari Lentz (née en 1896) quitta le pays au bras d'un époux allemand en 1925.
- Marguerite Delmotte (née en 1902), diplômée en 1928 et établie en 1930 à Esch

OCTOBRE 2023

Mercredi 25 octobre de 17h30 à 18h30
PERFORMANCE OPTIMISATION IN STRENGTH & CONDITIONING FOR LUXEMBOURG (EN)

Orateurs: Martin Zawieja, Maike Czasche (LIHPS LU)
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg
Info: www.chl.lu / www.lihps.lu

Mercredi 25 octobre de 10h00 à 15h00
JOURNÉE DE PRÉVENTION DE L'AVC

Lieu: Hôpital Kirchberg, 9 rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg
Info: www.hopitauxschuman.lu

NOVEMBRE 2023

Du lundi 6 novembre au mercredi 29 novembre
FORMATION SUR LE MÉSUSAGE DE L'ALCOOL

Lieu: Direction de la santé - Salle de réunion rez-de-chaussée, 20 rue de Bitbourg, L–1273 Luxembourg
Info: www.sante.public.lu

Mercredi 8 novembre de 08h00 à 16h30
JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE & TRANSLATIONNELLE

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.lih.lu

Mardi 14 novembre de 14h00 à 16h00
CAFÉ D'ÉTHIQUE: INVITATION À LA RÉFLEXION ÉTHIQUE

Thème: Quelle démarche pour la prise de décision partagée sur les soins et les traitements?
Orateur: Dan Lecocq (Université du Luxembourg et Université Libre de Bruxelles)
Lieu: Hôpital Kirchberg - Samme U.214 / U.215 au -1, 9 rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg
Info: www.hopitauxschuman.lu

Mercredi 15 novembre
LET'S TALK ABOUT SEX! LES DROITS SEXUELS ET LES VIOLENCES

Lieu: Forum Geesseknäppchen
Info: www.cesas.lu

Lundi 20 novembre
LET'S TALK ABOUT SEX! L'ÊTRE HUMAIN EN TANT QU'ÊTRE SEXUÉ / DIVERSITÉ SEXUELLE

Lieu: Centre LGBTIQ+ Cigale
Info: www.cesas.lu

Mardi 21 novembre de 19h00 à 20h30
CONFÉRENCES MÉDICALES ORTHOLUX

Thème: L'orthopédie, une histoire de 36 ans
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg 1er étage, 9 rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg
Info: www.hopitauxschuman.lu

Mercredi 22 novembre à 18h30
25ÈME COLLOQUE LUXEMBOURGEOIS DE RYTHMOLOGIE

Thème: FA 2024, défis et opportunités
Orateurs: Pr. P. Kirchhof, Dr. J. Vijgen
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg
Info: www.scl.lu

Mercredi 22 novembre de 18h00 à 19h30
CONFÉRENCE: «DEUIL INVISIBLE: DONNONS UNE VOIX AUX PARENTS EN DEUIL PÉRINATAL ET BRISONS LE TABOU»

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

Mardi 28 novembre de 09h00 à 16h30
CONFÉRENCE: EMBOLISATIONS ARTICULAIRES

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

Rélugolix traitement combiné (Ryeqo®) pour le traitement des affections gynécologiques bénignes

Cette année, le symposium sponsorisé par Gedeon Richter dans le cadre du congrès 2023 de la SEUD était consacré aux nouveaux développements en matière de traitement des affections gynécologiques bénignes. L'efficacité et la sécurité de l'antagoniste de la GnRH rélugolix, utilisé en association avec l'estradiol et l'acétate de noréthistérone (NETA), ont été abordées en détail. Depuis 2021, le traitement combiné (TC) à base de 40 mg de rélugolix utilisé en association avec 1 mg d'estradiol et 0,5 mg de NETA est approuvé par l'EMA sous le nom de Ryeqo® pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques[1]. Le rélugolix TC fait encore l'objet d'études complémentaires dans d'autres domaines gynécologiques.

Le Pr Dr Jacques Donnez, du département de gynécologie de l'Université Catholique de Louvain et les Cliniques Universitaires St. Luc de la Belgique, a fourni un bref aperçu des options thérapeutiques des fibromes utérins, qui sont les tumeurs bénignes les plus courantes chez les femmes. Les principales plaintes sont des saignements menstruels abondants pouvant donner lieu à une anémie et à une fatigue, une pression et une douleur dans le bas-ventre, une infertilité et des fausses couches.

Les fibromes utérins ont un impact important sur la qualité de vie et le fonctionnement social des femmes qui en sont atteintes. Outre les interventions chirurgicales et radiologiques, il existe un nombre limité d'options médicamenteuses. Pendant de nombreuses années et encore à l'heure actuelle, les progestatifs sont fréquemment prescrits pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques. Néanmoins, une revue récente a démontré qu'il n'existe aucune preuve de leur efficacité[2]. Au contraire, les progestatifs jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse des fibromes utérins, et leur utilisation peut justement stimuler leur croissance[2]. D'où la nécessité de trouver de nouvelles méthodes thérapeutiques. Avec l'arrivée récente des antagonistes de la GnRH par voie orale, une nouvelle ère semble commencer.

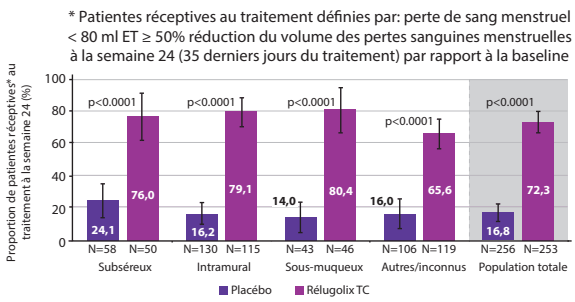
Efficacité et sécurité du rélugolix TC pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques

Le Pr Dr Ayman Al-Hendy, du Département de Gynécologie-Obstétrique de l'université de Chicago (USA), a présenté les études réalisées avec le rélugolix TC. Une monothérapie avec un antagoniste de la GnRH tel que le rélugolix induit un arrêt de la production d'oestrogènes, ce qui permet d'obtenir un contrôle des symptômes des fibromes utérins, mais induit simultanément un état ménopausique associé à des bouffées de chaleur et à une perte de densité osseuse. Néanmoins, grâce à l'ajout d'une faible dose d'estradiol (1 mg) aux 40 mg de rélugolix, il est possible de maintenir les concentrations sériques d'oestrogènes dans une marge étroite de 20 à 50 pg/ml et d'atteindre un équilibre thérapeutique intéressant permettant, d'une part, de bien contrôler les symptômes des fibromes et, d'autre part, de préserver la densité osseuse. Les symptômes vasomoteurs[3] sont également réprimés. Afin de prévenir une croissance incontrôlable de l'endomètre, on ajoute également 0,5 mg du progestatif connu NETA. Le rélugolix TC se présente sous la forme d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale. L'efficacité et la sécurité du rélugolix TC ont été évaluées au cours du programme de recherche clinique de phase 3 LIBERTY[4,5]. Avec une durée totale d'évaluation de 2 ans, il s'agit de l'étude de phase 3 de la plus grande envergure jamais réalisée dans le domaine des fibromes utérins.

Le programme consistait en 1) deux études parallèles en cours (LIBERTY 1 et LIBERTY 2) durant lesquelles les participantes ont reçu le rélugolix TC ou un placébo pendant 24 semaines, ou une monothérapie par l'antagoniste de la GnRH, rélugolix, pendant 12 semaines suivie du rélugolix TC pendant 12 semaines, 2) une étude d'extension à long terme durant laquelle toutes les participantes ont reçu le rélugolix TC pendant une période supplémentaire de 28 semaines (durée totale de traitement de 52 semaines), et 3) une étude de retrait durant laquelle les participantes ont encore reçu pendant 52 semaines le rélugolix TC (durée totale de traitement de 104 semaines) ou le placébo.

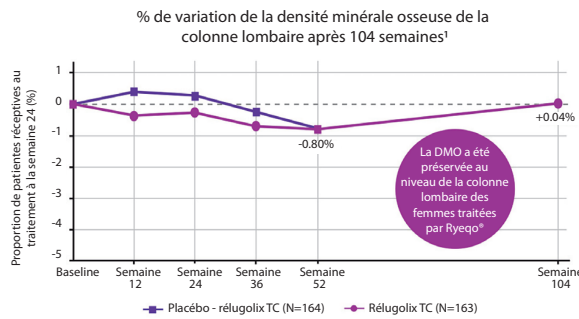
Les caractéristiques démographiques de la population de l'étude étaient similaires pour les deux études. Le critère d'évaluation primaire, c.-à-d. le pourcentage de participantes présentant simultanément une perte de sang menstruel < 80 ml et une réduction d'au moins 50% de la perte de sang menstruel, a été observé chez respectivement 73,4% et 71,2% des femmes incluses dans les études LIBERTY 1 et 2 après 24 semaines, et chez 87,7% des femmes après 52 semaines. Déjà après 4 semaines de traitement par le rélugolix TC, une réduction de ± 50% du volume de la perte de sang menstruel était observée; cette réduction était d'environ 80% après 8 semaines et atteignait 90% après 52 semaines. Après 24 semaines, une aménorrhée est survenue chez en-

Graphique 1:
rélugolix TC: pourcentage de participantes atteignant le critère d'évaluation primaire pour les différents sous-groupes de fibromes utérins[7].



Données regroupées de LIBERTY 1 et LIBERTY 2; groupes placébo et rélugolix TC
Les barres d'erreur indiquent un intervalle de confiance de 95%
TC: traitement combiné

Graphique 2:
rélugolix TC: effet sur la densité minérale osseuse, pendant une période de 104 semaines[1].



TC: traitement combiné - DMO: densité minerale osseuse

viron 50% des femmes, et c'était le cas pour 70,6% des femmes après 52 semaines. Les femmes n'ayant pas obtenu d'aménorrhée ne présentaient que des saignements cycliques ou irréguliers minimes[6]. Le Pr Al-Hendy a également indiqué qu'après une utilisation de 4 semaines, le rélugolix TC avait un effet contraceptif[1].

De manière cohérente, une sous-analyse a mis en évidence des réductions du critère d'évaluation primaire pour les différents sous-groupes selon le type de fibromes utérins, notamment les fibromes intramuraux, sous-muqueux et sous-séreux (Graphique 1)[7].

Une réduction limitée mais persistante du volume, tant du fibrome que de l'utérus, a également été observée[4,5]. Une analyse plus précise a néanmoins révélé une réduction de volume supérieure à 25% chez environ 50% des femmes, et supérieure à 50% chez 20% des femmes. Globalement, on a obtenu une réduction du volume du fibrome de 18,3% après 52 semaines[5]. L'étude a également évalué de manière détaillée l'impact sur la qualité de vie des femmes. Le rélugolix TC a permis d'obtenir une amélioration significative de la qualité de vie, tant au niveau global qu'au niveau de différents paramètres spécifiques de sous-échelles, notamment le fonctionnement sexuel[8].

Le Pr Al-Hendy a conclu qu'au cours d'une période de traitement de 52 semaines, le rélugolix TC a induit une réduction rapide, cliniquement significative et durable des saignements chez les patientes souffrant de fortes pertes de sang menstruel associées aux fibromes utérins. L'effet thérapeutique était indépendant de l'origine ethnique, de l'IMC, de la perte de sang menstruel à l'état initial et du volume de l'utérus et du fibrome utérin.

Pendant la durée totale de l'étude, aucun effet indésirable grave n'a été signalé. L'incidence des effets indésirables associés au rélugolix TC était comparable à celle observée dans le groupe placébo. Un point spécifiquement abordé dans l'étude de phase 3 était la sécurité en termes de densité osseuse. Pendant la durée totale de l'étude de 104 semaines, on a constaté un maintien de la densité minérale osseuse (Graphique 2)[1].

Grâce à son efficacité et à sa sécurité démontrées, le rélugolix TC (Ryeqo®), disponible sous la forme d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale, a été approuvé dans l'UE pour le traitement à long terme des symptômes de fibromes utérins chez les femmes en âge de procréer. L'effet contraceptif du rélugolix TC constitue un avantage supplémentaire.

TC: traitement combiné
IMC: indice de masse corporelle; EMA: European Medicines Agency, Agence européenne des médicaments; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone, hormone de libération des gonadotrophines; UCL: Université Catholique de Louvain

Avec le soutien de Gedeon Richter.

Références
1. *RCP Ryeqo, dernière version approuvée.*
2. *Donnez J. J Clin Med 2020 Dec 5;9(12):3948.*
3. *Barbieri RL. Am J Obstet Gynecol 1992 Feb;166(2):740-5.*
4. *Al-Hendy A, et al. N Engl J Med 2021 Feb 18;384(7): 630-642.*
5. *Al-Hendy A et al. Obstet Gynecol 2022 Dec 1;140(6):920-930.*
6. *Données internes.*
7. *Venturella R. et al.; oral presentation ACOG 2022.*
8. *Stewart EA et al. Am J Obstet Gynecol 2023 Mar;228(3):320.e1-320.e11.*

KEDP/DAE7VP, date of creation 09/2023

▼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. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient environ 80 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé rond de 8 mm, jaune clair à jaune, portant le code « 415 » gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Ryeqo est indiqué dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : Un comprimé de Ryeqo doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser une absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Lors de l'instauration du traitement, le premier comprimé doit être pris dans les cinq jours suivant le début des menstruations. Si le traitement est débuté un autre jour du cycle menstruel, les saignements pourront être irréguliers et/ou abondants en début de traitement. Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Ryeqo peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les fibromes utérins régressent lorsque la ménopause débute. Il est recommandé de réaliser un examen DXA après un an de traitement. Propriétés contraceptives de Ryeqo : Toute contraception hormonale doit être arrêtée avant l'instauration du traitement, car l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux est contre-indiquée. Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant au moins un mois après le début du traitement. Après au moins un mois d'utilisation de Ryeqo, Ryeqo inhibe l'ovulation chez les femmes prenant la dose préconisée et permet une contraception adéquate. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du fait que l'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement. Par conséquent, avant d'arrêter le traitement, il convient de discuter avec la patiente des méthodes de contraception appropriées et une autre contraception doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement. Oubli de comprimés : En cas d'oubli d'un comprimé, le traitement doit être pris dès que possible et être poursuivi le jour suivant à l'heure habituelle. En cas d'oubli de comprimés pendant au moins deux jours consécutifs, une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée pendant les sept jours de traitement suivants. Populations particulières : Sujets âgés Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les sujets âgés dans cette indication. Insuffisance rénale Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Insuffisance hépatique Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes présentant une hépatopathie sévère en l'absence de normalisation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique. Population pédiatrique Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans l'indication du traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. Mode d'administration : Voie orale. Ryeqo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients. Présence ou antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, p. ex.). Présence ou antécédents de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, p. ex.). Thrombophilies connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou résistance à la protéine C activée [RPCa], y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex.). Ostéoporose connue. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura. Cancers hormonodépendants connus ou suspectés (des organes génitaux ou du sein, par exemple). Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Présence ou antécédents d'hépatopathie sévère tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux. Grossesse ou suspicion de grossesse et allaitement. Saignements génitaux d'étiologie inconnue. Utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquents étaient les bouffées de chaleur (8,3 %) et les saignements utérins (4,7 %). Liste des effets indésirables : Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : 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). **Affections psychiatriques**: Fréquent: Irritabilité. **Affections vasculaires**: Fréquent: Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales**: Fréquent: Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Fréquent: Alopécie, hyperhidrose, sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angioedème, urticaire. **Affections des organes de reproduction et du sein**: Fréquent: Saignements utérins (inclut les ménorragies et métrorragies), kyste mammaire, diminution de la libido. Peu fréquent: Expulsion des fibromes utérins. 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 : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/1565/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 04/2023.

Présentation	Prix Public
RYEQO® 40 MG / 1 MG / 0,5 MG COMP PELL 84	€ 246,18

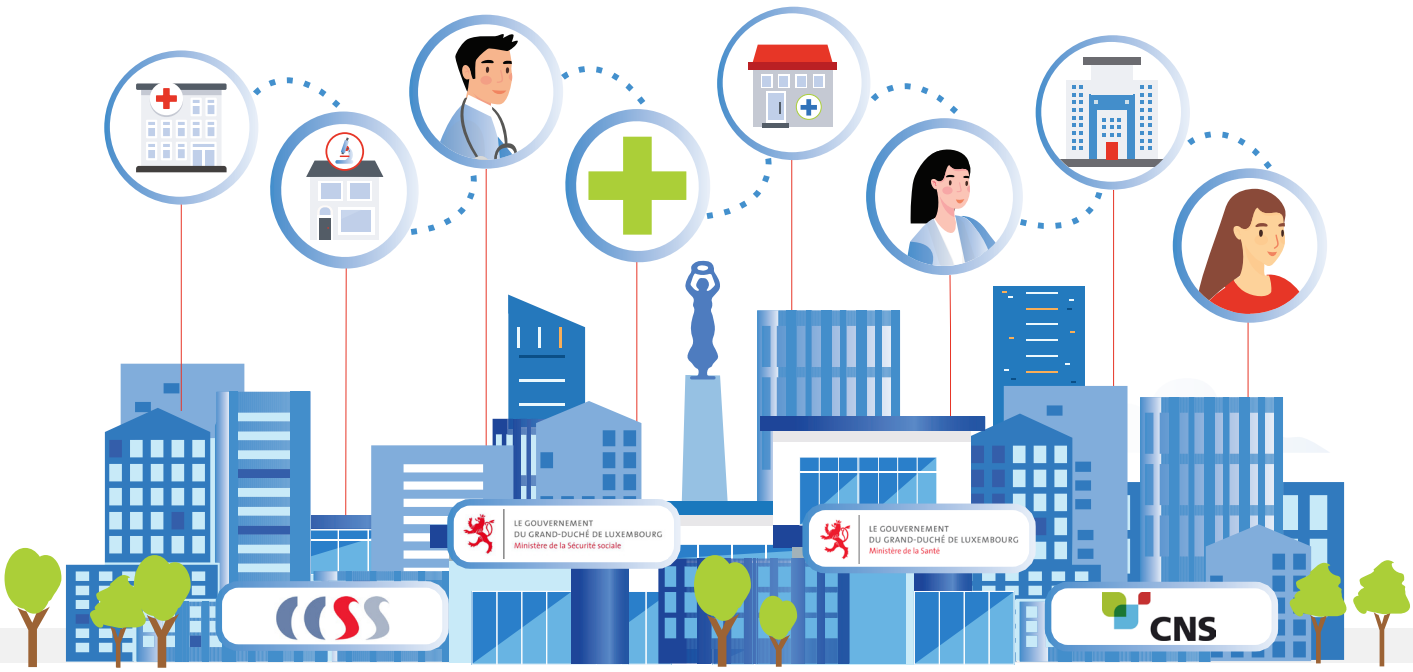
† Add-back therapy, ‡ Symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone.

Références: 1. RCP Ryeqo® - latest approved version. 2. Al-Hendy A et al. N Eng J Med 2021; 384:630-642. 3. Al-Hendy A et al Obstet Gynecol. 2022 Dec 1;140(6):920-930. 4. Al-Hendy A et al. ASRM, October 2019 O-1. 5. Al-Hendy A et al. Fertil Steril 2019;112(3):e434. Oral abstract O-265 presented at ASRM, 2019. 6. Al-Hendy A et al. ASRM, October 2020 O-205.

KEDP/DAE4QP/LU. Date of creation 04/2023.

GEDEON RICHTER
Health is our mission



Les services eSanté, **pour le partage des données de santé** en toute sécurité

Grâce aux services de santé digitaux, tels que le DSP (Dossier de Soins Partagé) et le CVE (Carnet de Vaccination Electronique), les données de santé essentielles (résultats d'analyses de laboratoire, imagerie médicale, historique vaccinal, rapports médicaux, etc.) peuvent être partagées de façon sécurisée entre professionnels de santé, et entre les patients et leurs médecins.

Cela facilite le suivi et la coordination des soins de santé pour les professionnels qui prennent le patient en charge.

Pour utiliser ces services gratuits, il suffit d'activer votre compte eSanté via l'application mobile myDSP (codes QR ci-dessous) ou directement sur notre portail www.esante.lu.

AGENCE eSanté LUXEMBOURG | Agence nationale des informations partagées dans le domaine de la santé

Carnet de Vaccination Electronique

my DSP Ma santé au cœur de nos échanges

App Store

Google Play

Les services eSanté, au cœur de l'écosystème de la santé

L'Agence eSanté a pour mission principale de faciliter le partage et l'échange de données de santé du patient entre les professionnels de santé intervenant dans son parcours de soins de santé. Les divers services eSanté facilitent ainsi le suivi et la coordination de votre prise en charge médicale, et vous permettent en tant que patient de jouer un rôle actif dans votre suivi médical. Tout cela au travers d'un seul compte, votre «compte eSanté». Petit tour d'horizon des services eSanté à votre disposition.

Le **Dossier de Soins Partagé (DSP)** est votre dossier de santé électronique personnel et sécurisé qui regroupera, dès son activation, vos données de santé essentielles déposées par les professionnels de santé qui vous suivent.

Il est sous votre contrôle direct: l'accès à votre DSP est réservé à vous-même ainsi qu'aux professionnels de santé agréés au Luxembourg à qui vous donnez un droit d'accès. Tout accès à votre DSP (consultation/dépôt de données) est tracé, avec indication du nom de la personne, de la date et de l'heure.

Actuellement, quatre types de documents sont envoyés automatiquement dans le DSP: les résultats de labo, l'imagerie médicale et les rapports qui y sont liés, le résumé patient et le résumé prestations pour les patients suivis par un médecin référent.

D'autres documents, tels que la lettre de sortie d'hôpital, vont suivre prochainement. Et en tant que patient, vous pouvez vous-même déposer des informations de santé dans l'espace personnel de votre DSP.

Le **Carnet de Vaccination Electronique (CVE)**, qui est en déploiement progressif depuis 2022, dématérialise la carte jaune actuelle. Il offre plusieurs avantages: une consultation de vos vaccins possible à tout moment, des notifications de rappel vaccinal, des recommandations vaccinales personnalisées.

Le service **MaSanté@UE** est un service d'échange de données de santé au sein de l'UE via un réseau sécurisé reliant les Points de Contact Nationaux pour la e-santé, qui permet:

1) de partager un résumé patient contenant les informations de santé essentielles avec un médecin à l'étranger.
2) de récupérer un médicament dans une pharmacie d'un autre pays européen grâce au transfert d'une prescription digitale.

En tant qu'affilié luxembourgeois, vous pouvez actuellement bénéficier de l'échange du résumé patient, en enregistrant votre consentement dans votre DSP (Configurateur de profil/ Droits d'accès). ■

Plus d'infos ou besoin d'assistance?
Tél.: (+352) 2712 5018 33
Email: helpdesk@esante.lu
Web: esante.lu

Saviez-vous que...

- un professionnel de santé a l'obligation de déposer une donnée de santé dans votre DSP dans les 15 jours suivant votre demande (article 9 du règlement grand-ducal du 6 décembre 2019 précisant les modalités et conditions de mise en place du DSP),
- vous pouvez donner un droit d'accès permanent à un professionnel de santé en l'enregistrant dans le Cercle médical de confiance de votre DSP,
- si vous ne vous sentez pas à l'aise avec les outils digitaux, vous pouvez désigner un «assistant DSP» pour vous accompagner dans la gestion de votre DSP - il bénéficie des mêmes droits d'accès que vous-même.

CHAMPIGNONS & POTIRONS

N°161 OCTOBRE 2023
Semper LUXEMBOURG
MADE IN 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 I. Catala, O. Frochisse, Dr E. Grotent, Dr H. Kugener, Samuel

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

Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

PROS, LA FLEXIBILITÉ EST VOTRE QUOTIDIEN ? NOUS AUSSI

Nos conseillers se déplacent chez vous pour vous proposer un service au meilleur prix !

RDV SUR **TANGO.LU**
OU AU **27 777 377**

- Centrale téléphonique à 9,90€/mois htva
- Abonnements mobiles pour l'international
- Tango Fibre Bizz

tango

(tango.lu)

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés ; Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. **Jardiance 10 mg comprimés pelliculés** comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). **Jardiance 25 mg comprimés pelliculés** comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** **Diabète de type 2** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ; - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique, les événements cardiovasculaires et rénaux, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du produit. **Insuffisance cardiaque** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. **Maladie rénale chronique** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie Diabète de type 2** La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥60 ml/min/1,73 m^2 et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). **Insuffisance cardiaque** La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour. **Maladie rénale chronique** La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour. **Toutes les indications** Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, cependant, il ne doit pas prendre une double dose le même jour. **Populations particulières** **Insuffisants rénaux** En raison de l'expérience limitée, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 20 mL/min/1,73 m^2. Chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2, la dose quotidienne d'empagliflozine est de 10 mg. Chez les patients souffrant de diabète de type 2, l'efficacité de l'empagliflozine en termes de réduction glycémique est diminuée en cas de DFGe inférieur à 45 mL/min/1,73 m^2, et probablement absente si le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2. De ce fait, si le DFGe descend en dessous de 45 mL/min/1,73 m^2, l'association d'un autre traitement hypoglycémiant doit être envisagée, si nécessaire (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP). ***Insuffisants hépatiques*** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. ***Patients âgés*** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique **« Effets indésirables »**). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES** **Résumé du profil de sécurité Diabète de type 2** Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). ***Insuffisance cardiaque*** Les études EMPEROR ont inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite (N = 3 726) ou préservée (N = 5 985) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentaient un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved combinées était l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 11,4 %, placebo : 9,7 %). ***Maladie rénale chronique*** L'étude EMPA-KIDNEY a inclus des patients présentant une maladie rénale chronique (N = 6 609) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ 44 % des patients présentaient un diabète de type 2. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans l'étude EMPA-KIDNEY étaient la goutte (empagliflozine : 7,0 %, placebo : 8,0 %) et l'insuffisance rénale aiguë (empagliflozine : 2,8 %, placebo : 3,5 %), qui ont été plus fréquentes chez les patients du groupe placebo. Le profil de sécurité général de l'empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées. ***Liste des effets indésirables*** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe (en gras) et fréquence absolue (souligné). Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à <1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Liste des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation : **Infections et infestations** Fréquent Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales[a] ; Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosepsis)a Rare Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)* **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)a Fréquent Soif Peu fréquent Acidocétose * **Affections gastro-intestinales** Fréquent Constipation **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent Prurit (généralisé) ; Rash Peu fréquent Urticaire ; Angio-œdème **Affections vasculaires** Très fréquent Hypovolémie[a] **Affections du rein et des voies urinaires** Fréquent Augmentation des mictions[a] Peu fréquent Dysurie Très rare Néphrite tubulo-interstitielle **Investigations** Fréquent Augmentation des lipides sériques[a] Peu fréquent Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire[a] ; Augmentation de l'hématocrite[a]. a Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. * Voir rubrique 4.4 du RCP. **Description de certains effets indésirables** ***Hypoglycémie*** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 6,5 %, placebo : 6,7 %). **Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, les cas d'hypoglycémie majeure ont été observés à une fréquence similaire chez les patients diabétiques traités par empagliflozine et par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 2,2 %, placebo : 1,9 %). ***Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales*** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg : 2,3 %, placebo : 0,8 %) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg : 1,7 %, placebo : 0,7 %) lorsqu'ils étaient traités par empagliflozine comparé au placebo. ***Augmentation des mictions*** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (<1 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg : 0,9 %, placebo : 0,5 %). ***Infection des voies urinaires*** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. ***Hypovolémie*** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). ***Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire*** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5% ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m2). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. Ce phénomène a également été observé dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque et dans l'étude EMPA-KIDNEY.

Augmentation des lipides sériques Les augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion étaient respectivement, pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo, de 4,9 % et 5,7 % contre 3,5 % pour le cholestérol total ; de 3,3 % et 3,6 % contre 0,4 % pour le HDL-cholestérol ; de 9,5 % et 10,0 % contre 7,5 % pour le LDL-cholestérol ; et de 9,2 % et 9,9 % contre 10,5 % pour les triglycérides. ***Augmentation de l'hématocrite*** Les augmentations moyennes de l'hématocrite, par rapport à l'inclusion, étaient de 3,4 % et 3,6 % pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg respectivement, contre 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG Outcome, les valeurs de l'hématocrite sont revenues à peu près aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après la fin du traitement. **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 : ***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 ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance MODE DE DÉLIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés). **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07/2023 -

Notes:

§ JARDIANCE® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de JARDIANCE®. JARDIANCE® ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'ACD. JARDIANCE® doit être utilisé avec prudence chez les patients susceptibles de présenter un risque accru d'acidocétose pendant le traitement par JARDIANCE®. Chez les patients chez qui on soupçonne ou diagnostique une ACD, le traitement par JARDIANCE® doit être interrompu immédiatement. Pour l'utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, voir le RCP.

¶ Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit pour plus de détails sur la posologie. Pour les patients atteints de DT2 : Augmenter à 25 mg une fois par jour chez les patients atteints de DT2 qui tolèrent 10 mg et qui ont besoin d'un contrôle glycémique supplémentaire.

JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique.

*Dans l'étude EMPA-KIDNEY® –étude randomisée, à groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez 6 609 patients atteints d'IRC –l'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE® 10 mg (n=3 304) ont été évaluées par rapport à un placebo (n=3 305). Le critère d'évaluation principal de l'étude EMPA-KIDNEY® se composait des décès d'origine CV ou de la progression de la maladie rénale. Les patients traités avec JARDIANCE® ont présenté une RRR de 28 % pour ce critère d'évaluation (HR=0,72 ; IC à 95 % : 0,64-0,82 ; p<0,001).

†Dans l'étude EMPEROR-Reduced® –étude randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée contre placebo, menée chez 3 370 patients atteints d'ICFEr– l'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE® 10 mg (n=1 863) ont été évaluées par rapport à un placebo (n=1 867). Les sujets étaient des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II, III ou IV) et présentant une fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40 %). Le critère d'évaluation principal de l'étude EMPEROR-Reduced® se composait des décès d'origine CV ou des HIC, analysés sous forme de délai jusqu'au premier événement. Les patients traités avec JARDIANCE® ont présenté une RRR de 25 % pour ce critère d'évaluation (HR=0,75 ; IC à 95 % : 0,65-0,86 ; p<0,001). Dans l'étude EMPEROR-Preserved® –étude randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée contre placebo, menée chez 5 988 patients atteints d'ICFEp–l'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE® 10 mg (n=2 997) ont été évaluées par rapport à un placebo (n=2 991). Les sujets étaient des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II, III ou IV) et présentant une fraction d'éjection préservée (FEVG > 40 %). Le critère d'évaluation principal de l'étude EMPEROR-Preserved® se composait des décès d'origine CV ou des HIC, analysés sous forme de délai jusqu'au premier événement. Les patients traités avec JARDIANCE® ont présenté une RRR de 21 % pour ce critère d'évaluation (HR=0,79 ; IC à 95 % : 0,69-0,90 ; p<0,001).

‡Le principal critère composite dans l'étude EMPA-REG OUTCOME® était le MACE à 3 points, comprenant les décès d'origine CV, l'IM non fatal ou l'AVC non fatal, qui ont été analysés dans le groupe JARDIANCE® regroupé par rapport au groupe placebo. Les sujets étaient des patients adultes présentant un DT2 insuffisamment contrôlé et une MC, une MAP ou des antécédents d'IM ou d'AVC. La RRR de 14 % dans le MACE à 3 points (HR=0,86 ; IC à 95 % : 0,74-0,99 ; p<0,001 pour la non-infériorité; p = 0,04 pour la supériorité) était attribuable à une réduction du risque de décès d'origine CV (HR=0,62 ; IC à 95 % : 0,49-0,77) ; il n'y avait pas de changement de risque d'IM non fatal HR=0,87 ; IC à 95 % : 0,70-1,09) ou d'AVC non fatal (HR=1,24 ; IC à 95 % : 0,92-1,67).

Abréviations:

CV = cardiovasculaire; DT2 = diabète de type 2 ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IC = insuffisance cardiaque; IC = intervalle de confiance; ICFEp = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée; ICFEr = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite; IM = infarctus du myocarde; IRC = insuffisance rénale chronique ; MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs; MAP = maladie artérielle périphérique; MC = maladie coronarienne; MCV = maladie cardiovasculaire; NYHA = New York Heart Association ; HR = rapport de cotes ; RRR = réduction du risque relatif; ACD = acidocétose diabétique

Références:

1. JARDIANCE® RCP, version actuelle disponible.
2. Herrington WG, StaplinN, WannerC, et al. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N EnglJ Med. 2023:388(2):117-127. (EMPA-KIDNEY results and the publication's Supplementary Appendix.)
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N EnglJ Med. 2020:383(15):1413-1424. (EMPEROR-Reduced results and the publication's Supplementary Appendix.)
4. Anker SD, Butler J, FilippatosG, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N EnglJ Med. 2021:385(16):1451-1461. (EMPEROR-Preserved results and the publication's Supplementary Appendix.)
5. ZinmanB, WannerC, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N EnglJ Med. 2015:373(22):2117-2128. (EMPA-REG OUTCOME® results and the publication's Supplementary Appendix.) -

PC-BE-103821 - 08/2023

Boehringer Ingelheim